

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**



ACHO

REVISTA COLOMBIANA DE
**HEMATOLOGÍA
Y ONCOLOGÍA**

Título abreviado: Rev Col Hematol Oncol

ISSN 2256-2877. * e-ISSN 2256-2915
Doi: <https://doi.org/10.51643/v10.n1.2023>

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

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

Cra. 7 A N° 123-25 Edificio MPH Piso 3
Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (601) 745 0664
www.acho.com.co



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 10 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2023

Miembros de la Junta Directiva ACHO 2022-2024

Presidente

Dr. Ricardo Elías Brugés Maya

Vicepresidente

Dra. Claudia Lucía Sossa Melo

Secretario

Dr. William Armando Mantilla Durán

Tesorero

Dr. Mario Fernando Quintero Ocaris

Vocales

Dr. Ray Antonio Manneh Kopp

Dra. Laura Bernal Vaca

Dr. Néstor Eduardo Llinás Quintero

Dr. Diego Emilio Lopera Cortés

Dr. Jair Figueroa Emiliani

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

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

Bogotá D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

www.acho.com.co

**Encuentre toda la información de este número en
<https://revista.acho.info>**

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

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

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



REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA

VOLUMEN 10 - NÚMERO 1 * ENERO - JUNIO DE 2023

Comité Editorial

EDITOR EN JEFE

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



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

Diego Emilio Lopera Cortes, MD, Esp.
Oncólogos del Occidente
Manizales, Colombia

MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

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



Jesús Solier Insuasty Enríquez, MD, Esp.
Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga, Colombia

Andrés Yepes Pérez, MD, Esp., MSc
Hospital San Vicente Fundación
Medellín, Colombia

Milton Alberto Lombana Quiñónez, MD, Esp.
Clínica de Occidente
Cali, Colombia

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



Ricardo Elías Bruges Maya, MD, Esp.
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, Colombia



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



William Armando Mantilla Durán, MD, Esp.
Fundación Cardioinfantil
Bogotá, Colombia

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

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



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2023 • Volumen 10 - Número 1

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

- 7 Registros de Cáncer Institucionales y Poblacionales**
Ramos PL.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 10 Perfil microbiológico en pacientes con mieloma múltiple que presentaron neutropenia febril durante trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos: descripción de una serie de casos.**
Herrera Rueda GA, Herrera Blandón DJ, Saldarriaga Bedoya K, Cardona Molina A, Karduss Urueta AJ.
- 27 Primer reporte del registro institucional de pacientes con cáncer, en un centro de Medellín, Colombia.**
Preciado Franco BE, Morán Ortiz D, Lema Calidonio C, Fernández Turizo MJ, Calle Correa E, Pineda Álvarez M, Ospina Sánchez JP, Villegas Sierra LE, Luján M, Egurrola Pedraza JA, Lema Medina M.

CASOS CLÍNICOS

- 43 Reporte De Caso: Teratoma Maduro Hepático Primario en la Infancia.**
Paz Sol Mesta C, Apaza León JL, Tello Pezo M, Lipa Chancolla R, Paz Soldan Oblitas.
- Sarcoma mieloide mamario bilateral como manifestación extramedular de leucemia mieloide aguda en una adolescente: reporte de caso.**
- 52** Daniels García MJ, Ferreira Pacheco EM, Tous Barrios KE, Armella HM, Gonzáles Cabarcas A, Méndez Campos ZL.

ARTÍCULOS ESPECIALES

- 61 Nuevos registros sanitarios en oncología en Colombia durante la pandemia COVID-19. Parte 1: antineoplásicos orales, agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales excluyendo inhibidores de punto de control inmunológico.**
Lema Medina M, Llinás N, Bravo A, Hernández JC.
- 85 Nuevos registros sanitarios en oncología en Colombia durante la pandemia COVID-19. Parte 2: inhibidores de punto de control inmunológico.**
Lema Medina M, Llinás N, Bravo A, Hernández JC.



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Enero - Junio de 2023 • Volumen 10 - Número 1

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- 7 Institutional and Population Cancer Registry.**
Ramos PL.

ORIGINAL ARTICLES

- 10 Microbiological profile in patients with multiple myeloma who developed febrile neutropenia during autologous hematopoietic stem cell transplantation.**
Herrera Rueda GA, Herrera Blandón DJ, Saldarriaga Bedoya K, Cardona Molina A, Karduss Urueta AJ.
- 27 The first report of institutional cancer registry in a center located in Medellín, Colombia.**
Preciado Franco BE, Morán Ortiz D, Lema Calidonio C, Fernández Turizo MJ, Calle Correa E, Pineda Álvarez M, Ospina Sánchez JP, Villegas Sierra LE, Luján M, Egurrola Pedraza JA, Lema Medina M.

CLINIC CASES

- 43 Case Report: Primary Liver Mature Teratoma in Childhood.**
Paz Sol Mesta C, Apaza León JL, Tello Pezo M, Lipa Chancolla R, Paz Soldan Oblitas.
- 52 Bilateral mammary myeloid sarcoma as an extramedullary manifestation of acute myeloid leukemia in an adolescent girl: case report.**
Daniels García MJ, Ferreira Pacheco EM, Tous Barrios KE, Armella HM, Gonzáles Cabarcas A, Méndez Campos ZL.

SPECIAL ARTICLES

- 61 New approved uses of antineoplastic agents during the COVID-19 pandemic in Colombia- Part 1: Oral antineoplastic agents, cytotoxic agents, and monoclonal antibodies excluding immune checkpoint inhibitors.**
Lema Medina M, Llinás N, Bravo A, Hernández JC.
- 85 New approved uses of antineoplastic agents during the COVID-19 pandemic in Colombia- Part 2: Immune checkpoint inhibitors**
Lema Medina M, Llinás N, Bravo A, Hernández JC.



Registros de Cáncer Institucionales y Poblacionales

Institutional and Population Cancer Registry

» Pedro Luis Ramos MD. MSc.
Medicina Interna-Oncología.



¹ Clínica Sanitas Oncocare.

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.666>

Los registros de cáncer son esenciales en el control de esta patología; los sistemas de vigilancia epidemiológica son importantes en la prevención, planeación y evaluación de resultados en el control del cáncer. La confiabilidad de la información de los registros les da el valor y esto depende de los procesos de control de calidad. Desafortunadamente la información sobre el comportamiento epidemiológico del cáncer en los países en desarrollo no es de la mejor calidad. En Colombia existen cinco registros poblacionales, disponibles en las ciudades de Cali, Pasto, Manizales, Bucaramanga y Barranquilla.^{1,2}

Los registros realizan búsqueda activa de casos en hospitales, clínicas, IPS ambulatorias, laboratorios de patología, radiología, medicina nuclear, laboratorios clínicos e instituciones oncológicas e información de defunciones disponible en el Dane. La población a riesgo es obtenida de las estimaciones quinquenales del Dane³

Para evaluar la calidad de los datos se aplica la metodología propuesta por la IARC.^{4,5} Las bases de datos se revisan utilizando herramientas informáticas donde se realizan chequeos de

los códigos de sexo, fecha de incidencia, fecha de nacimiento, código de topografía, código de morfologías, código de comportamiento y grado, detección de duplicados y casos de múltiples primarios. Se evalúa la consistencia interna con chequeos cruzados; los casos reportados como inconsistentes son revisados en las fuentes de información y se hacen confirmaciones y correcciones pertinentes.

Para evaluar la calidad de los datos se analizan cuatro dimensiones: comparabilidad, exhaustividad, validez y oportunidad.⁴⁻⁶

Comparabilidad: se define como el acuerdo entre los lineamientos internacionales, las definiciones y las prácticas de clasificación y codificación aplicadas por el registro a evaluar.

Se define como caso registrable a todos los tumores malignos invasivos primarios con o sin verificación histológica en todas las localizaciones y se excluyen tumores *in situ*, lesiones preneoplásicas y tumores de comportamiento incierto.

Ehhaustividad: se define como la condición en la cual las neoplasias malignas que cumplen

la condición de caso registrable son incluidas en la base de datos. Se evalúa con cuatro indicadores:

1. Comparación de las tasas de incidencia estandarizadas por edad y sexo en cáncer pediátrico,
2. Comparación de las tasas de incidencia estandarizadas por edad y sexo en general comparadas con otro registro,
3. Comparación del porcentaje de casos morfológicamente verificados, y
4. Comparaciones en las razones de mortalidad/incidencia.

Validez: se define como la proporción de casos en el registro con determinado atributo (morfología, tipografía, edad, sexo, etc.) que realmente tiene dicho atributo. Se evalúa con él %MV del porcentaje de casos registrados con base en el certificado de defunción solamente %DCO y del porcentaje de casos con localización primaria desconocida o mal definida, comparando el resultado con los datos reportados del quinquenio anterior. La revisión automatizada de la consistencia interna también se considera como un indicador de validez.

Oportunidad: se define como el tiempo transcurrido desde la ocurrencia del caso hasta el ingreso completo de la información en el registro.

En Colombia se han hecho estudios para evaluar los registros institucionales y poblacionales, pero en pocos se ha evaluado la calidad de la información. En un estudio de la Universidad Javeriana basado en estándares internacionales, fueron evaluados seis dominios o dimensiones en 12 registros institucionales de cáncer a nivel nacional existentes en la década de los 90; este fue auspiciado por el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia.

Los dominios evaluados fueron: recursos humanos (personal entrenado para mantener

el registro, calidad de los datos (aspectos relacionados al control de calidad de los datos), recursos técnicos (recursos tecnológicos para captura y análisis de datos), recursos logísticos (aspectos relacionados con la localización y seguridad de los datos, recursos políticos (el interés y soporte y uso de los datos en la toma de decisiones institucional) y disseminación de la información (si la información se comparte con otros miembros de la institución, otras instituciones y personas interesadas).⁷

Para lograr un buen registro poblacional se debe tener un registro institucional de buena calidad que cumpla con los estándares internacionales y a continuación tener una buena base para ascender a un registro de población de alta calidad.

El estudio de Lema y cols. publicado en este número *The First report of an institutional-based cancer registry in Clinica de Oncologia Astorga, in Medellin, Colombia*, fue creado para producir información local sobre las características sociodemográficas y clínicas, las terapias y los resultados de supervivencia de los pacientes con los tumores más frecuentes en la Institución, con lo cual podemos expandir a las demás instituciones especializadas en oncología y lograr registros institucionales con estándares de alta calidad que permitan en un futuro más registros poblacionales y tener estimativos de incidencia y mortalidad más acordes a nuestra realidad nacional.

Referencias

1. Parkin DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol.* 2008;13:102-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10147-008-0762-6>
2. Curado MP, Voti L, Sortino-Rachou AM. Cancer registration data and quality de indicators in low- and middle-income countries: their in-

- terpretation and potential use for the improvement of cancer care. *Cancer causes & control*. 2009;20:751-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9288-5>
3. DANE. Estimaciones y proyecciones de población, 1985-2020 [Internet]. Estimación y proyección de población nacional, departamentales y municipales por grupos quinquenales de edad y edades simples de 0 a 26 años, 1985-2020. [citado 20 Ene 2012]. Disponible en: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=75&Itemid=72
 4. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cáncer*. 2009;45:747-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.032>
 5. Parkin DM, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Can*. 2009;45:756-64. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.033>
 6. Cendales R, Pardo C, Uribe C, López G, Yépez MC, Bravo LE. Data quality at population-based cancer registries in Colombia. *Biomédica*. 2012;32:536-44. Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i4.756>
 7. Cuervo LG, Roca S, Rodríguez MN, Stein J, Izquierdo J, Trujillo A, et al. Evaluación of institutional cancer registries in Colombia. *Rev. Panam Salud Pública*. 1999; 6:202-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49891999000800008>

Perfil microbiológico en pacientes con mieloma múltiple que presentaron neutropenia febril durante trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos: descripción de una serie de casos

Microbiological profile in patients with multiple myeloma who developed febrile neutropenia during autologous hematopoietic stem cell transplantation

» Guillermo Andrés Herrera Rueda MD. Esp.¹



» Deisy Johana Herrera Blandón. MD.¹

» Kevin Saldarriaga Bedoya.²



» Angélica Cardona Molina.³



» Amado José Karduss Urueta. MD. Esp.¹

¹ Instituto de Cancerología Las Américas AUNA. Medellín, Colombia.

² Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Fundación Ideas AUNA. Medellín, Colombia.

Recibido el 14 de diciembre de 2022; aceptado el 27 de febrero de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.500>

Resumen

Las unidades de trasplante de precursores hematopoyéticos deben conocer su perfil epidemiológico con el fin de ajustar los protocolos de antibiótico en neutropenia febril. **Objetivo:** describir los aislamientos microbiológicos relacionados con los eventos de neutropenia febril de una serie de casos de pacientes con mieloma múltiple durante la hospitalización por trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos. **Métodos:** se realizó un análisis descriptivo de datos retrospectivos de una serie de 62 pacientes con neutropenia febril, hospitalizados por trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos durante el periodo comprendido entre el 1° de enero del 2020 y junio del 2021. **Resultados:** el 50 % de los pacientes tuvo un foco infeccioso documentado, de los cuales el 70.9 % fue por prueba microbiológica positiva y el restante por razón clínica. De aquellos identificados por laboratorio, la bacteriemia fue el principal foco (19/62), seguida por la gastroenterocolitis (9/31). De los microorganismos aislados en hemocultivo el más frecuente fue *S. epidermidis* (14/19). **Conclusiones:** la mitad de los pacientes con neutropenia febril presentaron foco infeccioso documentado, la mayor parte bacteriemia por cocos Gram positivos coagulasa negativa, con baja prevalencia de gérmenes Gram negativos y de hongos. Independiente del subtipo de aislamiento hubo una baja prevalencia de desenlaces adversos en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Mieloma múltiple; neutropenia febril; trasplante autólogo; microbiología.

* **Autor para correspondencia:** Guillermo Andrés Herrera. Médico Internista y Hematólogo. Instituto de Cancerología Las Américas AUNA.

Correo electrónico: guillermo.herrera@udea.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.500>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Transplant units must understand their epidemiological profile to adjust the antibiotic protocol in febrile neutropenic. **Objective:** Describe microbiological outcomes related to the febrile neutropenia events of a multiple myeloma patients cohort during the hospitalization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** A descriptive analysis was made from retrospective data of 62 patients with multiple myeloma who presented febrile neutropenia when hospitalized for autologous hematopoietic stem cell transplantation between 01 January 2020 and June 2021. A description of the source of infection and the isolated microorganism was presented. **Results:** 50% of the patients had a documented or defined source of infection, of which 70.9% were made from positive microbiologic tests and the rest from clinical criteria. Of those identified from the laboratory, bacteremia was the principal documented source (19/62), followed by gastroenterocolitis (9/31). From the isolated agents in blood cultures, the most frequent was *S. epidermidis* (14/19). **Conclusions:** Half of the patients with febrile neutropenia had a documented infection, most of them bacteremia due to coagulase-negative Gram-positive cocci, with a low prevalence of Gram-negative bacteria and fungus, independently of the subtype of isolation, there was a low prevalence of adverse outcomes in the cohort.

Keywords: Microbiology; multiple myeloma; febrile neutropenia; transplantation; autologous.

Introducción

El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos es una opción importante en la terapia en pacientes con mieloma múltiple y buen estado funcional. Este procedimiento ha mejorado la supervivencia libre de progresión en esta entidad que por ahora se sigue considerando incurable.¹ Sin embargo, existen riesgos asociados al trasplante incluyendo la ocurrencia de infecciones que implican morbilidad. De hecho, la neutropenia febril es una de las principales causas de muerte relacionada con la etapa temprana de esta modalidad de tratamiento.^{2,3} Conocer los aspectos microbiológicos de pacientes con neutropenia febril puede permitir a las unidades de trasplante ajustar sus políticas de antibióticos.⁴

El presente estudio tiene como objetivo describir los aislamientos microbiológicos relacionados con los eventos de neutropenia

febril de una serie de pacientes con mieloma múltiple, durante la hospitalización por trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

Materiales y métodos

Es un estudio descriptivo, retrospectivo tipo serie de casos, los cuales fueron tomados de las historias clínicas disponibles en el registro electrónico de la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la Clínica Las Américas AUNA en Medellín, Colombia. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo en el periodo comprendido entre enero de 2020 y junio de 2021, que presentaron al menos un episodio de neutropenia febril, definido según la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) como una temperatura oral única de ≥ 38.3 °C (101 °F) o una temperatura de ≥ 38.0 °C (100.4 °F) sostenida

durante un período de una hora, en pacientes con un recuento de neutrófilos menor de 500 cel/uL o < 1000 cel/uL que se prevea que baje de 500.⁵

Todos los pacientes recibieron como condicionante melfalán en dosis entre 140 y 200 mg/m² y fueron hospitalizados en habitación individual con aislamiento protector. Durante la fase de neutropenia recibieron profilácticamente aciclovir y fluconazol, pero no profilaxis antibacteriana. La estrategia de uso de antibióticos utilizada durante el episodio de neutropenia febril fue de desescalamiento, inspirado en las guías ECIL-4⁶ y el antibiótico escogido como primera línea fue meropenem. En todos los episodios de fiebre y neutropenia se tomaron hemocultivos (2 aerobios y 2 anaerobios) y según el cuadro clínico, se realizaron estudios microbiológicos y de imagen complementarios. Todos los pacientes recibieron filgrastim a partir del quinto día del trasplante.

Los datos de las variables de interés fueron recolectados y tabulados usando Microsoft Excel en su versión 360[®] que posteriormente se exportó para el tratamiento estadístico de datos usando R-Studio[®].

Los procedimientos, pruebas de laboratorio y personal utilizados en este estudio fueron guiados por los protocolos institucionales de Clínica Las Américas AUNA, los cuales se describen detalladamente en el Anexo 1, al final del documento.

Resultados

Características de los pacientes

En total se incluyeron sesenta y dos (n=62) adultos con diagnóstico de mieloma múltiple sometidos a trasplante durante el periodo de estudio. Las características clínicas más

relevantes se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes (n=62) antes de iniciar el trasplante

Variable	Valores (n %)
Edad	
Mediana	59 años
Rango	32-73 años
Sexo	
Masculino	24 (38.7 %)
Femenino	38 (61.29 %)
IMC	
Mediana	24.85
Bajo peso	6 (9.6 %)
Peso normal	26 (41.9 %)
Sobrepeso/obesidad	30 (48.3 %)
Área de Superficie Corporal	
Mediana	1.64
Rango	(0.51-2.27)
ECOG	
1	47 (75.8 %)
2	15 (24.19 %)
Índice de comorbilidad (Charlson)	
Mediana	2
0	8 (12.9 %)
1	16 (25.8 %)
2	20 (32.2 %)
3	14 (22.6 %)
4	1 (1.6 %)
5	3 (4.8 %)
Segundo trasplante	6 (9.6 %)
Radioterapia	21 (33.8 %)
Líneas de tratamiento antes de AutoTPH	
Mediana	2
1	25 (40.3 %)
2	29 (46.7 %)
3	6 (9.6 %)
4	0 (0 %)
5	2 (3.2 %)
Estatus de la enfermedad antes de AutoTPH	
Respuesta Parcial	40 (64.5 %)
Respuesta Completa	22 (35.48 %)

Nota: IMC=Índice de masa corporal. ECOG=Escala para medición del estado funcional en pacientes oncológicos. AUTOTPH=Trasplante Autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Características de los episodios de neutropenia febril

En promedio desde el día de la infusión de células progenitoras hematopoyéticas hasta la instauración de la neutropenia fue de 3.1 días (rango 1 a 6), y desde la neutropenia a la ocurrencia de fiebre 2.19 días (rango -1 a 5). El recuento absoluto de neutrófilos promedio cuando se presentaba la fiebre fue de 94 y el 70 % (44/62) de los pacientes tenía un RAN de cero para ese momento. La media de días de neutropenia fue de 7.4 (rango 5-10) y de fiebre 4.06 (rango 1-10) días.

Clasificación de la neutropenia febril

En 31 de 62 casos (50 %) de neutropenia febril se documentó un foco infeccioso. De estos, el 70.9 % (22/31) por una prueba de laboratorio positiva (definición microbiológica) y el restante por definición clínica (9/31).

Entre las infecciones documentadas (31 casos) el foco predominante fue la bacteriemia (19/31), seguido de la gastroenterocolitis (9/31). Solo el 7 % (3/31) de los aislamientos fueron por otro foco infeccioso, incluyendo un solo caso de neumonía. En la Tabla 2 se presentan más detalles de las infecciones documentadas.

Tabla 2. Descripción de infecciones documentadas

Clasificación	n/total de referencia (%)
Neutropenia febril con infección documentada	31/62 (50)
Total (infecciones documentadas en la serie de casos)	31/62 (50)
Documentadas por definición microbiológica	22/31 (70.9)
Aislamientos de preocupación clínica	13/22 (59)
Cocos Gram + oxacilino resistentes (Ver Tabla 3)	8/13
Enterobacterias BLEE	0
Clostridioides difficile	1/13
Protozoos patógenos (<i>E. histolytica</i>)	2/13
Hongos (<i>C. parapsilopsis</i>)	1/13
Virus respiratorios (SARS-CoV-2)	1/13
Documentadas por definición clínica*	9/31 (29.1)
Infección específica o foco documentado	31/62 (50)
Bacteriemia	19/31 (61.2)
Frecuencia de bacteriemias del total de la serie de casos	19/62 (30)
Gastroenterocolitis (diarrea)	9/31 (29)
Frecuencia de gastroenterocolitis del total de la serie de casos	9/62 (14.5)
Otros focos infecciosos	3/31 (9.6)
Frecuencia de otros focos del total de la serie de casos	3/62 (4.8)
Infección de piel o tejidos blandos	1/3
Neumonía o infección respiratoria baja	1/3
Infección respiratoria alta	1/3
Infección urinaria	0

Nota: * Incluye diagnósticos radiográficos

Aislamientos microbiológicos en hemocultivos

En el 100 % de los pacientes hubo toma de hemocultivos durante el primer episodio febril, con una frecuencia de positividad del 27 % (17 positivos/62 sets de hemocultivo), seguida del 6.8 % en aquellos a quienes se les realizó un segundo hemocultivo (2 positivos/29 sets de hemocultivos adicionales), mientras que no se obtuvo aislamiento en tres pacientes a quienes se les tomó una tercera serie de muestras.

El grupo de microorganismos predominantes fueron los cocos Gram positivos coagulasa negativa. Además, hubo dos casos de bacilos Gram negativos y una candidiasis en el primer y segundo paquete de hemocultivos, respectivamente. La mediana de tiempo de positividad para infecciones bacterianas fue de 53 horas y no hubo aislamiento de ningún germen BLEE ni KPC. En la Tabla 3 se presentan datos adicionales de los microorganismos aislados en hemocultivo.

Tabla 3. Microorganismos aislados por hemocultivo

Primer set de hemocultivos 100 % (62/62)		Segundo set de hemocultivos 46 % (29/62)	
Positividad	27 % (17/62)	Positividad	7 % (2/29)
Aislamientos Específicos (17)		Aislamientos Específicos (2)	
Cocos Gram positivos	<i>S. epidermidis</i> 73.6 % (14/19)	Cocos Gram positivos	<i>S. epidermidis</i> 50 % (1/2)
	<i>S. haemolyticus</i> 5.2 % (1/19)		Subgrupo: 50 % (1/2)
	<i>S. hominis</i> 5.2 % (1/19)		
	<i>S. salivarius</i> 5.2 % (1/19)		
	Subgrupo: 94.1 % (17/19)		
Bacilos Gram negativos	<i>S. paucimobilis</i> 5.2 % (1/19)	Hongos	<i>C. parapsilopsis</i> 50 % (1/2)
	<i>E. coli</i> 5.2 % (1/19)		Subgrupo: 50 % (1/2)
	Subgrupo: 10.5 % (2/19)		
Tiempo para la positividad (mediana)	57 horas	Tiempo para la positividad (mediana)	49 horas (<i>S. epidermidis</i>) 143 horas (<i>C. parapsilopsis</i>)
Germen BLEE	0	Germen BLEE	0
Germen OXA-R	8	Germen OXA-R	1
Hongos	0	Hongos	1

Nota: BLEE=Betalactamasa de espectro extendido, OXA-R=Germen Oxacilino Resistente, 1L=Primera línea de tratamiento, NA=No Aplica).

Otros tipos de identificación microbiológica

Se realizaron 52 paquetes de diagnóstico (Ver Anexo 1 para la información detallada de las muestras) en materia fecal en pacientes que reportaron diarrea; estos incluían coproscópico, coprocultivo y toxina para *Clostridioides difficile*,

con una tasa de positividad en materia fecal del 11 % (6/52), que en la mayoría de los casos (5/6) fue por protozoarios, sin poderse especificar el estadio del ciclo parasitario. Solo hubo un caso de *C. difficile* identificado por su toxina).

Se registraron tres urocultivos y un cultivo de

secreción superficial que fueron negativos. El caso de SARS-CoV-2 se diagnosticó por PCR de secreción respiratoria alta y el de aspergilosis por cultivo de lavado broncoalveolar, ambos en el contexto de ampliación de estudios en pacientes con neutropenia febril prolongada sin respuesta a antibióticos.

Presentación de desenlaces adversos

En 40 de los 62 pacientes reportados fue posible desescalar antibióticos en las primeras 96 horas. Hubo un caso (1/62) de ingreso a UCI por choque séptico. Se trató de una paciente de 54 años sin foco ni aislamiento identificado durante la neutropenia febril y quien se recuperó satisfactoriamente sin secuelas. Además, se registró una muerte (1/62) en el día 94 posterior al trasplante en una paciente de 67 años que durante la hospitalización no tuvo ni aislamiento ni foco documentado. La causa de la muerte no se pudo identificar porque ocurrió extrahospitalaria.

Discusión

En este estudio de 62 pacientes con neutropenia febril durante AutoTPH por MM, se encontró una tasa de infección documentada del 50 % (31/62), de esta, el 70.9 % (22/31) fue por definición microbiológica (prueba de laboratorio positiva) y 29.1 % por definición clínica (síntomas, signos o imagen). Estos resultados son comparables con tres trabajos observacionales contemporáneos con características similares.^{1,4,6}

En Latinoamérica Borges y colaboradores presentaron un estudio descriptivo con 112 pacientes llevados a AutoTPH en Brasil, con una tasa de infección documentada del 57.2 %, la mayoría por definición microbiológica.⁷ En Europa, Gil y colaboradores reportaron en una cohorte de 413 pacientes polacos una tasa de infección del 49.3 %, principalmente demostrada

por aislamiento microbiológico; mientras que un estudio saudí que incluyó 150 pacientes presentó una tasa de infección del 62.6 % del cual solo la décima parte fue por definición clínica.^{8,9}

Las bacteriemias son el principal tipo de infección en este tipo de pacientes.¹⁰ La incidencia en esta serie fue del 30 %, similar a los estudios anteriormente citados con valores de 39, 33 y 42 % respectivamente. Es posible que la tasa de bacteriemias esté sobrestimada en nuestra serie, porque la naturaleza del estudio no permitió discriminar algunos casos de contaminación por cocos Gram positivos, de verdaderas infecciones por este tipo de microorganismos. Por ejemplo, el grupo PETHEMA con criterios más estrictos de registro reportó una incidencia de bacteriemia del 20 %¹¹ en 726 pacientes y el grupo de Arkansas (*Little Rock*) de solo 13 %¹² en 363 pacientes, que son significativamente más bajas.

Llamativamente algunos trabajos son enfáticos en señalar a la neumonía como primera o segunda infección de mayor importancia en pacientes sometidos a trasplante autólogo.^{13,14} No obstante, en nuestra serie solo se presentó un caso (incidencia total 1.6 %), viéndose superada significativamente por las gastroenterocolitis manifiestas con enfermedad diarreica en 14 % de los casos y por el principal foco de infección, la bacteriemia en el 30 % como se describe en otros artículos.^{15,16}

Desde el punto de vista microbiológico, en el tiempo se ha registrado una disminución de las infecciones por bacterias Gram negativas y se reporta un creciente predominio de infección por cocos Gram positivos coagulasa negativa en pacientes con neutropenia febril; esto ocurrió en esta serie y se presenta en la mayoría de los reportes contemporáneos.^{7,13,14,17-19} El cambio en el perfil epidemiológico puede deberse al creciente aumento de lesión asociada a mucosas con quimioterapias más intensas, mayor uso

de dispositivos intravasculares y de profilaxis antimicrobiana con quinolonas.²⁰ No obstante, hay que señalar que por protocolo en nuestra unidad no se usó profilaxis antibiótica, pero el melfalán a dosis usuales es causa de lesión de mucosas.

En este grupo no hubo ningún reporte de *S. aureus* y casi la mitad de las infecciones por estafilococo coagulasa negativa resultaron resistentes a metilina (MRS), lo que podría respaldar la conducta de iniciar preventivamente vancomicina con los reportes anticipados por Gram, mientras se logra un resultado definitivo de cultivo, que en nuestro caso ocurrió en promedio a las 53 horas (2.2 días). No obstante, el comportamiento relativamente benigno de las infecciones MRS no justifican el uso de rutina o indiscriminado de vancomicina en primera línea ya que varios autores señalan un riesgo de toxicidad mayor que el beneficio.²¹⁻²³ Es importante anotar que el periodo requerido para detectar el crecimiento de colonias en los hemocultivos fue menor de 72 horas, lo cual permitió desescalar antibiótico en los primeros tres días de terapia de una manera segura. No obstante, varios estudios con resultados de laboratorio aún más rápidos plantean acortar el tiempo de ajuste antibiótico a solo 24 horas.^{24,25}

Otro tipo de resistencias de interés clínico como gérmenes BLEE o KPC estuvieron ausentes en nuestra serie de casos, lo que obliga a reevaluar el uso de un carbapenem como terapia inicial y así evitar la presión teórica de resistencia inducida por estos antibióticos.²⁶ Al respecto, el trabajo de Alshukairi y colaboradores que usaron meropenem en estrategia de desescalamiento en una cohorte saudí no afectó el perfil de resistencia ni mortalidad entre los pacientes manejados antes y después del uso protocolizado de carbapenem.²⁷ En cambio, la elección de un esquema con menor espectro antibiótico podría traducirse en un aumento del riesgo individual de morbimortalidad

de los pacientes con enfermedad maligna hematooncológica que tienen mayor riesgo de desenlaces adversos ante infecciones por gérmenes no cubiertos, situación reportada más frecuentemente en pacientes de hematología, en comparación con aquellos con tumores sólidos en oncología.^{28,29} Adicionalmente, un trabajo reciente comparó dos grupos de pacientes en un centro belga, una de ellas tratada con la propuesta de desescalamiento de E-CIL 4 usando en primera línea meropenem. Además de encontrar buenos resultados de seguridad en el brazo de intervención con carbapenem, no se identificaron diferencias en las tasas de inducción de resistencia para enterococos, clostridioides ni otras enterobacterias, poniendo en contraste la preocupación de la inducción teórica de resistencia.³⁰

La frecuencia de casos de infección por clostridioides *difficile* en esta serie fue muy baja (n.1, 1.6 %) en comparación con los datos de Alonso y de Huang, quienes reportaron tasas del 6 y 24 %.^{31,32} Una explicación plausible para esto es que la mayoría de los pacientes recibió el tratamiento de inducción previo al trasplante de manera ambulatoria sin exposición a antibióticos por razón profiláctica o terapéutica.

Otro dato importante es que la frecuencia de la positividad de los hemocultivos fue disminuyendo a medida que la toma de estos se repetía. En orden descendente se presentó positividad en el 27 %, 7 % y 0 % del primer, segundo y tercer paquete de hemocultivos, respectivamente. Las dos últimas series se hacían por persistencia de la fiebre y es posible que la progresiva disminución de la sensibilidad se puede deber a la interferencia del uso de antibióticos³³ o la posibilidad de fiebre tardía de origen no infeccioso,³⁴ elementos que se deben tener en cuenta en el análisis de los casos para evitar escalamientos innecesarios en pacientes con neutropenia febril persistente sin foco aparente y por lo demás estables.

La frecuencia de desenlaces adversos fue baja, solo se reportó un ingreso a UCI en contexto de neutropenia febril y un fallecimiento de causa no clara durante los primeros 100 días. De hecho, no hubo diferencia aparente en la distribución de estos desenlaces entre los pacientes con fiebre de origen desconocido y aquellos con infección documentada. Dado que no se usaron quinolonas en profilaxis, se plantea que los resultados favorables pueden deberse al uso de sangre periférica como fuente del trasplante y la aplicación sistemática de estimulantes de colonias de granulocitos, que se ha descrito puede producir periodos más cortos de neutropenia y menores tasas de infección, especialmente bacteriemia.^{35,36} No se deben olvidar las políticas de control de infección intrahospitalaria lideradas por el servicio de enfermería.

Como se dijo antes, los datos disponibles no permitieron definir con claridad los criterios para discriminar las infecciones de la contaminación en ciertos casos de bacteriemia por cocos Gram positivos. Insistir en diferenciar con rigor este tipo de infecciones impacta en costos, exposición a antibiótico y días de hospitalización.³⁷ Aun así, se aclara que los casos reportados fueron aquellos en los cuales se consideraron como infecciones verdaderas por la intención terapéutica de los tratantes.

Conclusión

En esta serie contemporánea de 62 pacientes con MM sometidos a Auto TPH se encontró que la causa más frecuente de fiebre fue bacteriemia por cocos Gram positivos, seguido por enterocolitis asociada al régimen preparatorio. La incidencia de infección por Gram negativos fue muy baja y no se documentó presencia de gérmenes portadores de betalactamasas o de carbapemenasas. A pesar de que la diarrea fue frecuente, la infección por clostridium fue rara.

Por otra parte, el abordaje protocolizado de los episodios de neutropenia febril y el inicio pronto de antibiótico resultó en ausencia de mortalidad por esta causa. El conocimiento de los patrones de infecciones permitirá racionalizar la elección de los antibióticos, profilácticos y terapéuticos, y reforzar las medidas de control de infección intrahospitalaria. Los resultados aquí presentados deben ser considerados con cuidado por el lector porque reflejan el comportamiento epidemiológico de una sola institución con una población muy específica de pacientes.

Aspectos éticos

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética institucional y aval del comité de programa de hematología clínica de la Universidad de Antioquia. Todos los pacientes incluidos tenían consentimiento informado expreso para la revisión de sus datos clínicos.

Fuente de financiación

Este estudio fue financiado con apoyo de la Universidad de Antioquia y AUNA Ideas.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la concepción, diseño del estudio, adquisición y análisis de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Guillermo Andrés Herrera. Médico Internista, Universidad Industrial de Santander y Médico Hematólogo, Universidad de Antioquia.

Deisy Johana Herrera. Médica General, Universidad de Antioquia.

Kevin Saldarriaga. Médico en formación, Universidad de Antioquia.

Angélica Cardona. Gerente de Sistemas de información en salud.

Amado José Karduss. Médico Hematólogo.

Referencias

1. Aggarwal M, Agrawal N, Yadav N. et al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better progression-free survival in multiple myeloma. *Ann Hematol* [Internet]. 2018;97:1869-1877. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3370-1>
2. Marini C, Maia T, Bergantim R. et al. Datos de la vida real sobre la seguridad y la eficacia del trasplante autólogo de células madre en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple. *Ann Hematol* [Internet]. 2019;98:369-379. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3528-x>
3. Jantunen E, Itälä M, Lehtinen T, Kuittinen O, Koivunen E, Leppä S, Juvonen E, Koistinen P, Wiklund T, Nousiainen T, Remes K, & Volin L. Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide survey of 1482 transplanted patients. *European Journal of Haematology* [Internet]. 2006;76(3):245-250. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00605.x>
4. Sexton ME, Langston AA, Wiley Z. et al. Administración antimicrobiana en la población de trasplante de células madre hematopoyéticas. *Curr Treat Options Infect Dis* [Internet]. 2018;10:249-262. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40506-018-0159-7>
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston, KV, Young JA, Wingard JR, & Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2011;52(4):e56-e93. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
6. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia, Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT-IDWP), Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG), International Immunocompromised Host Society (ICHS), & European Leukaemia Net (ELN). Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet. Oncology* [Internet]. 2014;15(8):e327-e340. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70017-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70017-8)
7. Santos KB, Hallack Neto AE, Silva GA, Atalla A, Abreu MM, Ribeiro LC. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2012;130(1):10-6. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802012000100003&lng=en&tlng=en
8. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious Complication in 314 Patients after High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors Analysis and Outcome. *Infection* [Internet]. 2007 Dec 9;35(6):421-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-007-6350-2>
9. Gassas RS, Absi AN, Alghamdi AA, Alsaeed AS, Alamoudi SM, Hemaidi IY, et al. Early infection in post-autologous hematopoietic

- stem cell transplant patients. *Saudi Med J* [Internet]. 2021 Aug 2;42(8):847–52. Disponible en: <https://smj.org.sa/lookup/doi/10.15537/smj.2021.42.8.20210236>
10. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol* [Internet]. 2009 Jul;46(3):259–68. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196309000572>
 11. Piñana JL, Montesinos P, Martino R, Vazquez L, Rovira M, López J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2014 Feb 1;93(2):299–307. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-013-1872-4>
 12. Mohan M, Susanibar-Adaniya S, Buros A, Crescencio JCR, Burgess MJ, Lusardi K, et al. Bacteremias following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Risk factors and outcomes. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr 15;21(2):e13052. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13052>
 13. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Schumacher M, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2007 Feb 24;39(3):173–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1705561>
 14. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, et al. Surveillance of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in Patients with a Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplant: A Multicenter Project. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Apr;40(7):926–31. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/428046>
 15. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Apr 1;40(Supplement_4):S240–5. Disponible en: http://academic.oup.com/cid/article/40/Supplement_4/S240/437116/Infections-in-Patients-with-Febrile-Neutropenia
 16. De la Rubia J, Montesinos P, Martino R, Jarque I, Rovira M, Vázquez L, et al. Imipenem/Cilastatin with or without Glycopeptide as Initial Antibiotic Therapy for Recipients of Autologous Stem Cell Transplantation: Results of a Spanish Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009 Apr;15(4):512–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879108011373>
 17. Ninin E, Milpied N, Moreau P, André-Richet B, Morineau N, Mahé B, et al. Longitudinal Study of Bacterial, Viral, and Fungal Infections in Adult Recipients of Bone Marrow Transplants. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Jul;33(1):41–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/320871>
 18. Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D, Dettenkofer M, Meisel R, Geisel R, et al. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect* [Internet]. 2006 Jan;62(1):80–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670105002112>
 19. Çelebi H, Akan H, Akçağlayan E, Üstün C, Arat M. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2000 Jul 1;26(2):211–4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1702503>
 20. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Jul 15;39(s1):S7–10. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/383042>
 21. Koya R, Andersen J, Fernandez H, Goodman M, Spector N, Smith R, et al. Analysis of the value of empiric vancomycin administration in febrile neutropenia occurring after autologous

- peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1998 May 1;21(9):923–6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1701201>
22. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2005 Jul;5(7):431–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330990570164X>
 23. Joncour A, Puyade M, Michaud A, Tourani J-M, Cazenave-Roblot F, Rammaert B. Is current initial empirical antibiotherapy appropriate to treat bloodstream infections in short-duration chemo-induced febrile neutropenia? *Support Care Cancer* [Internet]. 2020 Jul 31;28(7):3103–11. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-05113-4>
 24. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Apr;25(4):447–53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18305445>
 25. Lamy B. Blood culture time-to-positivity: making use of the hidden information. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Mar;25(3):268–71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18307730>
 26. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb 10;3(1):15–21. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2049936115621709>
 27. Alshukairi A, Alserehi H, El-Saed A, Kelta M, Rehman JU, Khan FA, et al. A de-escalation protocol for febrile neutropenia cases and its impact on carbapenem resistance: A retrospective, quasi-experimental single-center study. *J Infect Public Health* [Internet]. 2016 Jul;9(4):443–51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034115002063>
 28. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnán M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect* [Internet]. 2014 Nov;69(5):417–23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445314001716>
 29. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2013 Dec 1;98(12):1826–35. Disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2013.091025>
 30. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, Anguille S, Berneman ZN, Schroyens WA, et al. Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients With Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 Mar 1;9(3). Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofab624/6481743>
 31. Alonso CD, Dufresne SF, Hanna DB, Labbé A-C, Treadway SB, Neofytos D, et al. Clostridium difficile Infection after Adult Autologous Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study of Epidemiology and Risk Factors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013 Oct;19(10):1502–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879113003443>
 32. Huang AM, Marini BL, Frame D, Aronoff DM, Nagel JL. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct;16(5):744–50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.12267>
 33. Wang S. Timing of Blood Cultures in the Setting of Febrile Neutropenia: An Australian Institutional

- Experience. Turkish J Hematol [Internet]. 2021 Feb 25;38(1):57–63. Disponible en: https://jag.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-28044
34. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Semin Hematol [Internet]. 2009 Jul;46(3):259–68. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196309000572>
35. Klumpp TR, Mangan KF, Goldberg SL, Pearlman ES, Macdonald JS. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial. J Clin Oncol [Internet]. 1995 Jun;13(6):1323–7. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1995.13.6.1323>
36. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. Bone Marrow Transplant [Internet]. 1999 Nov 1;24(10):1079–87. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1702033>
37. Bates DW. Contaminant Blood Cultures and Resource Utilization. JAMA [Internet]. 1991 Jan 16;265(3):365. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1991.03460030071031>

Anexo 1

Suplemento métodos de laboratorio microbiológico usados en el estudio

A continuación, se presenta información detallada de las pruebas mencionadas en el trabajo “Perfil microbiológico en pacientes con mieloma múltiple que presentaron neutropenia febril durante trasplante autólogo: descripción de una serie de casos”, en algunos casos se incentiva o remite al lector a las pruebas comerciales.

1. Materia fecal:

Nombre de la prueba: El estudio de las heces fecales.

Tipo de prueba: coprológico y coprograma.

Muestra evaluada: Se requiere una pequeña cantidad de muestra (2g)

Método: Parasep.

Resumen de la descripción en el protocolo:

- Se debe evitar la contaminación con orina, aceites, magnesio, bario, aluminio, bismuto ni sales de hierro, ni agua (severía

afectada la detección de protozoos). Las muestras deben ser recientes.

- Todos los coprológicos y coprograma se hacen por concentración, por lo tanto, se utilizan los tubos miniparasep con solución salina 2,5 ml.
- Se adiciona aproximadamente 2 gr de materia fecal, se mezcla.
- Se centrifuga a 2000 rpm durante 5 minutos.
- Se descarta el sobrenadante.
- Se marca la lámina con el número de la orden de trabajo.
- Sobre una lámina portaobjetos se coloca 1 gota de solución salina y 1 gota de Lugol.
- Con un aplicador se mezcla la muestra adecuadamente y se impregna primero en la salina y luego en el Lugol.
- La suspensión con cada solución debe ser homogénea.
- Se coloca un cubreobjetos sobre cada preparación.
- Un frotis satisfactorio contiene un máximo de elementos fecales observables sin que ningún objeto del tamaño de un protozoo quede oscurecido.
- Se observa al microscopio toda la preparación (10X) primero en salina y luego en Lugol. Para observar los detalles

de las estructuras o parásitos / amebas encontradas, pase el oculara 40X.

- Se observa la presencia de moco, células, reacción leucocitaria, leucocitos, eritrocitos, helmintos, y protozoos.

Encargados de la recolección de la muestra y análisis: bacteriólogos y auxiliares de enfermería responsables del procesamiento de muestras de materia fecal.

Examen macroscópico: Color, consistencia, moco, pH, azúcares reductores, sangré oculta en heces.

Examen microscópico: Coprológico por concentración.

Otros resultados: Extendidos para Gram y Wright, coloración por Wright, coloración por Gram.

Bibliografía.

1. AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. Manual of Clinical Microbiology.4ed. USA:ASM,985.p.1104
2. HENRYJohn Bernard. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 19ed. USASaunders,1996.p.535543
3. 3.0SONNENWIRTH Alex, JARETT Leonard. Métodos Diagnósticos del Laboratorio Clínico.8ed. BuenosAires:Panamericana,1983.p.19871990

2. FILM ARRAY (Proceso institucional):

Nombre de la prueba: Film array.

Tipo de prueba: FilmArray Torch Biofire.

Técnica: PCR multiplex Film array Biofire.

- **Panel respiratorio (alto):**

- **Tipo de muestra:** exudado Nasofaríngeo.
- **Toma de muestra:** con hisopo.

- **Medio de transporte:** viral.

- **Volumen requerido:** 300uL.

- **Tiempo de proceso:** Lo más pronto posible.

- **Muestra es viable:** a temperatura ambiente (22-30°C) por 4 horas.

- **Almacenamiento:** Puede refrigerarse (2-8°C) hasta por 3 días.

- **Transporte:** En refrigeración.

- **Congelar:** Si se requiere congelar (<-15°C) por un máximo de 30 días.

- **Panel pneumonia (bajo):**

- **Tipo de muestra:** No invasivas: Esputo inducido, Esputo expectorado, aspirados endotraqueales. Invasivas: Lavado broncoalveolar, Mini-BAL.

- **Toma de muestras:** por paciente (esputo), Terapeuta respiratoria (esputo inducido), Pneumólogo (Lavado broncoalveolar (BAL), Mini BAL)

- **Medio de transporte:** No se requiere medio de transporte.

- **Volumen requerido para la prueba:** 200uL.

- **Tiempo de procesamiento:** Se debe procesar lo más pronto posible.

- **Indicaciones especiales:** La muestra no debe procesarse previamente, centrifugarse, tratarse con ningún agente mucolítico o descontaminante ni colocarse en medios de transporte antes de la prueba.

- **Muestra adecuada:** Verdadero esputo vs saliva.

- Las instituciones deben seguir sus propias reglas establecidas para la aceptación / rechazo de muestras de esputo (por ejemplo, usando tinción de Gram) y, por lo tanto, aplicar pautas apropiadas localmente para la aceptación / rechazo de una muestra para analizar.

- **Anotaciones especiales:**

- Esputo, Aspirado endotraqueal: <10 célula epiteliales escamosas/LPF

- Aspirado endotraqueal: <10 células

epiteliales escamosas/LPF y bacterias vistas en 1/20 HPF

- BAL: <1% de células presentes son células epiteliales escamosas
- Las muestras deben analizarse lo antes posible.
- Si se requiere almacenamiento, la muestra se puede mantener refrigerada hasta por 1 día.
- El transporte debe ser lo más rápido posible y con muestra refrigerada.

- **Panel gastrointestinal:**

- **Tipo de muestra:** Heces (muestra líquida)
- **Medio de transporte:** Colocarse en medio de transporte Fecal Swab
- **Volumen requerido:** 200uL
- **Puede permanecer a temperatura:** (18- 30°C o 2-8°C) hasta por 4 días

- **Panel de sepsis BCID2:**

- **Tipo de muestra:** muestras positivas de cultivo de sangre con Gram.
- **Recuperación de muestra:** Jeringas con aguja de calibre 28, capaces de medir 0,1 ml
- **Volumen requerido:** 100uLMuestras de cultivo de sangre deben verificarse dentro de las 8 horas de haber sido marcado como positivo. Puede almacenar hasta 24 horas a temperatura ambiente o en el instrumento.

- **Panel de meningitis/Encefalitis:**

- **Tipo de muestra:** Líquido cefalorraquídeo
- **Volumen requerido:** 200uL
- No requiere medio de transporte
- Líquidos hemorrágicos, xanto crómicos, turbios o hemorrágicos no interfieren con los resultados de la prueba.
- **Almacenamiento:** a temperatura ambiente 1 día, o en refrigeración 7 días

Bibliografía.

1. Manual del usuario FilmArray® Torch DIV © Copyright 2007-2017, BioFire Diagnostics, LLC. Todos los derechos reservados.
2. FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. Manual de Usuarios.
3. FilmArray® Blood Culture Identification (BCID) Panel. Manual de Usuarios.
4. FilmArray® Respiratory Panel 2.1. Manual de Usuarios.
5. FilmArray® Pneumonia Panel .Manual de Usuarios.
6. FilmArray® Gastrointestinal (GI) Panel. Manual de Usuarios.

3. Hemocultivos (proceso institucional):

Nombre de la prueba: Hemocultivos.

Muestra evaluada:

- **Adultos:**
 - Primer set (1 botella de aerobio + 1 botella de anaerobio)
 - segundo set (1 botella aerobio + 1 botella de anaerobio)
 - Cantidad de sangre: 10 ml x botella.
- **Adulto con sospecha de bacteriemia por catéter central, sin retirar catéter:**
 - Primer set (1 botella de aerobio + 1 botella de anaerobio) por vía periférica
 - Segundo set (1 botella aerobio + 1 botella de anaerobio) por catéter.
 - Cantidad de sangre: 10 ml x botella.
- **Adulto con sospecha de bacteriemia por catéter central, con retiro del catéter:**
 - Primer set (1 botella de aerobio + 1 botella de anaerobio)
 - Segundo set (1 botella aerobio + 1 botella de anaerobio)
 - Punta o Segmento
 - 10 ml x botella

Resumen de la descripción en el protocolo:

- La obtención de muestras para hemocultivos debe ser realizada por personal entrenado en este procedimiento, en este caso por profesionales de enfermería.
- Los hemocultivos se ordenan en la historia clínica por el médico y se debe especificar la vía (por catéter central o venosos periféricos), el número (al menos dos sets por vía periférica), el tipo de hemocultivo (micobacterias, hongos de ser necesario); si la orden médica no lo especifica, se obtienen al menos dos (2) sets de hemocultivos.
- Se debe conservar la técnica aséptica estricta durante todo el procedimiento
- Se obtiene cada una de las muestras por vía venosa periférica de sitios anatómicos diferentes, sin esperar intervalos de tiempo predefinidos. Por excepción y sólo en pacientes con accesos venosos periféricos muy difíciles, los hemocultivos periféricos podrían tomarse del mismo sitio de venopunción, con un intervalo de 20 minutos entre cada muestra y conservando la técnica aséptica.
- Se suspende las infusiones endovenosas en el momento de obtener la muestra de sangre, si las condiciones clínicas del paciente lo permiten. En caso de no poder suspender los líquidos endovenosos, se recomienda tomar las muestras de sangre periférica de lado contralateral.
- El frasco para hemocultivos debe inspeccionarse en forma previa a la toma de la muestra, se verifica la fecha de vencimiento, la integridad del vidrio y de los tapones, la ausencia de contaminación (turbidez excesiva), entre otros. No se usa viales que tengan fecha de expiración vencida.
- Se abre el frasco solo al momento de introducir la sangre; si fue abierto con anterioridad, se debe hacer antisepsia del tapón con alcohol al 70%.
- Se inocula cada set de hemocultivos con

la muestra obtenida de un solo sitio de punción (20 ml en total e inyectar 10ml en cada frasco para el primer set, iniciando con la botella de anaerobios).

- Los frascos de hemocultivos sin usar se almacenan en un lugar seco y fresco (2 a 25 °C) y fuera de la luz directa del sol.

Encargados de la recolección de la muestra y análisis: Enfermería y microbiología.

Recomendaciones generales:

- En adultos usar 2 – 3 sets de hemocultivos (4 – 6 botellas en total).
- El volumen adecuado de la muestra es crítico para asegurar el máximo rendimiento del cultivo.

Bibliografía.

1. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology
2. J. Michael Miller,¹ Matthew J. Binnicker, Sheldon Campbell, Karen C. Carroll. *Clinical Infectious Diseases*® 2018;67(6):e1–e94.
3. Anales de pediatría. blood cultures in the paediatric emergency department. guidelines and recommendations on their indications, collection, processing and interpretation_s. hernández-boua, c. álvarez álvarezb, m.n. campo fernández. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(5):294.e1–294.
4. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. 2016. Diagnosis of bloodstream infections in children. *J Clin Microbiol* 54:1418 –1424. doi:10.1128/JCM.02919-15.
5. Clinical and Laboratory Standard Institute – CLSI, 2007
6. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Dirección de Salud Pública. Manual para la Toma de Muestras para Análisis Microbiológico, 2008
7. *Clinical Infectious Diseases Advance Access*

published July 10, 2013

8. Baron et al cid.oxfordjournals.org/ by guest on July 17, 2013
9. Blood Culture a key Investigation for Diagnosis of Bloodstream infections BacT/ALERT Improving BacT/ALERT blood collection techniques to reduce contamination rates. bioMérieux. 2010
10. Revista de Enfermería, Fundación Santa Fe de Bogotá, María del Pilar Cuervo Polanco, Clara Luz Rico. Guía para la toma de hemocultivos, 1999.
11. Infectious Disease Society of America – IDSA. Guidelines Diagnosis And Management of Intravascular Catheter-Related Infection, 2009.

4. Clostridium difficile (Proceso institucional)

Nombre de la prueba: Toxina A y B Clostridium difficile.

Tipo de prueba: LIAISON® C. difficile Toxins A&B.

Muestra evaluada: 200 µl de muestra formada por una mezcla de diluyente de muestras y toxinas A y B extraídas de las heces e incubadas con anticuerpos de isoluminol conjugado para toxina A y toxina B.

Recolección de la muestra: Materia Fecal: Recoja las muestras de heces en un recipiente limpio, hermético y sin conservantes. Las muestras deben guardarse a 2-8 °C y analizarse lo antes posible tras su recepción

Almacenamiento: De 2-8 °C hasta un máximo de 72 horas.

Transporte: Tener en cuenta la cadena de frío y control de temperatura.

Resumen de la descripción en el protocolo:

- **Heces líquidas o semisólidas:**
 - Se utiliza una pipeta desechable para heces líquidas, mida y transfiera el volumen de muestra de heces al tubo para mezclas del LIAISON® Stool Extraction Device que contenga el diluyente de muestras.
 - Se enjuga la pipeta con la mezcla en

suspensión las veces que sean necesarias para eliminar la mayor cantidad de muestra posible de la pipeta para heces líquidas. NOTA: Si no fuera posible disponer de 750 µl de heces líquidas o semisólidas, se puede utilizar una muestra de heces diluida en diluyente de muestras al 1:1.

- Para poder realizar el ensayo mediante un solo análisis, el volumen del sobrenadante final debe ser de 500 µl

- **Heces sólidas:**

- Se utiliza la cuchara de la unidad de filtro cónico azul del LIAISON® Stool Extraction Device o un dispositivo similar, mida y transfiera la muestra de heces al tubo para mezclas que contengan del diluyente de muestras LIAISON® C. difficile Sample Diluent.

- Para garantizar que la muestra de heces sólidas de la cuchara pasa por completo al diluyente de muestras, se examina la cuchara del LIAISON® Stool Extraction Device tras efectuar la mezcla en el agitador vórtex; si hay restos, se golpea ligeramente la parte inferior del dispositivo sobre el banco de ensayo para facilitar su desprendimiento. Este paso puede repetirse como resulte necesario.

- Es posible que necesite utilizar un dispositivo alternativo para traspasar las muestras de heces muy duras al diluyente del tubo para mezclas. NOTA: Para poder realizar el ensayo mediante un solo análisis, el volumen del sobrenadante final debe ser de 500 µl.

- Se enrosca bien la unidad de filtro cónico azul en el tubo para mezclas.

- Se agita vigorosamente en vórtex durante 20 segundos para mezclar la muestra a fondo.

- Se centrifuga el tubo en una centrifuga de cubeta oscilante, a una velocidad de $\geq 2.000 \times g^*$, durante 10 minutos y a temperatura ambiente, con el extremo cónico del tubo mirando hacia arriba.

- Tras la centrifugación se retira el tubo e invierte el LIAISON® Stool Extraction Device

de forma que el tubo cónico quede mirando hacia abajo. Se centrifuga el tubo a una velocidad de $200 \times g^*$ durante 1 minuto. El dispositivo debe permanecer en posición vertical.

- Se desenrosca el tubo para mezclas y el dispositivo del filtro azul y se eliminan en un recipiente apropiado para desechos biológicos. Se examina el sobrenadante líquido del tubo cónico; el sobrenadante de la muestra puede aparecer turbio, pero no

debe presentar restos ni burbujas visibles.

- Se coloca un tubo cónico en una gradilla para muestras de tipo "S" y se desliza en el analizador DiaSorin LIAISON® para analizarlo.

Bibliografía.

1. Toxina A y B Clostridium difficile Inserto Liaison.
2. Toxina A y B Clostridium difficile Control Set Inserto Liaison.



The first report of institutional cancer registry in a center located in Medellín, Colombia

Primer reporte del registro institucional de pacientes con cáncer, en un centro de Medellín, Colombia

» Beatriz Elena Preciado Franco. MD. Esp. *¹

» Diego Morán Ortiz. MD. Esp. ¹

» Camila Lema Calidonio. MD. Esp. MSc. ¹

» María José Fernández Turizo. MD.¹

» Esteban Calle Correa. MD. ¹

» Mateo Pineda Álvarez. MD.¹

» Juan Pablo Ospina Sánchez. MD.¹

» Laura Elisa Villegas Sierra. MD.¹

» Mauricio Luján. MD. Esp.¹

» Jorge Armando Egurrola Pedraza. MD. MSc.¹

» Mauricio Lema Medina. MD. Esp.¹

ID

¹ Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia

Recibido el 09 de mayo de 2023; aceptado el 15 de junio de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.517>

Abstract

Purpose: This is the first report of an institutional-based cancer registry in Clínica de Oncología Astorga, in Medellín, Colombia. It was created to produce local information on socio-demographic and clinical characteristics, therapies, and survival outcomes of patients with the most frequent tumors in the institution. **Methods:** All consecutive patients with cancers of the breast (BC), prostate (PC), lung (LC), colorectal (CRC), ovarian, stomach, pancreas, cervical, and melanoma, diagnosed after January 1/2019, and treated at the institution were included. A description of the entire cohort and of the five most frequent tumor types was performed. Kaplan-Meier curves for each tumor stage were used to estimate overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Statistical analysis was performed using SPSS v22. **Results:** Data from 729 patients were analyzed. The median follow-up was 12.0 months (IQR 5.8-18.1). The main diagnoses were BC, PC, CRC, LC, and cervical cancer in 57.2%, 10.2%, 8.0%, 7.7%, and 5.8% of patients, respectively. The most frequent stage at diagnosis was: stage II for BC (36.6%) and PC (35.1%), stage III for CRC (62.1%) and cervical cancer (50.0%), and stage IV for LC (62.5%). In BC cases, the median PFS for stage IV patients was 10.8 months (95%CI: 8.7-

* **Autor para correspondencia:** Beatriz Elena Preciado Especialista en Ginecobstetricia. Clínica de Oncología Astorga.

Correo electrónico: dirinvestigacion@clinicaastorga.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.517>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

13.0). In LC cases, median PFS and OS for stage IV were 5.6 months (95%CI: 4.1-7.0), and 6.8 months (95%CI: 2.5-11.1), respectively. **Conclusion:** Even though follow-up is short in this first report, PFS for metastatic BC and PFS and OS for metastatic LC reflect the aggressive nature of these conditions in Colombia..

Keywords: Population characteristic; malignant neoplasms; neoplasm staging; drug therapy; survival analyses.

Resumen

Objetivo: Este es el primer reporte de un registro institucional de cáncer en la Clínica de Oncología Astorga, en Medellín, Colombia. Fue creado para producir información local sobre las características sociodemográficas y clínicas, las terapias y los resultados de supervivencia de los pacientes con los tumores más frecuentes en la institución. **Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con cáncer de mama, próstata, pulmón, colorrectal, ovario, estómago, páncreas, cuello uterino y melanoma, diagnosticados después del 1/enero/2019 y tratados en la institución. Se describió toda la cohorte y los cinco tipos tumorales más frecuentes. Se empleó el método de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP) para cada estadio del tumor. **Resultados:** Se incluyeron 729 pacientes. La mediana de seguimiento fue 12,0 meses (RIC:5,8-18,1). Los diagnósticos más frecuentes fueron cáncer de mama (57,2%), próstata (10,2%), colorrectal (8,0%), pulmón (7,7%) y cérvix (5,8%). Al diagnóstico, el estadio más frecuente fue: II para cáncer de mama (36,6%) y próstata (35,1%), III para cáncer colorrectal (62,1%) y cérvix (50,0%) y IV para cáncer de pulmón (62,5%). En cáncer de mama metastásico, la mediana de SLP fue 10,8 meses (IC95%:8,7-13,0). En cáncer de pulmón metastásico, las medianas de SLP y SG fueron 5,6 meses (IC95%:4,1-7,0) y 6,8 meses (IC95%:2,5-11,1), respectivamente. **Conclusión:** Aunque el seguimiento es corto en este primer informe, la SLP para el cáncer de mama metastásico y la SLP y la SG para el cáncer de pulmón metastásico reflejan la naturaleza agresiva de estas condiciones en Colombia.

Palabras clave: Características de la población; neoplasias; estadificación de neoplasias; quimioterapia; análisis de supervivencia.

Introduction

The growing burden of cancer has multiple social and economic repercussions. The incidence and prevalence of cancer have progressively increased, due to an increase in life expectancy and higher exposure to risk factors implicated in the pathogenesis of the disease¹. In 2020, 19.3 and 9.96 million new cancer cases and cancer-related deaths occurred, respectively. According to GLOBOCAN 2020, cancer is the second cause of death globally. The

main causes of cancer-related deaths include lung, colorectal, hepatocellular, stomach, breast, esophageal, and pancreatic².

GLOBOCAN estimates the incidence and mortality associated with cancer in Colombia using population-based cancer registries obtained from a small number of cities. In 2020, 113,221 new cancer diagnoses and 54,987 cancer-related deaths were estimated. Breast cancer and prostate cancer were the most common diagnoses in females and males, respectively².

There is limited knowledge of cancer demographics and survival outcomes in Colombia. However, attempts to improve registration are increasing. Cancer registries are essential components of cancer control programs, as they provide evidence-based data that can be used to reduce morbidity, and mortality and improve the quality of patient care³.

“Clínica de Oncología Astorga” is a tertiary center that provides specialized cancer care in Medellín, Colombia. In 2019, an institutional-based cancer registry was created to describe socio-demographic and clinical characteristics, therapies, and survival outcomes of patients with the ten most frequent solid tumor types. Here, we present the initial results of this ongoing effort with analyses of breast (BC), prostate (PC), lung (LC), colorectal (CRC), and cervical cancers, as these were the five most frequent solid tumors in the institution.

Methods

Inclusion and Exclusion criteria

Patients with cancers of the breast, prostate, lung, colon, rectum, ovarian, stomach, pancreas, cervix, and melanoma, treated at the Clínica de Oncología Astorga, and diagnosed after January 1, 2019, were included.

To be included, each patient had to approve the collection of his or her personal data and medical information through a *habeas data* format. Patients that declined to participate, those that did not receive a significant portion of their systemic therapy in the institution, and those with only in situ neoplasms, are excluded from the registry (Supplementary Figure).

Sampling and Variables

Convenience sampling of patients was performed. Patients evaluated at Clínica de Oncología Astorga who meet eligibility criteria were included. Study variables include socio-demographic information (sex and type of health insurance affiliation), tumor characteristics (ICD-10 diagnosis code, date, and method of diagnosis, TNM staging system, clinical stage, pathology, grade, and biomarkers applicable to each cancer type), treatment information (date of treatment initiation, type, intention and treatment modality) and prognostic variables (vital status, dates of progression/recurrence/relapse/death and cause of death).

Health insurance affiliation in the Colombian Healthcare system is divided into two mutually exclusive insurance components, the Contributive Regime, and the Subsidized Regime. The Colombian workforce and their families are insured by one of the companies that provide health coverage under the so called Contributive Regime, co-financed by employees and employers. A similar system provides health coverage for the remaining population, under the so called Subsidized Regime, financed through taxes. A small minority of Colombians belong to the so called Special Regimes. These include indigenous people, unionized workers of state companies, the police, and the military forces. Furthermore, individuals can also pay for complementary private health insurance.

Data collection

Clinical information was gathered on new cancer diagnoses at the institution from January 1, 2019 to June 30, 2021. Retrospective data were acquired from patients diagnosed prior to the start of data acquisition on October 1, 2019.

Afterwards, data was obtained prospectively.

Patient information was obtained from the electronic medical record (software used in the institution) and stored using an electronic spreadsheet. In order to ensure data quality control, data on each patient was validated by at least two of the professionals on the research team.

Data Analysis

Description of socio-demographic and clinical characteristics of the entire patient cohort, and that of each of the tumors subject to this report was performed. Treatment information and time-to-event outcomes such as disease progression, overall survival (OS), disease-free survival (DFS), and progression-free survival (PFS), whichever applies, for every site were established. Treatments and survival outcomes for each tumor stage and relevant tumor subtypes were also analyzed.

Quantitative variables are described using measures of central tendency and dispersion. Categorical variables are expressed as frequencies and percentages.

Kaplan Meier Curves were used to estimate OS, DFS / PFS. OS was measured from start of treatment to date of death or date of the last patient follow-up. DFS and PFS were measured from the time of initiation of treatment to date of progression or death for patients in early-stage cancer and patients with metastatic disease, respectively. Statistical analysis was performed using SPSS version 22 software.

Ethical considerations

This study protocol and the *habeas data* form were approved by *Comité de Ética para Investigación Clínica de la Fundación Centro de Investigación Clínica (CEIC)*, a clinical research ethics committee for the clinic in Medellín. According to Colombian Law 8430 of 1993 the submitted study is classified as risk-free research. Informed consent was not required since the study was a review of medical records, and patients were not subjected to any intervention. Confidentiality was guaranteed by masking the data during the analysis process.

Results

Entire cohort

Data from 729 patients who met eligibility criteria prior to cut-off date were analyzed (Supplementary Figure). The median follow-up was 12.0 months (IQR 5.8-18.1). The median age was 63 years (IQR 53.2-73.6), and 76.7% of patients were female. Concerning affiliation to the Colombian Healthcare system, 68.2% of patients belonged to the Contributive Regime. Main diagnosis in the whole cohort were BC, followed by PC and LC, in 57.2%, 10.2% and 7.7%, respectively (Table 1). In women, BC, cervical cancer, CRC, ovarian cancer and LC accounted for 73.9%, 7.5%, 6.3%, 4.7%, and 4.5%, respectively. In men, PC, LC, CRC, gastric cancer and pancreatic cancer were the five most frequent diagnosis, each representing 43.5%, 18.2%, 13.5%, 9.4% and 7.6%, respectively. At the time of analysis, 84.2% of the patients were alive (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the entire cohort.

Characteristics	Frequency N=729	Percentage
Age at diagnosis (Me- IQR)*	63.0 years (53.2 -73.6)	
Sex		
Women	559	76.7
Site of residence		
Medellín	405	55.6
Metropolitan Area	186	25.5
Other	138	18.9
Healthcare System Affiliation**		
Contributive Regime	497	68.2
Subsidized Regime	29	4.0
Private Health Insurance	193	26.5
Special Regime	9	1.2
Particular	1	0.1
Cancer diagnosis		
Breast	417	57.2
Prostate	74	10.2
Lung	56	7.7
Colon	37	5.1
Rectum	21	2.9
Cervical	42	5.8
Ovarian	26	3.6
Stomach	22	3.0
Pancreatic	22	3.0
Melanoma	12	1.6
Stage at diagnosis		
I	158	21.7
II	209	28.7
III	215	29.5
IV	142	19.5
Unknown	5	0.6
ECOG		
0	368	50.5
1	275	37.7
2	36	4.9
3	6	0.8
4	2	0.3
Unknown	42	5.8
Vital Status		
Alive	614	84.2
Lost to follow-up	15	2.1
Dead	100	13.7
Related to the disease	65	65.0
Not related to the disease	11	11.0
Unknown	24	24.0

Nota: * Me (IQR): Median- Interquartile Range. **Affiliation type to the healthcare system. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Breast Cancer

Demographic and clinical characteristics: In this group of patients (N=417), 99.0% were female and median age at diagnosis was 61 years (IQR 50.4-70.5). The median follow-up for this group was 13.0 months (IQR 3.5-18.6).

Invasive ductal carcinoma was the histology diagnosis in 84.6%. Estrogen-receptor, and progesterone-receptor were positive in 76.7%, and 64.3% of the patients, respectively. Her-2 was positive in 19.7%, and 13.7% were triple-negative. Stage I or II at diagnosis was established in 69.0%. At the time of analysis, 93.5% of the patients were alive (Table 2).

Table 2. Demographic and clinical characteristics of five solid tumor types.

Characteristics	Breast Cancer n=417		Prostate Cancer* n=74		Diagnosis Colorectal Cancer N=58		Lung Cancer n=56		Cervical Cancer n=42	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Demographic										
Age at diagnosis (Me- IQR)*	61 years	(50.4 - 70.5)	73.7 years	(67.5 - 79.6)	70.1 years	(57.9- 76.5)	69.3 years	(62.1 - 77.0)	44.4 years	(35.9 - 59.4)
Sex n-%										
Women	413	99.0	N/A	N/A	35	60.3	25	44.6	42	100
Men	4	1.0	74	100	23	39.7	31	55.4	N/A	N/A
Grade of Differentiation*										
Well	46	11.0	11	14.9	23	39.7	4	7.1	10	23.8
Moderately	255	61.2	22	29.7	28	48.3	26	46.4	23	54.8
Poorly	110	26.4	39	52.7	6	10.3	12	21.4	2	4.8
Unknown	6	1.4	2	2.7	1	1.7	14	25.0	7	16.7
Stage at diagnosis n-%										
I	135	32.4	7	9.5	0	0	0	0	11	26.2
II	153	36.6	26	35.1	9	15.5	3	5.4	6	14.3
III	100	24.0	16	21.6	36	62.1	18	32.1	21	50.0
IV	29	7.0	25	33.8	12	20.7	35	62.5	3	7.1
No information	0	0	0	0	1	1.7	0	0	1	2.4
Vital Status n-%										
Alive	390	93.5	66	89.2	47	81.0	25	44.6	38	90.4
Lost to follow-up	3	0.7	5	6.7	1	1.7	1	1.8	2	4.8
Dead	24	5.8	3	4.1	10	17.2	30	53.6	2	4.8
Related to the disease	18	75.0	2	66.7	5	50.0	19	63.3	2	100
Not related to the disease	1	4.2	0	0	4	40.0	6	20.0	0	0
No information	5	20.8	1	33.3	1	10.0	5	16.7	0	0

Nota: *Me (IQR): *Median- Interquartile Range. **Grade of differentiation of Prostate Cancer according to Gleason's groups: Well differentiated =Group 1, moderately differentiated=Groups 2 and 3, and poorly differentiated=Groups 4 and 5.

Treatment description:

BC patients were classified into subgroups by histopathology into luminal, Her-2-positive, and triple negative (TNBC).

In Luminal BC, Endocrine Therapy (ET) was the first systemic therapy in 43.5% of patients. In stage I, 81.7% were treated with adjuvant ET without adjuvant cytotoxic chemotherapy. Genomic test with the 21-gene recurrence score

was performed in 31 (28.4%) stage I patients. Adjuvant chemotherapy was administered in 5 (16.1%) patients with genomic high risk. Only 1 out of 26 patients with low genomic underwent adjuvant chemotherapy (test result arrived too late to inform therapy).

ET was the initial systemic therapy in 21.2%, 12.7%, and 26.7% of patients with stage II, III, and IV, respectively (Table 3).

Table 3. Initial treatment description according to clinical stage of five solid tumor types.

Initial treatment according to diagnosis	Clinical Stage							
	I		II		III		IV	
Luminal Breast Cancer (n=278)	n=109		n=99		n=55		n=15	
Hormonal therapy	89	81.7	21	21.2	7	12.7	4	26.7
Chemotherapy	20	18.3	77	77.8	48	87.3	8	53.3
CDK4/6 inhibitors	0	0	0	0	0	0	3	20.0
Definitive surgery*	0	0	1	1.0	0	0	0	0
Her-2 positive Breast Cancer (n=82)	n=18		n=29		n=23		n=12	
Hormonal therapy	1	5.6	0	0	0	0	0	0
Chemotherapy	0	0	1	3.4	0	0	2	16.7
Anti-Her2 therapy	17	94.4	28	96.6	23	100	9	75.0
CDK4/6 inhibitors	0	0	0	0	0	0	1	8.3
Triple -negative Breast Cancer (n=57)	n=8		n=25		n=22		n=2	
Chemotherapy	8	100	24	96.0	22	100	2	100
Definitive surgery*	0	0	1	4.0	0	0	0	0
Prostate Cancer (n=74)	n=7		n=26		n=16		n=25	
Antiandrogen therapy	0	0	0	0	0	0	9	36.0
ADT†	0	0	1	3.8	0	0	2	8.0
Chemotherapy	0	0	0	0	0	0	11	44.0
Radiotherapy + ADT	3	42.9	24	92.3	16	100	3†	12.0
Radiotherapy	4	57.1	1	3.8	0	0	0	0
Colon Cancer (n=37)	n=0		n=5		n= 24		n=8	
Chemotherapy	0	0	5	100	23	95.8	3	37.5
Chemotherapy + monoclonal antibody	0	0	0	0	1	4.2	5	62.5
Rectum Cancer (n=20)	n=0		n=4		n=12		n=4	
Chemotherapy	0	0	1	25.0	2	16.7	0	0
Chemoradiotherapy	0	0	3	75.0	9	75.0	2	50.0
Chemotherapy + monoclonal antibody	0	0	0	0	1	8.3	2	50.0
Lung Cancer (n=56)	n=0		n=3		n=18		n=35	

Chemotherapy	0	0	2	66.7	4	22.2	14	40.0
Chemoradiotherapy	0	0	1	33.3	8	44.4	1	2.9
Immunotherapy	0	0	0	0	0	0	2	5.7
Chemotherapy + Immunotherapy	0	0	0	0	5	27.8	9	25.7
Chemotherapy + anti-angiogenic therapy	0	0	0	0	1	5.6	4	11.4
TKI [§]	0	0	0	0	0	0	4	11.4
Clinical trial	0	0	0	0	0	0	1	2.9
Cervical Cancer (n=41)	n=11		n=6		n=21		n=3	
Definitive surgery*	7	63.6	0	0	0	0	0	0
Chemoradiotherapy	3 [‡]	27.3	6	100	19	90.5	2	66.7
Chemotherapy	1 [§]	9.1	0	0	0	0	0	0
Clinical trial	0	0	0	0	2	9.5	1	33.3

Nota: *Surgical treatment alone. ADT: Androgen Deprivation Therapy. †These 3 patients belong to stage IVA. TKI: Tyrosine kinase inhibitors. ‡Two patients were not candidates for surgery, and one patient required adjuvant chemoradiotherapy. §This patient received neoadjuvant chemotherapy in the setting of fertility preservation. ||This patient was classified as stage IVA.

In the 82 Her-2-positive patients, 93.9% received anti-Her-2 therapy. Five patients did not receive it. One patient refused, and in four anti Her-2 therapy was not administered due to lack of insurance coverage.

Chemotherapy was administered in 98.2% of the 57 patients with TNBC. One patient refused, and underwent surgery.

Outcomes: At the time of analysis, disease progression was observed in 3 patients (2.2%) in stage I, 8 (5.2%) in stage II, 12 (12.0%) in stage III, and 17 (58.6%) in stage IV. Median DFS was not reached in stages I through III. Median PFS for stage IV was 10.8 months (95%CI: 8.7-13.0) (Figure 1A). One-year survival was 98.2%, 96.2%, 88.2% and 71.8%, for stages I, II, III and IV, respectively. Twenty-four (5.8%) patients died during follow-up. Of these, 18 (75.0%) were deemed disease-related (Table 2). Median OS according to stage was not reached at the time of analysis (Figure 1B).

Prostate Cancer

Demographic and clinical characteristics:

Seventy-four men were included. Median age was 73.7 years (IQR 67.5-79.6). Median follow-up was 12.4 months (IQR 6.2-19.1). Thirty-nine patients (52.7%) had poorly differentiated histology (Gleason Grade Group 4 to 5). Stage II and stage IV were assigned in 35.1% and 33.8% of cases, respectively. Metastatic stage IV (IVB) accounted for 88% of stage IV (22 patients). At the time of analysis, 66 (89.2%) patients were alive (Table 2).

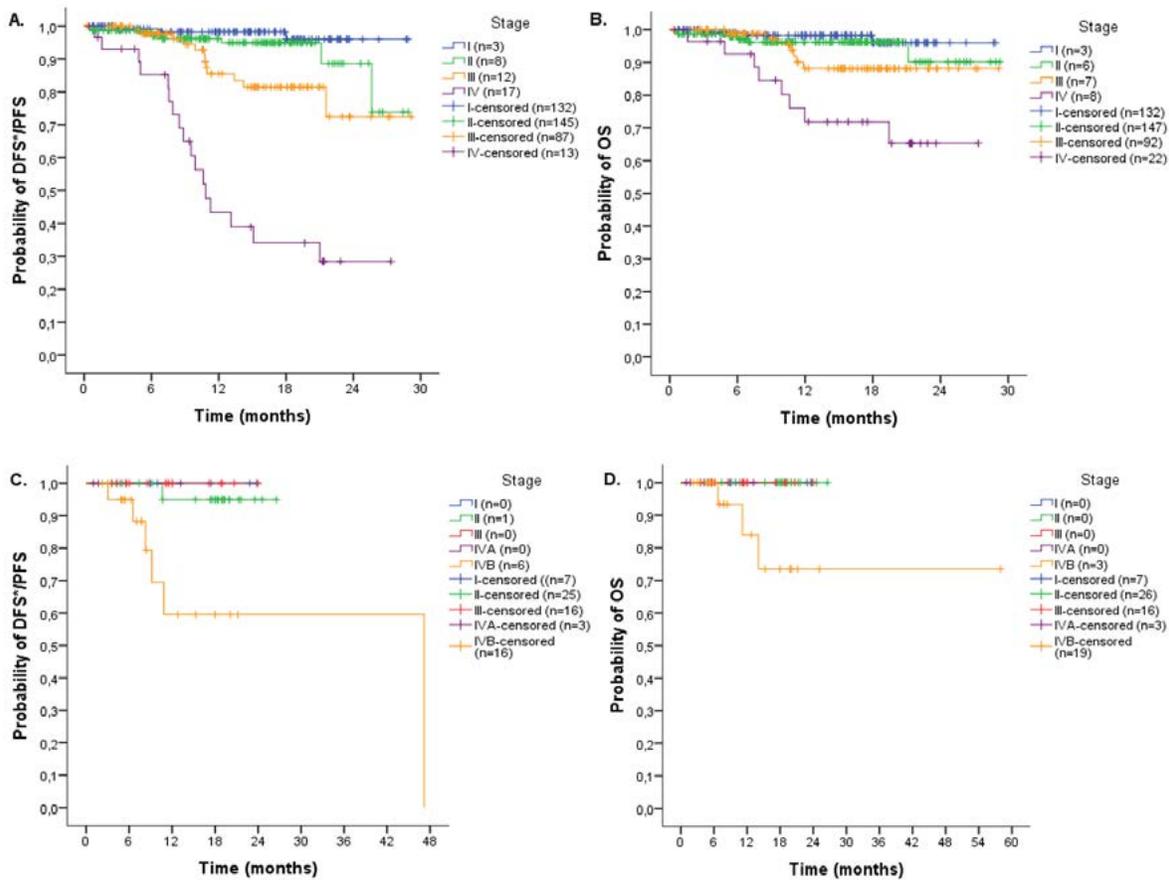
Treatment description: For stage I disease, radiotherapy, or radiotherapy plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) were used in 42.9%, and 57.1%, respectively. Radiotherapy plus ADT was the initial treatment in 92.3%, 100% and 100% in stage II, stage III and stage IVA (Table 3). In stage IVB, 11 (50.0%) patients received chemotherapy (plus either ADT or orchiectomy), 7 (31.8%) underwent orchiectomy plus antiandrogen therapy, 1 (4.5%) received ADT plus antiandrogen therapy, 1 (4.5%) was treated with radiotherapy plus antiandrogen therapy plus ADT, and 2 (9.1%) were treated with ADT, as their initial systemic therapy.

Outcomes: At the time of analysis,

progression was observed in 1 (3.8%), and in 6 (27.3%) patients in stage II and IVB, respectively. Three (4.1%) patients, with stage IVB died during follow-up. Of these, 2 (66.7%) were deemed

disease-related (Table 2). One-year survival was 100% for stages I, II, III and IVA, and 84.0% for stage IVB. Medians of DFS, PFS and OS were not reached for any clinical stage (Figure 1C and 1D).

Figure 1. Kaplan-Meier curves for A. *Disease-free survival (DFS) or progression-free survival (PFS) and B. Overall survival (OS) according to stage in Breast Cancer. C. *DFS or PFS and D. OS according to stage in Prostate Cancer.



Colorectal Cancer

Demographic and clinical characteristics:

A total of 58 patients were included. Women accounted for 60.3%. Median age was 70.1 years (IQR 57.9-76.5) (Table 2). Stage III in 36 (62.1%) patients. Colon and rectal sites accounted for 37 (63.8%), and 21 (36.2%), respectively. For colon cancer, 22 (59.5%) were located in the right-side. Median follow-up was 14.0 months (IQR 7.7-17.9) and 15.5 months (IQR 6.3-17.7), for colon and rectum, respectively. At the time of

analysis, 81.0% of the patients were alive (Table 2).

Biomarkers: Nine out of 12 (75%) patients with stage IV CRC were tested for RAS mutations and 2 (16.7%) patients were also tested for BRAF mutations. RAS and BRAF mutations were found in 8 (88.8%) and 1 (50.0%) patients, respectively. Microsatellite instability (MSI) test was performed in 2 (22.2%) stage II patients, 3 (8.3%) in stage III, and 3 (25.0%) patients in stage IV. Microsatellite instability was found in none.

Treatment description: All stage II and 95.8% stage III colon cancer patients were treated with adjuvant chemotherapy. For rectal cancer, chemo-radiotherapy was the initial treatment in 75.0% in both, stage II and in stage III disease.

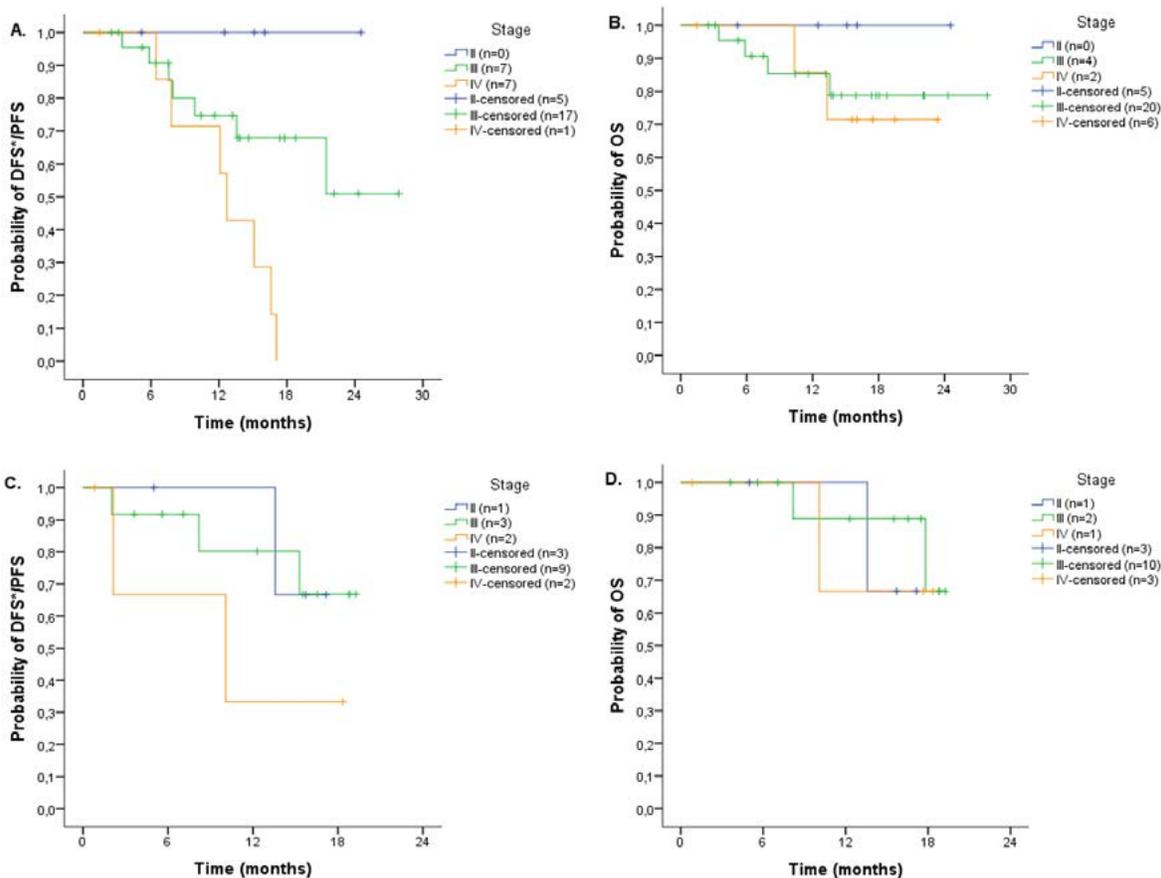
In stage IV colon cancer, 1 patient was treated with chemotherapy; 2 patients underwent surgery with curative intent, followed by adjuvant chemotherapy; and five patients underwent chemotherapy plus a biologic agent. Two out of 4 stage IV rectal cancer patients received chemotherapy plus a biologic agent as first line systemic therapy. Chemo-radiation was administered to the other 2 (Table 3).

Outcomes: Disease progression was observed in 7 stage III (29.2%), and in 7 stage IV

(87.5%) colon cancer patients, respectively. Six patients (16.2%) patients died during follow-up. In 2 (33.3%) patients' death was deemed disease-related. One-year survival was 100%, 85.3%, and 85.7% for stage II, III and IV, respectively. The median DFS, PFS and the median OS were not reached (Figure 2A and 2B).

For rectal cancer, disease progression was observed in 1 (25.0%), 3 (25.0%), and 2 (50.0%) stage II, stage III and stage IV, respectively. At the time of analysis, 4 (19.0%) patients had died. Of these, 3 (75.0%) were disease-related. One-year survival was 100%, 88.9%, and 66.7% for stage II, III and IV, respectively. The median PFS and the median OS were not reached (Figure 2C and 2D).

Figure 2. Kaplan-Meier curves for A. *Disease-free survival (DFS) or progression-free-survival (PFS) and B. Overall survival (OS) according to stage in Colon Cancer. C. *DFS or PFS and D. OS according to stage in Rectum Cancer.



Lung Cancer

Demographic and clinical characteristics:

Fifty-six patients were included. Men accounted for 55.4%. Median age at diagnosis was 69.3 years (IQR 62.1-77.0) (Table 2). Median follow-up was 7.0 months (IQR 2.4-16.6). The types of histology observed were adenocarcinoma in 30 (53.6%) patients, squamous cell carcinoma in 21 (37.5%), small-cell carcinoma in 3 (5.4%), and adenosquamous carcinoma 2 (3.6%) patients. Stage IV was established in 62.5%.

Biomarkers:

PD-L1 expression was performed in 36 (64.3%) patients and *EGFR* mutation and *ALK* rearrangements were tested in 27 (48.2%). For non-squamous tumors a positive PD-L1 expression was observed in 10/24 (41.7%) patients, *ALK*-positive in 3/23 (13%), and *EGFR* mutation in 3/23 (13.0%). In squamous histology, positive PD-L1 expression and *ALK*-rearrangements were found in 9 out of 12 (75.0%) patients, and in 1 out of 4 (25.0%) patients, respectively. No *EGFR* mutation was observed.

Treatment description:

Adjuvant chemotherapy was the first systemic therapy in 2 out of 3 stage II patients. In stage III, 44.4% (8 out of 18) underwent chemoradiotherapy. Of the 35 patients with stage IV, 18 (51.4%) received chemotherapy, 11 (31.4%) underwent immunotherapy with or without chemotherapy, and 6 (17.1%) received other treatment modalities (Table 3).

Outcomes:

At the time of analysis, progression was observed in 2 (66.7%), 9 (50.0%), and 24 (68.6%) patients with stage II, III, and IV, respectively. In NSCLC patients, median DFS was 7.2 months (95%CI: 6.3-8.1), and not reached, for stage II and III, respectively; and median PFS was 5.6 months (95%CI: 4.1-7.0) for stage IV patients. (Figure 3A).

At the time of analysis, 25 (44.6%) patients

were alive (Table 2). One-year survival was 66.7%, 57.7%, and 32.9%, for stages II, III and IV, respectively. Thirty (53.6%) patients died during the study period. Of note, 63.3% of the deaths were disease related (Table 2). In NSCLC, median OS for patients with stage IV was 6.4 months (95%CI: 3.4-9.4). For the remaining stages, median OS was not reached (Figure 3B).

Cervical Cancer

Demographic and clinical characteristics:

Forty-two women were diagnosed with cervical cancer. The median age at diagnosis was 44.4 years (IQR: 35.9-59.4) (Table 2). The median follow-up was 9.6 months (2.1-17.7). According to histology, 85.7% and 14.3% were squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, respectively. At diagnosis, 50.0% of the patients were stage III (Table 2). Two and 1 stage IV patients were classified as IVA and IVB, respectively.

Treatment description:

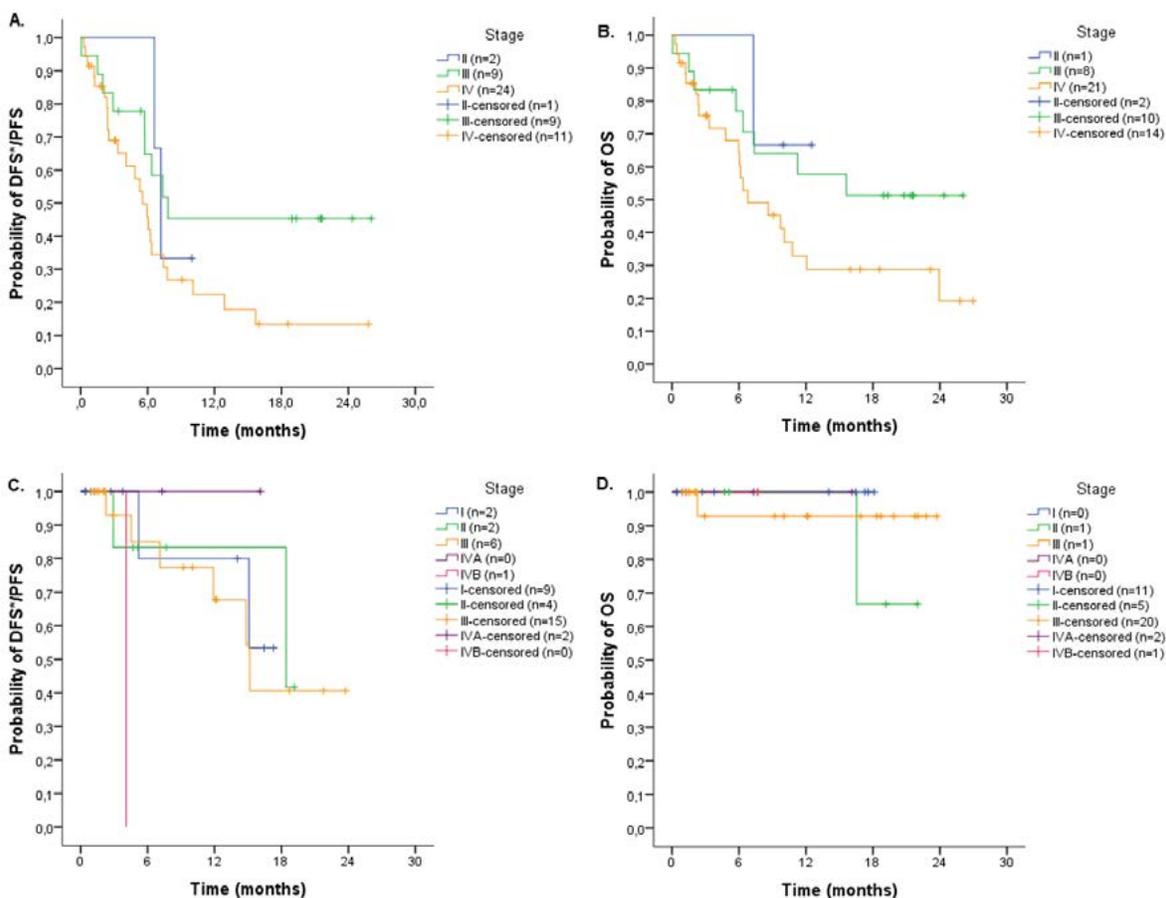
Definitive surgery was performed in 7 out of 11 (63.6%) stage I patients. Chemoradiotherapy with curative intent was delivered to all 6 (100%) and 19 out of 21 (90.5%) stage II and stage III patients (Table 3). For stage IVA patients, treatment consisted of either chemoradiotherapy (50.0%) or enrollment in a clinical trial (50.0%). The patient classified as stage IVB received palliative chemoradiotherapy.

Outcomes:

At the time of analysis, progression occurred in 2 (18.2%), 2 (3.3%) 6 (28.6%), 1 (100%) stages I, II, III and IVB patients, respectively. Disease progression was not observed in stage IVA patients.

At the time of analysis, 90.4% of patients were alive (Table 2). Six-months survival was 100% for stages I, II, IVA, and IVB, and 92.9% for stage III. Two (4.8%) patients died during follow-up. Deaths were due to progression (Table 2). Medians DFS, PFS and OS were not reached (Figure 3C and 3D).

Figure 3. Kaplan-Meier curves for A. *Disease-free survival (DFS) or progression-free survival (PFS) and B. Overall survival (OS) according to stage in Lung Cancer. C. *DFS or PFS and D. OS according to stage in Cervical Cancer.



Discussion

This is the first report of an institutional-based tumor registry in Clínica de Oncología Astorga, in Medellín, Colombia. The five most frequent cancers are reported, including: breast, prostate, lung, colorectal and cervical cancers. Basic demographic data, stage distribution and survival outcomes are reported to the extent of their availability. Women account for 76.7% in this study, a higher percentage than those reported by population-based registries in the Colombian cities of Cali, Bucaramanga and Pasto with women accounting with 54.7%, 57.2% and 57.2%, respectively ⁴⁻⁶. A strong emphasis in BC treatment in the Clínica de Oncología Astorga may explain this disparity.

According to Colombian government sources, the contributive regime account for health coverage in 48.0% of the population, and subsidized regime accounts for 47.0% ⁷. In our registry 94.8% are enrolled in the contributive regime (these include 26.6% with treatment covered at least in part by a supplementary private insurance). The subsidized regime accounts for only 4.0% of the registry population, as a result of locating the main offices for the institutions only in big cities, and due to the different contracts with insurance companies. The subsidized regime in Colombia insures the most vulnerable in the social-economic ladder, and health disparities in this population have been previously described ⁸. The present study results cannot be generalized to this population.

Between 2008 and 2012, 12613, and 5021 new cancer diagnoses were reported in the population-based cancer registry in Cali, and Bucaramanga, Colombia, respectively ^{4,5}. In these cities, the five most frequent cancer sites reported in women were BC, cervix, colorectal, thyroid, and stomach cancer. In men the five most frequent cancer sites reported were PC, stomach, colorectal, LC and lymphomas. The five most frequent cancer sites in our study are the same as those reported in Cali and Bucaramanga, except for a higher frequency of ovarian cancer and LC in women and of pancreatic cancer in men.

Breast cancer in young women is more frequent in Latin America than in the US, with 20% and 12% of new cases diagnosed at age <44, respectively ⁹. We found 13.2% of BC were diagnosed at <44 years, somewhat less than expected considering that Colombia is a Latin American country. In our registry, 8.2% of BC patients were <40 years old at diagnosis, a figure similar to the 9.6% reported by Instituto de Cancerología – Clínica Las Américas AUNA, a specialized cancer institute for the aforementioned clinic in Medellín ¹⁰. The totality of the current study data from young women at our institution diagnosed with BC is not consistent with the available information regarding the majority of BC diagnosis.

In a hospital-based registry from Instituto Nacional de Cancerología in Bogotá, Colombia, 1.928 women with BC diagnosed in 2007, 2010, and 2012 were reported. Clinical stage distribution was 5.8%, 28.3%, 39.0%, 7.3%, and 19.7% for stages I, II, III, IV, and not recorded, respectively ¹¹. In the present registry, we found 413 women with BC. At diagnosis, 32.2%, 37.0%, 23.5%, and 7.3% were classified as stages I, II, III, and IV, respectively. The majority of BC patients at our institution are diagnosed in early stages, consistent with better access to health resources by our patient population.

As for prostate cancer, a cross-sectional analysis of 2.617 men with prostate cancer in Colombia was reported in 2018 ¹². Median age was 68 years (IQR 62–74), 49.2% presented in I-II. Patients received systemic therapy, radiotherapy or surgery as their main treatment modality in 35.4%, 22.2%, and 28.7%, respectively. In this study the median age was 73.7 (IQR 67.5-79.6%), with a 55.4% presenting in stages III-IV. The latter result can be explained by the absence of urologist at our institution since early stage disease is treated by this specialty.

Between 2011 and 2015, a retrospective cohort study included 1.500 patients with CRC treated at an oncology center in Medellín, Colombia. Stage distribution was 10.9%, 23.7%, 33.5%, 22.1% and 8.7% for stages I, II, III, IV, and not recorded respectively ¹³. Stage III disease was dominant at our institution accounting for 62.1%. This can also be explained by the lack of surgical oncology service at our institution at that time. A concentration of patients likely to benefit from systemic therapy might explain why 82.8% of patients in the registry presented in stage III/IV.

The Colombian government registered 1.414 new lung cancer cases in 2020 ¹⁴. Median age was 68 (IQR: 60 – 75) and 54.4% were men. Stage distribution was: 1.1%, 6.4%, 5.9%, 12.7%, 54.7% and 19.2% for stages 0, I, II, III, IV and not recorded, respectively. Both age and stage distribution in our data set yield similar results with median age of 69 (IQR: 62.1-77%), and with 62.5% presenting in stage IV disease. In our study median PFS and OS in stage IV NSCLC patients was 5.6 months and 6.4 months, respectively. Survival outcomes in LC have not been previously reported in Colombia in institutional-based cohort for this condition. Therefore, this is a contribution of this study to the knowledge of the field in Colombia.

In Cervical cancer, a population-based cohort study was reported including 220 women

in Manizales, Colombia, between 2003 and 2007. Stage distribution was 7.3%, 16.4%, 13.6%, 5.9%, and 56.8% for stages I, II, III, IV, and not recorded, respectively ¹⁵. In our study 97.6% patients were staged and 50.0% were stage III, probably reflecting a bias of referral of patients likely to require combined modality therapy.

To our knowledge this is the first multitumor report of an institutional-based registry in oncology for Colombia. The strengths of the study are based on the reliability of the information the result of its prospective collection. Demographic data, stage, key clinical elements, and survival outcomes, reported in this study reflect their true nature. The percentage of unknown / non-available critical results are almost none in our registry. Of note, survival curves are very reliable and are likely to yield more information in future reports. But lung cancer and metastatic breast cancer survival curves begin to reflect the poor outcomes usually associated with these conditions. Another strength of the study is the accurate description of the main treatment modalities in use, a feature not available in most cancer registries.

There are several limitations for this registry: First, there is a short follow-up period as this is a work in progress. Second, there appears to be a potentially biased stage distribution in some of the tumors reported. As a result of the lack of some surgical field specialists at the time of data collection. This may explain some atypical stage distributions in some tumor types within the registry, and the current findings may not reflect the true stage distribution in Colombia as a whole. However, the latter was not an issue for breast cancer, since breast cancer surgeons were active at the institution since the beginning of the study.

Conclusion

Even though follow-up is short in this first

report of a prospective institutional-based cancer registry, PFS for metastatic BC and PFS and OS for metastatic LC reflect the aggressive nature of these conditions in Colombia. The surprisingly short median survival in advanced LC found in this real-world evidence is unexplained. In the future, further data analyses will also provide unique information not previously reported elsewhere about these and other cancer outcomes in Colombia.

Funding

This cancer registry is financed by Clínica de Oncología Astorga's resources. No specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors was received.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Contributions

Beatriz E. Preciado: Conception/ Conceptualization/ Collection and data/ Validation data Writing - Original Draft/ Writing - Review & Editing.

Diego Morán: Creation of the data collection tool/Provision of study patients/ Validation data/ Writing - Review & Editing.

Camila Lema: Collection and validation data/ Formal analysis/ Writing - Original Draft/ Writing - Review & Editing.

María J. Fernández: Collection and validation data / Writing - Original Draft.

Esteban Calle: Collection and validation data.

Mateo Pineda: Collection and validation data.

Juan Pablo Ospina: Collection and validation data.

Laura E. Villegas: Collection and validation data.

Mauricio Luján: Provision of study patients/ Validation data/ Writing - Review & Editing.

Jorge Egurrola: Methodology/ Collection and validation data.

Mauricio Lema: Conceptualization/ Provision of study patients data/ Validation data/ Writing - Original Draft/ Writing - Review & Editing.

Author's Bio

Beatriz E. Preciado. Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia

Diego Morán: Médico, Especialista en Oncología

Camila Lema: Médica, Especialista en Epidemiología, MSc en Investigación Biomédica Traslacional.

María J. Fernández: Médica

Esteban Calle: Médico.

Mateo Pineda: Médico.

Juan Pablo Ospina: Médico.

Laura E. Villegas: Médica.

Mauricio Luján: Médico, Especialista en Oncología Clínica

Jorge Egurrola: Médico, MSc en Epidemiología.

Mauricio Lema: Médico, Especialista en Hemato-Oncología

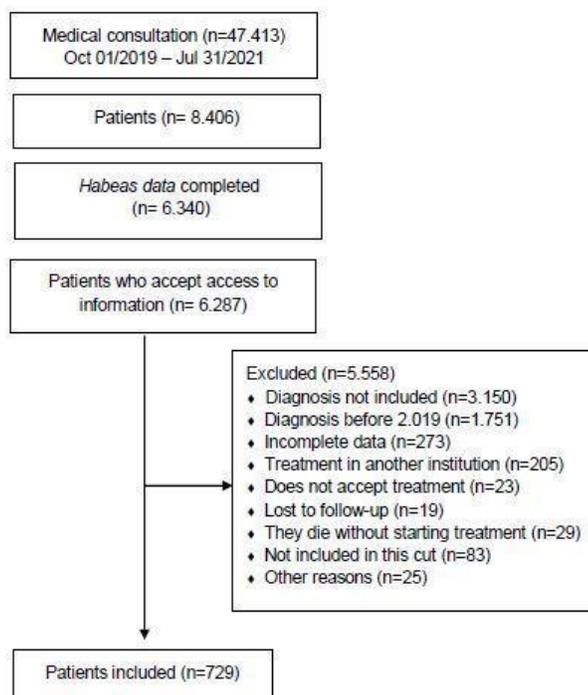
References

1. Valsecchi MG, Steliarova-Foucher E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? *Lancet Oncol.* [Internet]. 2008;9(2):159–67. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70028-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70028-7)
2. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN [Internet]. 2020: New Global Cancer Data [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data#:~:text=IARC released on 14th December,million cancer deaths in 2020.>
3. Parkin DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol.* [Internet]. 2008;13(2):102–11. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-008-0762-6>
4. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Collazos T, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med.* [Internet]. 2018;49(1):23–34. Available from: <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3689>
5. Pérez CJU, Gómez SES, Sánchez CMH. Cancer incidence and mortality in Bucaramanga, Colombia. 2008-2012. *Colomb Med.* [Internet]. 2018;49(1):73–80. Available from: <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3632>
6. Yépez MC, Jurado DM, Bravo LM, Bravo LE. Trends in cancer incidence, and mortality in pasto, Colombia. 15 years experience. *Colomb Med.* [Internet]. 2018;49(1):42–54. Available from: <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3616>.
7. Aseguramiento - Georeferenciado. Así Vamos en Salud - indicadores en salud normatividad derechos [Internet]. 2022. Available from: <https://www.asivamosensalud.org/indicadores/aseguramiento/aseguramiento-georeferenciado>
8. Egurrola-Pedraza JA, Gómez-Wolff LR, Ossa-Gómez CA, Sánchez-Jiménez V, Herazo-Maya F, García-García HI. Survival difference due to types of health coverage in breast cancer patients treated at a specialized cancer center in Medellín, Colombia. *Cad Saude Publica.* [Internet] 2018;34(12). Available from: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00114117>

9. Villarreal-Garza, C; Aguila, C; Magallanes-Hoyos, M; Mohar ABE. Breast Cancer in Young Women in Latin America : An Unmet , Growing need. The oncologist. [Internet] 18(12), 1298–1306. Available from: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0321>
10. Montoya Restrepo M, Barcenás C, Gómez Wolf R, Cock Rada A, Castaño Vasquez M, García García H. Supervivencia de mujeres jóvenes con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología Las Américas entre 2007 y 2016. Rev Colomb Hematol y Oncol. [Internet] 2020;7(2):26–32. Available from: <https://doi.org/10.51643/RevColHemOnc>
11. Pardo C, de Vries E. Breast and cervical cancer survival at Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Colomb Med. [Internet] 2018;49(1):102–8. Available from: <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.2840>.
12. Hernández Vargas JA, Ramírez Barbosa PX, Gil Quijano AM, Valbuena AM, Acuña L, González JA. Patterns of breast, prostate and cervical cancer incidence and mortality in Colombia: an administrative registry data analysis. BMC Cancer. [Internet] 2020;20(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07611-9>
13. Campo-Sánchez SM, Camargo-Trillos J, Calle-Ramírez JA, Gómez-Wolff LR, Sánchez-Patiño LA, García-García HI. Colorectal cancer survival at an oncologic center in Colombia. A historic cohort study. Rev Gastroenterol Mex. [Internet] 2019;84(2):174–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.04.002>
14. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia [Internet] 2020. 2021;1–396. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2021/11/CAC.Co_2021_11_3_Libro_Sit_cancer2020_v5.pdf
15. Arias-Ortiz NE, de Vries E. Health inequities and cancer survival in Manizales, Colombia: A population-based study. Colomb Med. [Internet] 2018;49(1):63–72. Available from: <https://doi.org/10.25100/cm.v49i1.3629>.

Supplementary Figure

Patient flow chart





Case Report: Primary Liver Mature Teratoma in Childhood

Reporte De Caso: Teratoma Maduro Hepático Primario en la Infancia

» Carolina Paz Soldan Mesta MD. Esp.^{1*}



» José Luis Apaza León MD. Esp.²



» Mariela Tello Pezo MD. Esp.²



» Roxana Lipa Chancolla MD. Esp.²



» Carlos Paz Soldan Oblitas MD.³



¹ National Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

² National Child Health Institute San Borja

³ Federico Villareal University

Recibido el 13 de enero de 2023; aceptado el 24 de abril de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.496>

Resumen

Presentamos el caso de un paciente de 2 años de sexo masculino, que presentó una masa abdominal asociado a distensión y dolor abdominal de leve intensidad. Cursó con valores normales de perfil hepático, así como de Alfafetoproteína, Gonadotrofina coriónica y antígeno carcino embrionario. La tomografía computarizada de abdomen y la resonancia magnética nuclear de abdomen reportaron una lesión hepática expansiva de predominio quístico con algunos componentes sólidos internos. Se valoró el caso y se decidió su intervención quirúrgica, realizándose hepatectomía derecha y derivación biliodigestiva por elongación y compromiso del colédoco, con una evolución favorable. El teratoma hepático maduro primario es un tumor raro en la población con mayor incidencia en niños, por lo que debe sospecharse en todos los pacientes con tumores hepáticos sólidos que no presenten valores elevados de AFP.

Palabras clave: Teratoma hepático; niños; hepatectomía; derivación biliodigestiva; alfafetoproteína.

* **Autor para correspondencia:** Carolina Paz. Médica Cirujana Pediátrica. National Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

Correo electrónico: carolina_pazsoldan_mesta@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.496>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

We present the case of a male 2-year-old patient who underwent surgery for a 13-cm-long liver teratoma that caused elongation of the common hepatic duct and the portal vein. The boy had an abdominal mass and abdominal distension with pain of mild intensity. Abdominal computed tomography and abdominal nuclear magnetic resonance reported a predominantly cystic expansive liver lesion with some internal solid components. The case was evaluated and surgical intervention was decided, performing a right hepatectomy and biliodigestive derivation due to elongation and compromise of the common bile duct. Primary mature liver teratoma is a rare tumor in population with a higher incidence in children, so it should be suspected in all patients with solid liver tumors that do not present with high AFP values.

Keywords: Liver teratoma; children; hepatectomy.

Introducción

The origin of the word teratoma comes from the Greek “teratos” which means monster. A teratoma derives from 2 or more germ cells: ectoderm, mesoderm or endoderm.¹ Teratomas are classified as mature and immature, with a slow growing rate (<2 mm/year).² Primary liver teratoma (PLT) represents less than 1% of documented tumors located in the liver, with less than 50 cases reported worldwide, mostly in children under 3 years old.³

The present study features the case of a 2-year-old male patient presenting an abdominal mass in right hypochondrium and flank. The mass was measured finding a 10 x 7 cm tumor associated with mild abdominal pain, said tumor underwent right hepatectomy. This is a rare case, with risk of malignancy. However, there is still no literature that reports a similar case of PLT in pediatric patients. This case report was approved by the ethics committee of the sponsoring institution for publication.

Clinical case

This study presents the case of a 2-year-old boy who came into the emergency room,

he presented an abdominal mass in right hypochondrium and right flank that grew towards the right iliac pit, associated with distension and mild abdominal pain. He had normal liver profile values, as well as alpha-fetoprotein.

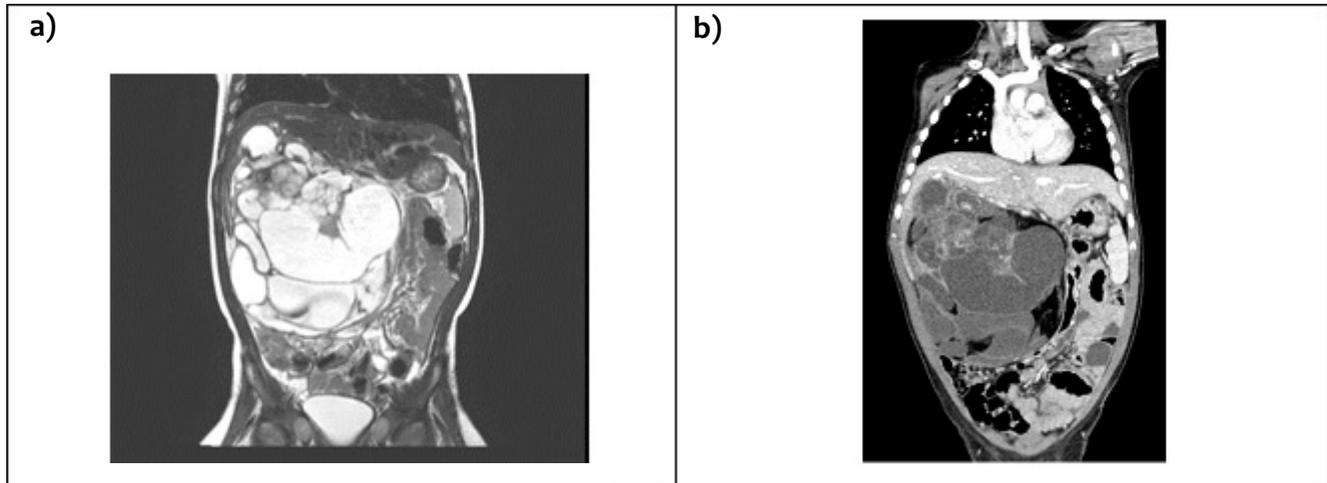
Physical examination revealed a solid mass of 10 x 7 cm that was not mobile, with regular edges and located in the right upper quadrant of the body/abdomen? Laboratory tests showed a normal blood count, with negative AFP, BHCG and CEA tumor markers, liver enzymes within normal values and slightly elevated C-Reactive Protein.

Abdominal computerized tomography scan and abdominal nuclear magnetic resonance test shown a predominantly cystic expansive liver lesion with some internal solid components in segments V, VI, VII and VIII. The tumor had a multilocular appearance with calcium and fat content inside and with the presence of bile ducts that entered the tumor with small vascular branches from the hepatic artery and portal vein that irrigate the capsule of the tumor in its superior aspect. The main portal vein was collapsed and displaced posteriorly by the tumor, parallel to and anterior to the inferior vena cava. The drainage of the suprahepatic

veins was normal. The gall bladder was previously displaced by the tumor. Mass effect and compression of the head of the pancreas was observed, which was in close contact with

the tumor in its lower left lateral aspect. The first and second portions of the duodenum were in contact with the tumor and the transverse colon with inferior displacement. (Figure 1).

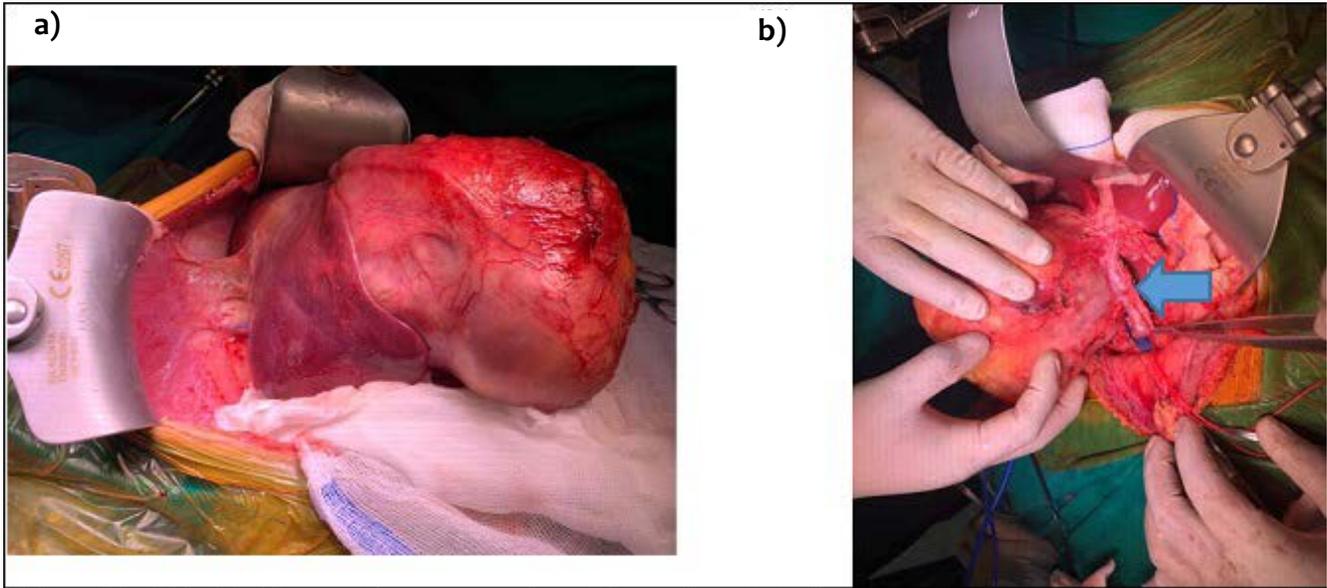
Figure 1. a) Abdominal magnetic resonance: cystic tumor compatible with liver teratoma measuring 11.9 cm x 13.8 cm x 9.3 cm (SD x DL x DBH). It is centered in segment V and partially compromises segment VIII. **b)** Abdominal computerized axial tomography: cystic type tumor with thin walls, heterogeneous with solid and cystic areas.



The case was reviewed and surgical intervention was decided, we found a reddish-brown tumor of +- 13 cm in length that compromised segments V, VI, VII and VIII. The common hepatic duct was 12 cm long and 3 mm in diameter and ran along the anteromedial aspect of the tumor, while the portal vein was 10 cm long and 8 mm in diameter posterior to the tumor, that is why a right hepatectomy was conducted, additionally a biliodigestive derivation was also performed due to elongation and compromise of the common bile duct. (Figure 2 a and b)

The adhesions of the tumor were released towards the duodenum, dissection of the triangular and round ligaments, ligation of the right hepatic artery and right portal vein. Cantlie's line was identified and hepatic transection was performed with monopolar and bipolar. The right suprahepatic vein was sutured with PDS 4/0 continuous stitches. The common bile duct, which ran over the anteromedial aspect of the tumor, was sectioned distally and remodeled for a subsequent end-to-side hepatoduodenal anastomosis with PDS 4/0 separate stitches.

Figure 2: a) Reddish-brown tumor measuring 13 cm in length that compromised segments V, VI, VII, and VIII. b) Elongated portal vein 10 cm long and 8 mm in diameter medial to the tumor.



The macroscopic study of the anatomopathological specimen revealed a dark brown tumor measuring 13 x 12.5 x 10 cm, with

multiple cystic cavities containing friable yellow mucoid and sebaceous material and solid areas of bone and cartilaginous tissue. (Figure 3.)

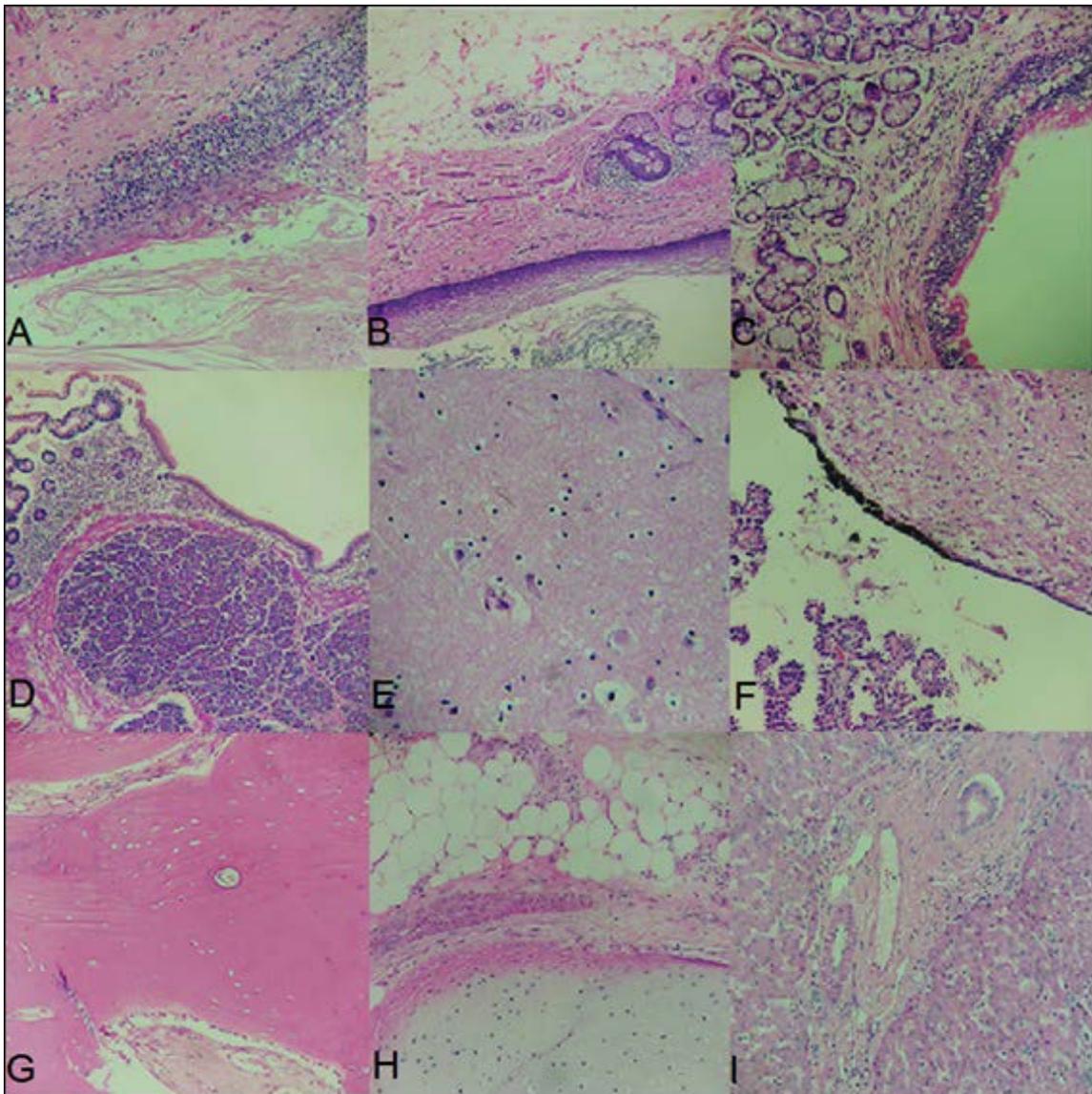
Figure 3: (a) Liver Tumor: Liver tissue (left) and tumor with multiple cystic cavities with mucoid and sebaceous material, yellowish in color and friable, with solid areas of bone and cartilaginous tissue are observed.



Light microscopy examination revealed structures of ectodermal (stratified keratinizing epithelium, mature glial tissue and retina), mesodermal (lymphoid tissue, lymph node, muscle, adipose tissue, cartilaginous tissue, and mature bone) and endodermal (pancreatic tissue, intestinal and respiratory epithelium)

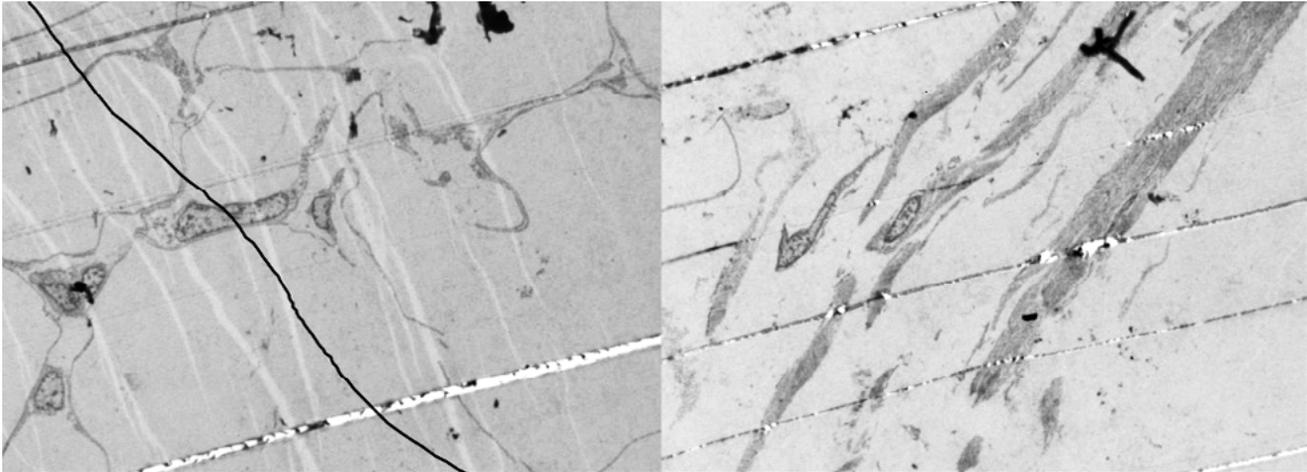
origins. With these findings, the diagnosis of Liver Mature Teratoma was confirmed. Non-tumor liver tissue showed short fibrous expansions of some portal vein spaces and mild inflammatory infiltrate. The Gall bladder did not show significant alterations. (Figure 4.)

Figure 4: Hepatic Teratoma: A,B.- Keratinizing squamous epithelium (H&E, original magnification x200). C,D.- Intestinal and pancreatic tissue (H&E, original magnification x100 E.- Glial tissue (H&E, original magnification x400). F.- Glial tissue, retina and choroid plexus (H&E, original magnification x200). G.- Tissue Bone (H&E, original magnification x200) H.- Adipose and cartilaginous tissue (H&E, original magnification x200).I.- Non-tumor liver parenchyma.(H&E, original magnification x200).



Transmission Electron Microscopy revealed neural and adipose tissue, fibroblasts and collagen fibers. The cells and tissues proved to be mature. (Fig.5.)

Figure 5. Hepatic Teratoma with Transmission Electron Microscopy: adipose tissue (left), fibroblasts and collagen fibers (right). The cells and tissues proved to be mature. (Electromicrophotography, original magnification x4000).



Histochemical staining such as Masson's Fontana, Pas, Reticulin and Masson's Trichrome and CD68, CK7 and S-100 Immunohistochemical staining confirmed the cell lineage. Transmission Electron Microscopy revealed neural and adipose tissue, fibroblasts and collagen fibers. The cells and tissues proved to be mature. (Fig.5.)

In the postoperative period, the patient had a residual abdominal collection despite peritoneal drainage, so percutaneous drainage was performed and antibiotic coverage was improved leading to remission in the following days. Currently the patient is not showing any signs or symptoms of illness/disease and did not require chemotherapy. Until now, the patient has survived for more than 3 years.

Discussion

The teratoma is a germ cell tumor that occurs most frequently in the ovaries and

testicles, followed by the anterior mediastinum, retroperitoneum and sacrocoxygeal region.⁴ The pathological anatomy study confirmed the diagnosis of teratoma and should establish which type it belongs to: mature or immature. Immature teratomas are histologically graded (based on the Norris System) according to the proportion of immature elements (mainly neuroectodermal) found on low-field microscopy. Grade I correspond to immature tissue limited to no more of 1 field at low magnification per slide, Grade II consists of finding immature tissue that does not exceed 3 low-power fields per slide and Grade III is defined as finding immature tissue in more than 3 low-power fields per slide, the latter considered malignant.⁵⁻⁶

Malignant transformation must also be ruled out of some differentiated element of a mature teratoma, called Teratoma with malignant transformation.⁶

The location in the gastrointestinal tract and liver comprises 1% of all extragonadal organs.⁵

Among the differential diagnoses of liver tumors are hepatoblastoma, hepatocarcinoma, myelolipoma, lipoma and angiomyolipoma.²

This patient's case was a primary mature liver teratoma, without gonadal organ compromise, and without elevation of AFP, indicating a favorable prognosis. This findings are similar to those found by O'Really with a 100% survival in mature liver teratoma (LT).⁷ However, mortality might be higher in all patients older than 15 years with immature primary liver teratomas that produce AFP as documented by Cöl.⁸

The symptoms of mature and immature PLT are nonspecific and are conditioned by mechanical pressure from the growing tumor, including abdominal distention and pain, constipation, fever, loss of appetite, a feeling of fullness in the right upper quadrant, vomiting, as well as acute abdominal pain.^{8,9} According to O'Reilly, abdominal pain was the most frequent symptom reported by patients with LT⁷, similar to the experience of this patient, whom presented with distension, and intermittent abdominal pain due to the large size of the hepatic tumor found.

According to García-Ríos, this condition is more frequent in females and the size of the tumor can range from 4 to 18 cm, being located more frequently in the right hepatic lobe.¹³ Unlike Gupta et al.'s case of a 4-year-old patient with a 4cm LT located in the caudate lobe.⁴ However, in this case it was a large tumor in a young boy that caused elongation of the common hepatic duct and portal vein, being the first case know to have this complication to the best of our knowledge.

Initial contrast enhanced CT imaging and MRI scan demonstrated a large mass and allowed an adequate diagnosis and surgical planning. Surgery with complete resection of the tumor is the appropriate treatment, as well as a correct histological evaluation of the

tumor.¹ Laparoscopic surgery has a diagnostic advantage in which peritoneal liquid sampling and exploration of the abdominopelvic cavity for malignancy can be conducted in order to assess the involvement of adjacent structures. However, laparotomy is recommended in complex cases like cyst ruptures with an acute emergency, massive complex masses or advanced stage malignancy detected.¹¹ Malignant LT has a poor prognosis; however, complete resection of a benign LT is curative.¹² In the present case a hepatectomy was needed because of the extension and complex location of the tumor.

A hepatectomy was performed considering the size of the tumor, despite the possible complications like bleeding or liver failure. This patient also needed remodeling of the bile duct and choledochoduodenal derivation due to its great elongation and high risk of kinking without leaks or stenosis. There is currently no published literature regarding this kind of pediatric or adult patients at the national level which justifies its publication.

Conclusions

Primary mature liver teratoma is a rare tumor more frequent in children, so it should be suspected in pediatric patients with solid liver tumors that do not present with high AFP values. Likewise, due to the large tumor size with elongation of the bile duct and main portal vein, a right hepatectomy with biliodigestive derivation was performed. Imaging studies and surgical planning were crucial for a successful surgery, especially for this patient whom is the first national reported case for these findings.

Ethical Considerations

This manuscript complies with all ethical aspects according to COPE guidelines.

Funding

This study and the derived manuscript were financed with the authors' own resources.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Contributions

Carolina Paz Soldán Mesta: Original idea, data acquisition, analysis and interpretation, manuscript writing and review.

José Luis Apaza León: Original idea and data acquisition.

Mariela Tello: Data acquisition

Roxana Lipa Chancolla: Data analysis and manuscript writing

Carlos Enrique Paz Soldán Oblitas: Data análisis and interpretation, manuscript review.

Author's Bio

Carolina Paz Soldán Mesta. Pediatric Surgeon

José Luis Apaza León. Pediatric Surgeon

Mariela Tello. Pediatric Oncologist

Roxana Lipa Chancolla. Anatomopathologist

Carlos Enrique Paz Soldán Oblitas. Doctor in Medicine M.D.

Referencias

1. Ramkumar J, Best A, Gurung A, Dufresne A-M, Melich G, Vikis E, et al. Resection of ruptured hepatic teratoma in an adult. *International Journal of Surgery Case Reports* [Internet]. 2018;53:414–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.11.032>
2. Jaklitsch M, Sobral M, de Figueiredo AAFP, Martins A, Marques HP. Rare giant: mature cystic teratoma in the liver. *Journal of Surgical Case Reports* [Internet]. 2019 Dec 1;2019(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jscr/rjz347>
3. Martin LC, Papadatos D, Michaud C, Thomas J. Best Cases from the AFIP. *RadioGraphics* [Internet]. 2004 Sep;24(5):1467–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/rg.245035209>
4. Gupta R, Bansal K, Manchanda V, Gupta R. Mature cystic teratoma of liver. *APSP J Case Rep.* [internet] 2013 May 2;4(2):13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754398/>
5. Bär W, Hedinger Chr. Comparison of histologic types of primary testicular germ cell tumors with their metastases. *Virchows Archiv* [Internet]. 1976 Mar;370(1):41–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf00427309>
6. Mostofi FK, Sesterhem IA. *Histological typing of testis tumors* ed .2 Berlin, Springer, 1998, pag. 30-31.
7. O'Reilly D, Alken S, Fiore B, Dooley L, Prior L, Hoti E, et al. Growing Teratoma Syndrome of the Liver in a 22-Year-Old Female. *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* [Internet]. 2020 Feb 1;9(1):124–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/jayao.2019.0081>
8. Cöl C. Immature Teratoma in Both Mediastinum and Liver of a 21-Year-old Female Patient. *Acta Medica Austriaca* [Internet]. 2003 Feb;30(1):26–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1563-2571.2003.02024.x>
9. Shannon NB, Chan NHL, Teo MCC. Recurrence of immature ovarian teratoma as malignant follicular carcinoma with liver and peritoneal metastasis 22 years after completion of initial treatment. *BMJ Case Reports* [Internet]. 2017 Oct 24;bcr-2017-219665. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-219665>
10. García-Ríos LE, García-Ávila AK, Luna-Castillo M, Anda-González JGD, Medrano-Guzmán R. Giant liver teratoma with gliosis peritonei

- treated by right extended hepatectomy: Overview and case report. *Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery* [Internet]. 2021 Nov 30;25(4):544–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.14701/ahbps.2021.25.4.544>
11. Ahmed A, Lotfollahzadeh S. Cystic Teratoma. 2022 May 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [internet] 2022 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564325>.
 12. Malek-Hosseini SA, Baezzat SR, Shamsaie A, Geramizadeh B, Salahi R, Salahi H, et al. Huge immature teratoma of the liver in an adult: a case report and review of the literature. *Clinical Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2010 Oct 30;3(6):332–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12328-010-0183-8>

Sarcoma mieloide mamario bilateral como manifestación extramedular de leucemia mieloide aguda en una adolescente: reporte de caso

Bilateral mammary myeloid sarcoma as an extramedullary manifestation of acute myeloid leukemia in an adolescent girl: case report.

» María José Daniels García. MD. Esp. ¹



» Esneida Milena Ferreira Pacheco. MD. Esp. ¹



» Karen Elizabeth Tous Barrios. MD. Esp. ²



» Heidy Marsiglia Armella. MD. Esp. ³



» Ayslin Gonzales Cabarcas. MD. Esp. ³



» Zulma Liliana Méndez Campos MD. Esp. ³



¹ Universidad de Cartagena

² Universidad del Sinú

³ Hospital Infantil Napoleón Franco

Recibido el 31 de marzo de 2023; aceptado el 10 de febrero de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.511>

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia de células mieloides inmaduras derivadas de médula ósea de curso agresivo y heterogéneo. La enfermedad extramedular es conocida como “sarcoma mieloide” o leucemia mieloide aguda extramedular en la clasificación de la OMS del 2016. Puede afectar cualquier tejido, pero el compromiso mamario es extremadamente inusual. La edad en el momento del diagnóstico oscila entre los 16 y los 73 años, por lo cual los casos en edades más tempranas son extraordinarios, lo que hace su diagnóstico un verdadero reto. Presentamos el caso de una adolescente de 13 años que debutó con masas mamarias bilaterales de crecimiento progresivo, con diagnóstico posterior de LMA. Tras el reto diagnóstico, se establece protocolo y se inicia quimioterapia con resultados satisfactorios, paciente en control por grupo de soporte ambulatorio. Se reafirma la importancia de la correlación clínico-patológica; el estudio inmunohistoquímico es fundamental para establecer el diagnóstico definitivo, teniendo en cuenta que las características histológicas son inconstantes y pueden confundirse con otras patologías como linfoma no Hodgkin. Son pocos los casos reportados en la literatura de afectación mamaria como primera manifestación de la enfermedad. No se hallaron casos pediátricos reportados en Colombia.

* **Autor para correspondencia:** María José Daniels. Residente de Pediatría, Universidad de Cartagena.

Correo electrónico: majodanielso7@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.511>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda; sarcoma mieloide; neoplasia mamaria; pediatría.

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a neoplasm of immature myeloid cells derived from the bone marrow with an aggressive and heterogeneous course. The extramedullary disease is known as “myeloid sarcoma” or extramedullary acute myeloid leukemia in the 2016 WHO classification. It can affect any tissue, but breast involvement is extremely rare. The age at the time of diagnosis ranges from 16 to 73 years, so cases at earlier ages are extraordinary, making their diagnosis a real challenge. We present the case of a 13-year-old adolescent who presented with progressively growing bilateral breast masses, with a subsequent diagnosis of AML. After the diagnostic challenge, a protocol was established and chemotherapy was started with satisfactory results, the patient was controlled by an outpatient support group. The importance of the clinicopathological connections is reaffirmed, the immunohistochemical study is essential to establish the definitive diagnosis, taking into account that the histological characteristics are inconstant and can be confused with other pathologies such as non-Hodgkin lymphoma. There are few cases reported in the literature of breast involvement as the first manifestation of the disease. No reported pediatric cases were found in Colombia.

Keywords: Acute myeloid leukemia; myeloid sarcoma; breast cancer; pediatrics.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia de células mieloides inmaduras derivadas de la médula ósea¹ que representa el 15 al 20 % de todos los casos de leucemias agudas en pediatría,^{2,3} teniendo una distribución bimodal ocurriendo en menores de 2 años y en adolescentes de 15 a 20 años, con una incidencia reportada de 1.5 por cada 100.000 niños.⁴ Su curso puede ser agresivo y clínicamente heterogéneo, pudiendo presentarse con compromiso en tejidos extramedulares con o sin enfermedad de la médula ósea.⁵

La enfermedad extramedular se presenta en el 10 % de los pacientes con LMA y puede ocurrir de manera concomitante después o, en raras ocasiones, antes del inicio de la enfermedad sistémica.⁶ En la clasificación realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016 para las neoplasias mieloides, se le denomina como sarcoma mieloide⁷, sin embargo, esta denominación puede ser confusa y recientemente se recomienda utilizar el

término leucemia mieloide aguda extramedular (LMAe).⁸

El sarcoma mieloide (SM) es una condición hematológica rara e infrecuente asociada a trastornos mieloproliferativos, que fue descrita por primera vez en 1811 por Burns y colaboradores. En ese momento fue denominado “cloroma” por el distintivo color verde producido por la acción de las mieloperoxidasas (MPO) de las células tumorales.⁹ Posteriormente se propuso la denominación de sarcoma granulocítico, debido a que algunas células tumorales se observaban blancas o grises debido a que no expresaban MPO,¹⁰ hasta llegar a la denominación actual. Se puede presentar en varios contextos clínicos diferentes: como un tumor mieloide extramedular primario (TMEP), donde no existe antecedente de algún desorden mieloproliferativo; en contexto de un síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide crónica; como una manifestación extramedular en un paciente con diagnóstico de LMA o como una forma de recurrencia después de haber logrado la remisión.¹¹ Los principales tejidos afectados

incluyen la piel, que se considera el principal órgano extramedular afectado en paciente pediátricos, seguido de la órbita y los tejidos blandos.⁹⁻¹¹

La manifestación extramedular a nivel de mamas es extremadamente inusual, reportada en casos aislados usualmente posterior a trasplantes de médula ósea hasta en la mitad de los casos.¹² Generalmente ocurre en mujeres jóvenes y cuando se presenta es infrecuente la bilateralidad. La mayoría de los casos cursan con crecimiento progresivo y rápido del volumen mamario, y con nódulos solitarios o múltiples que usualmente no son dolorosos y son clínicamente indistinguibles de otros tumores de mama. Además, no cursan con datos clínicos patognomónicos o sugestivos de un trastorno hematológico de base, por lo que el diagnóstico se convierte en un verdadero reto, más aún, en la edad pediátrica.¹³

A continuación, presentamos el caso de una adolescente femenina de 13 años que debutó con masas mamarias bilaterales y a quien se le realizó posteriormente el diagnóstico de LMA con manifestación extramedular, haciendo énfasis en la presentación atípica del caso y la infrecuencia reportada en la literatura revisada. Cabe resaltar que este reporte de caso fue evaluado y presentado por el comité de ética de la institución, donde se concluyó que cumple con los criterios para su presentación y/o publicación, ya que no atenta a la seguridad ética de la paciente en mención, considerando además la pertinencia e importancia del tema en el área médica.

Presentación de Caso

Adolescente femenina de 13 años de edad quien ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de aparición repentina de dolor abdominal agudo difuso, asociado a múltiples episodios eméticos de contenido bilioso. Se trataba de una paciente sin antecedentes

médicos de relevancia, solo con antecedente familiar de cáncer de mama en segundo grado de consanguinidad.

A la revisión por sistemas la madre relata la presencia de masas pétreas bilaterales en mamas de nueve meses de evolución previo al ingreso con crecimiento progresivo desde hace un mes, con reporte ecográfico de BIRADS III (*Breast Imaging-Reporting and Data System*) con indicación de biopsia mamaria no realizada al momento de la valoración. Se sospechó dolor abdominal secundario a proceso inflamatorio tipo pancreatitis aguda, por lo que se solicitaron enzimas pancreáticas tipo amilasa y lipasa reportadas negativas y tomografía de tórax y abdomen con líquido libre a nivel de peritoneo, pericardio y derrame pleural bilateral que descartó dicho diagnóstico en conjunto con cirugía pediátrica.

Posteriormente presenta inestabilidad hemodinámica con hipotensión, llenado capilar lento y aumento de dificultad respiratoria con requerimientos de oxígeno a alto flujo, con hallazgo en radiografía de tórax de ensanchamiento mediastínico y ecocardiograma transtorácico con derrame pericárdico severo constrictivo. A partir de los hallazgos asociados a lesiones mamarias bilaterales descritas se indicó descartar etiología tumoral tipo linfoma no Hodgkin, con siembras metastásicas a nivel mamario, pulmonar y cardíaco.

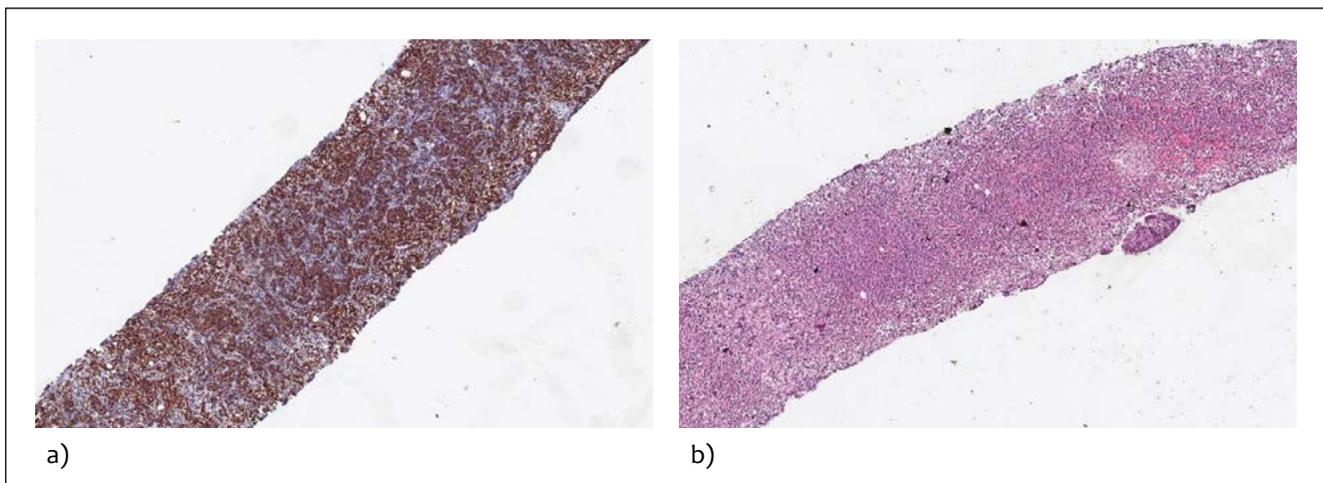
Es trasladada a Unidad de Cuidados Intensivos y llevada a realización de toracostomía cerrada bilateral, ventana pericárdica, biopsia de mama por punción con aguja gruesa y aspirado de médula ósea bilateral para estadificación.

En su estancia se reporta biopsia de mama con proliferación de células de tamaño intermedio, núcleos redondos a ovales con moderada atipia e hiper cromasia, que se disponen en un patrón difuso, asociado a actividad mitótica a favor de linfoma no Hodgkin y biopsia de

médula ósea que evidencia una proliferación de células de tamaño intermedio a grandes, núcleos redondos a ovales, hipercromáticos, con moderada atipia y patrón infiltrativo. El reporte de la citometría de flujo evidenció una población inmadura 32.6 % de mieloblastos con expresión de MPOcy, CD117, HLA-DR, CD34, CD13, CD33, CD7, CD38, CD123, CD45 débil y la inmunohistoquímica expresó CD117, CD34 y

MPO (expresión débil), correspondiente con diagnóstico de leucemia mieloide aguda M2. Asimismo, la inmunohistoquímica de mamas bilateral reportó expresión de MPO, CD34, CD117 y HLADR, con un índice de proliferación celular medido con Ki67 del 80 % correspondiendo a infiltración mamaria bilateral secundaria (ver Figura 1).

Figura 1. Inmunohistoquímica de mamas



Nota: a) Microfotografía H-E 10X, se observa cilindro de tejido con extenso compromiso por neoplasia hematolinfóide, con disposición en sábanas y patrón sólido. Nótese el completo borramiento del parénquima mamario. b) Microfotografía inmunohistoquímica CD34 10X; las células tumorales presentan positividad citoplasmática difusa para CD34.

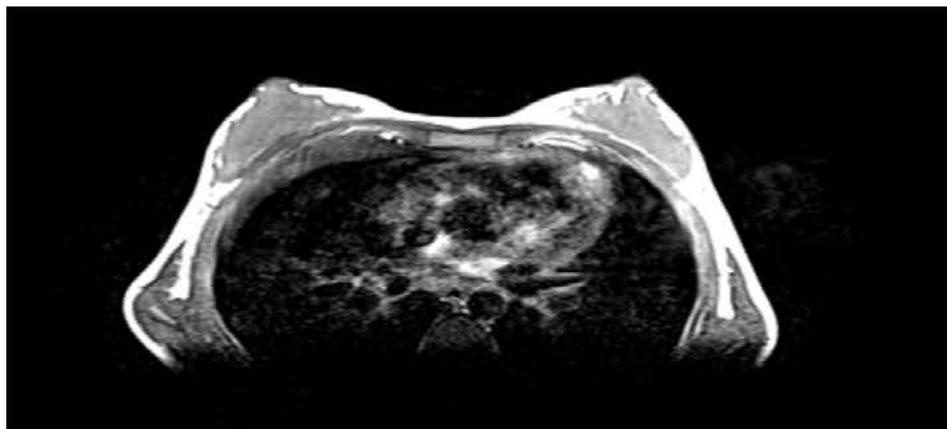
Se revisa biopsia de pericardio y citológico de líquido pericárdico negativo para malignidad, con proceso inflamatorio crónico, líquido cefalorraquídeo sin infiltración. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) fue negativa para translocación t(8;21), inv(16), t(16;16) y t(9;22) y el cariotipo bandeado G fue 46XX.

La paciente inició protocolo de quimioterapia LMA BFM 2012 adaptado sin complicaciones y se clasificó como riesgo intermedio con valoración al día 14 con enfermedad mínima residual negativa. Se realizó resonancia magnética nuclear de mamas con gadolinio posterior a ciclo de inducción para valoración de respuesta

clínica con evidencia de datos compatibles con sarcoma mieloide bilateral (ver Figura 2).

Después de un mes de estancia hospitalaria es egresada de la institución con valoración ambulatoria por oncología pediátrica, nutrición, psicología, trabajo social, terapia física y medicina del dolor. Al momento se encuentra asintomática sin registro de complicaciones ni visitas hospitalarias, cumpliendo tratamiento en fase dos de consolidación según protocolo LMA BFM 2012. Fue valorada por equipo de trasplante con indicación de beneficio de trasplante alogénico, a la espera de realización posterior a culminar fase de consolidación.

Figura 2. Resonancia magnética de mamas bilateral



Nota: en T1 se evidencian en mama izquierda y derecha nódulos de márgenes circunscritos localizados en cuadrante infero-externo.

Se obtuvo consentimiento informado de la madre de la menor para la publicación del caso en mención.

Discusión

El sarcoma mieloide mamario es una presentación rara de la LMA sobre todo cuando la afectación es bilateral,¹⁴ siendo los datos epidemiológicos bastante limitados y los escasos reportes informan una prevalencia general hasta un 3%.¹⁵ Surov y colaboradores reportaron hasta 2012 un total de 139 pacientes en toda la revisión de la literatura.¹⁶ En la literatura médica internacional los pocos reportes que existen ocurren en mujeres adultas de la mediana edad, y solo se halló un estudio de cohorte prospectiva de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda donde se reportaron 27 casos de sarcoma mieloide en pacientes entre 1 y 19 años de edad, que en la mayoría apareció posterior a tratamiento quimioterápico y trasplante de médula ósea.¹⁷ No se ha descrito ningún caso reportado en Colombia en pacientes pediátricos en los diferentes buscadores revisados.

Clínicamente se define como una masa extramedular conformada por células de linaje

mieloide que destruye la estructura normal del tejido mamario y que se observa con mayor frecuencia en pacientes con LMA concurrente, y rara vez puede ser un hallazgo aislado. La gran mayoría de los casos de sarcoma mieloide de mama se dan en mujeres, aunque se han notificado casos en hombres con leucemia mieloide aguda recidivante. La edad en el momento del diagnóstico oscila entre los 16 y los 73 años, así, los casos en la edad pediátrica son extraordinarios, como el descrito en este caso en una adolescente de 13 años.¹⁴

Los sarcomas mieloides de mamas además de ser una condición clínica rara, pueden tener características clínicas similares al cáncer de mama primario; por lo general se presentan como nódulos palpables, dolorosos o indoloros.¹⁸ Algunos pueden presentarse con afectación de la piel y/o ganglios linfáticos axilares agrandados. Por lo general, no hay retracción del pezón o se observa secreción escasa.¹⁹ El diagnóstico diferencial depende en gran medida de la edad del paciente y en el inicio de la enfermedad medular. En las pacientes más jóvenes tienden a sospecharse masas mamarias benignas como fibroadenomas y cambios fibroquísticos. Más raramente, se pueden

encontrar lesiones malignas como linfoma no Hodgkin y sarcomas de tejidos blandos, pero parecen ser aún más raros que el carcinoma de mama primario en esta población.²⁰

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la biopsia del tumor y la punción de la médula ósea. Se incluye la tinción inmunohistoquímica, los anticuerpos mieloides que serán esenciales para el diagnóstico preciso.^{21,22} Las características histológicas convencionales pueden ser inconstantes, por lo que puede ocurrir un diagnóstico erróneo, particularmente en tumores pobremente diferenciados y en pacientes que presentan enfermedad aislada, pudiendo imitar a un número considerable de otras neoplasias malignas, la más común, el linfoma no Hodgkin.²³ Por esto las técnicas citogenéticas e inmunohistoquímicas como la citometría de flujo son extremadamente útiles; estas incluyen una amplia gama de marcadores que son más o menos específicos para SM tales como MPO, lisozima, CD34, CD68, y CD117, así, la combinación de dos o más ayuda a distinguir de los linfomas.^{24,25}

Las anomalías citogenéticas más frecuentes incluyen traslocación del cromosoma 8 y 21 (t(8;21), inversión del cromosoma 16, la mutación del gen de la nucleofosmina (NPM-1) y la duplicación interna en tándem del gen de la tirosina quinasa 3 (FLT3-ITD). La t(8;21) se ha informado como la anomalía citogenética más común asociada con SM, que ocurre tanto en la presentación como en la recaída, y se asocia con compromiso orbitario en bebés. Por su parte, la inv(16) es más rara que t(8;21) asociándose con compromiso intestinal, mamas y ovarios.²⁶ En nuestro caso no se documentaron traslocaciones de riesgo y el cariotipo fue normal.

Los datos sobre la importancia pronóstica son limitados, sobre todo en la población pediátrica. La LMA con afectación tipo SM se asocia con un mal pronóstico con tasas de

supervivencia a cinco años entre 20 y 30 %. Sin embargo, el impacto pronóstico no ha sido claramente definido²⁷ y la supervivencia no es muy diferente de la LMA en general. Otros factores como la edad, el perfil citogenético y molecular juegan un papel más importante en la determinación del pronóstico que la presencia de afectación extramedular.^{13,28}

Fu y colaboradores reportaron una paciente de 56 años con un SM unilateral izquierdo con una remisión completa con quimioterapia y una de 37 años con una presentación en recaída candidata a trasplante fallecida por complicaciones secundarias a enfermedad injerto contra huésped.²⁹ Edison y colaboradores describieron el caso en un niño de 8 años con sarcoma granulocítico en una leucemia mielomonocítica juvenil con evolución favorable posterior a trasplante.³⁰

En nuestro caso, la respuesta al tratamiento quimioterapéutico ha sido favorable hasta su evolución. No obstante, estudios tanto en adultos como en niños han demostrado que el trasplante de células hematopoyéticas prolonga significativamente la supervivencia y mejora los resultados adversos.^{31,32}

La rareza de la afectación mamaria por este tipo de tumor y la presentación en la edad pediátrica hace que la mayor parte de la información disponible sobre su comportamiento y sus manifestaciones se obtenga de casos y pequeños estudios retrospectivos. Su presentación es extremadamente variable y subdiagnosticada, lo que dificulta el diagnóstico mediante exámenes de imagen, requiriendo la utilización de todos los recursos necesarios para el diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico en caso de alta sospecha clínica.²⁸

Con el aumento de los informes y la investigación sobre el sarcoma mieloide mamario se busca aumentar la conciencia sobre

esta presentación como una posible inclusión en el diagnóstico diferencial de las lesiones mamarias malignas pediátricas.

Conclusión

El caso presentado aquí muestra la importancia de la correlación clínico-patológica y el mantenimiento de una alta sospecha diagnóstica de extramedular en pacientes con LMA, aunque las características morfológicas o histológicas sugieran otras condiciones. Además, a través de nuestro caso se presentan algunas de las características patológicas, de presentación clínica y de imagen más importantes que permiten la confrontación y el diagnóstico de este tipo particular de neoplasia. La posibilidad diagnóstica contribuirá al tratamiento y regresión satisfactoria de las neoplasias.

Conflictos de Interés

Las autoras del artículo declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la Revista. .

Colaboraciones

Todas las autoras contribuyeron en la concepción, diseño del estudio, adquisición y análisis de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

María José Daniels García. Residente de Pediatría, Universidad de Cartagena.

Esneida Milena Ferreira Pacheco. Residente de Pediatría, Universidad de Cartagena.

Karen Elizabeth Tous Barrios. Residente de Pediatría, Universidad del Sinú.

Heidy Marsiglia Armella. Oncóloga Pediatra,

Hospital Infantil Napoleón Franco.

Ayslin Gonzáles Cabarcas. Oncohematóloga Pediatra, Hospital Infantil Napoleón Franco.

Zulma Liliana Méndez Campos. Patóloga, Hospital Infantil Napoleón Franco.

Referencias

1. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* [Internet]. 2016;6(7):66372:e441 Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>
2. Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. Acute myelogenous leukemia in adolescents and young adults. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2018;65(9):e27089. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.27089>
3. Creutzig U, Büchner T, Sauerland MC, Zimmermann M, Reinhardt D, Döhner H, et al. Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years: A common analysis of the pediatric trials AML-BFM 93/98 and the adult trials AMLCG 92/99 and AMLSG HD93/98A. *Cancer* [Internet]. 2008;112(3):e562–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.23220>
4. de Rooij JDE, Michel Zwaan C, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From biology to clinical management. *J Clin Med* [Internet]. 2015;4(1):e127–49. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm4010127>
5. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2020 Feb;42(1):3-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13135>
6. Bakst R, Powers A, Yahalom J. Diagnostic and Therapeutic Considerations for Extramedullary Leukemia. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2020 Jun 24;22(7):75. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00919-6>

7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016;127(20):2391–405. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>
8. Shallis RM, Gale RP, Lazarus HM, Roberts KB, Xu ML, Seropian SE, et al. Myeloid sarcoma, chloroma, or extramedullary acute myeloid leukemia tumor: A tale of misnomers, controversy and the unresolved. *Blood Rev* [Internet]. 2021;47:100773. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100773>
9. Nageen T, Muhammad SZ, Imam U. Myeloid sarcoma: A diagnostic challenge in paediatric practice. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2021;71(12):2806–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-54806-9.50185-3>
10. Zhou T, Bloomquist MS, Ferguson LS, Reuther J, Marcogliese AN, Elghetany MT, et al. Pediatric myeloid sarcoma: a single institution clinicopathologic and molecular analysis. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2020;37(1):76–89. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1683107>
11. Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, Alonzo T, Lee JW, Kobrinsky N, et al. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2003;25(10):760–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00043426-200310000-00004>
12. Vela-Chávez TA, Arrecillas-Zamora MD, Quintero-Cuadra LY, Fend F. Granulocytic sarcoma of the breast without development of bone marrow involvement: A case report. *Diagn Pathol* [Internet]. 2009;4(1):1–4. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1746-1596-4-2>
13. Khatib Y, Farfoura H, Haddad H, Mrie L, Al-Rabie K MM. Clinical Images and Medical Case Reports Acute myeloid leukemia presenting with multiple breast and skin myeloid sarcomas: A case report. *J Clin Images Med Case Reports* [Internet]. 2021;2(2):1045. Disponible en: <https://doi.org/10.52768/2766-7820/1045>
14. Amiraian D, McDonough M, Geiger X. Bilateral Myeloid Sarcoma of the Breast: A Case Report With Radiological and Pathological Correlation. *Cureus* [Internet]. 2022;14(5):5–10. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.24731>
15. Hu YG, Deng XH, Lei W, Li XL. Clinical characteristics and management of primary granulocytic sarcoma of the oral cavity: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(43):e22820. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022820>
16. Surov A, Wienke A, Abbas J. Breast leukemia: An update. *Acta radiol* [Internet]. 2012;53(3):261–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1258/ar.2011.110470>
17. Cunningham I. A clinical review of breast involvement in acute leukemia. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2006;47(12):2517–26. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10428190600967022>
18. Nicosia L, Latronico A, Farina M, Bozzini AC, Baratella P, Galimberti VE, et al. Myeloid sarcoma of the breast: A pathology that should not be forgotten. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2020;14:1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1160>
19. Fernandes Vieira V, Vo QD, Bouquet de la Jolinière J, Khomsi F, Feki A, Hoogewoud HM. Granulocytic Sarcoma Presenting as a Palpable Breast Lump. *Front Surg* [Internet]. 2017;3(January):1–6. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00067>
20. Varol E, Kiraz U, Güler SA, Vural Ç, Gülbaş Z, Utkan NZ. Breast Recurrence of Acute Myeloid Leukemia After Bone Marrow Transplantation: A Case Report About Myeloid Sarcoma of the Breast. *Eur J Breast Heal* [Internet]. 2021;17(3):292–5. Disponible en: <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.6386>
21. Ding Y, Xi D, Chen Y, Gu W. Myeloid sarcoma of the breast as a first manifestation of acute myeloid leukemia: A case report. *Asian J Surg* [Internet]. 2022;45(8):1622–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.03.056>
22. Shaikh MS, Kayani N. Aleukemic myeloid

- sarcoma of the breast. *J Coll Physicians Surg Pakistan* [Internet]. 2015;25(October):S122–3. Disponible en: <https://doi.org/10.29271/jcsp.2019.12.s114>
23. Valbuena JR, Admirand JH, Gualco G, Medeiros LJ. Myeloid sarcoma involving the breast. *Arch Pathol Lab Med* [Internet], 2005 Jan;129(1):32–8. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/2005-129-32-msitb>
 24. Bakst RL, Tallman MS, Douer D, Yahalom J. How I treat How I treat extramedullary acute myeloid leukemia [Internet]. 2011;118(14):3785–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-347229>
 25. Rubnitz JE, Kaspers GJL. How I Treat How I treat pediatric acute myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2021;138(12):1009–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011694>
 26. Mohammadiasl J, Khosravi A, Shahjahani M, Azizidoost S, Saki N. Molecular and cellular aspects of extramedullary manifestations of acute myeloid leukemia. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* [Internet]. 2016;2:44–50. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2394-4722.167230>
 27. Bakst R, Powers A, Yahalom J. Diagnostic and Therapeutic Considerations for Extramedullary Leukemia. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2020;22(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00919-6>
 28. Oliveira ALK, Almeida JHM de, Silva JH do A e, Oliveira JM de. Myeloid sarcoma in the breast in a patient with acute myeloid leukemia: a case report. *Mastology* [Internet]. 2021;31:2020–2. Disponible en: <https://doi.org/10.29289/2594539420200081>
 29. Fu J, Luo J. Granulocytic sarcoma of the breast in acute myeloid leukemia: Two case reports. *Oncol Lett* [Internet]. 2014;7(1):145–7. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1687>
 30. Edison MN, O’Dell MC, Letter HP, Scherer K, Williams JL. Juvenile myelomonocytic leukemia presenting as bilateral breast masses. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2017;47(1):104–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-016-3710-z>
 31. Zhao H, Dong Z, Wan D, Cao W, Xing H, Liu Z, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of 118 cases of myeloid sarcoma. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10831-7>
 32. Sakaguchi H, Miyamura T, Tomizawa D, Taga T, Ishida H, Okamoto Y, et al. Effect of extramedullary disease on allogeneic hematopoietic cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia: a nationwide retrospective study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2021;56(8):1859–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-021-01250-9>



Nuevos registros sanitarios en oncología en Colombia durante la pandemia COVID-19. Parte 1: antineoplásicos orales, agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales excluyendo inhibidores de punto de control inmunológico

New approved uses of antineoplastic agents during the COVID-19 pandemic in Colombia- Part 1: Oral antineoplastic agents, cytotoxic agents, and monoclonal antibodies excluding immune checkpoint inhibitors.

- » Mauricio Lema Medina MD. Esp.¹
- » Néstor Llinás MD. Esp.²
- » Andrés Bravo MD.²
- » Juan Camilo Hernández.³



¹ Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia

² Clínica VIDA, Medellín, Colombia

³ Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 21 de septiembre de 2022; aceptado el 6 de junio de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.407>

Resumen

Durante la pandemia por COVID-19 se obtuvo aprobación regulatoria o expansión de indicación para varios agentes antineoplásicos en Colombia. Simultáneamente, por diversos motivos, la comunidad médica en ejercicio tuvo dificultades para el acceso a información actualizada de estas nuevas indicaciones. **Objetivo:** realizar una revisión de las nuevas aprobaciones por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) para agentes antineoplásicos originales con aprobación expedida entre marzo de 2020 y mayo de 2022. **Métodos:** se realiza búsqueda de nuevas indicaciones de medicamentos originales orales (incluyendo terapia dirigida y terapia endocrina), agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales antineoplásicos (excluyendo inhibidores de punto de control inmunológico que se abordan en la Parte 2. Además, se solicita el registro de las nuevas aprobaciones Invima a las diez empresas farmacéuticas con representación en Colombia, y en la plataforma electrónica del Invima mientras estuvo disponible. Para información de costos se consulta la Circular 12 para medicamentos regulados o los precios de referencia del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para medicamentos no regulados. Se realiza una breve revisión de la literatura acerca de cada indicación con énfasis en diseño, desenlaces primarios

* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema. Médico Especialista en Hemato-Oncología. Clínica de Oncología Astorga.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.407>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

y toxicidades grado 3 o mayor, junto con su costo estimado en Colombia. **Resultados:** se documenta la aprobación regulatoria o expansión en su indicación en Colombia de 13 medicamentos basados en estudios fase 3, que mostraron beneficio en supervivencia libre de progresión (o supervivencia libre de enfermedad para enfermedad no metastásica) o supervivencia global. Se incluyen antagonistas de receptor androgénico apalutamida y darolutamida; medicamentos inhibidores de kinasas y terapia dirigida como abemaciclib, cabozantinib, ixazomib, lenvatinib, osimertinib, regorafenib, larotrectinib, olaparib, pertuzumab, venetoclax, así como eribulina, un agente citotóxico. Las aprobaciones expanden las opciones terapéuticas en Colombia para cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de tiroides, carcinoma hepatocelular y cáncer renal. La mayoría de indicaciones nuevas fueron en el contexto de cáncer avanzado, pero también hubo estudios en estadios tempranos. **Conclusión:** la expansión del número y ámbito de aprobaciones regulatorias de agentes antineoplásicos en Colombia significa una oportunidad de beneficio adicional para pacientes con cáncer.

Palabras clave: Oncología médica; antineoplásicos; anticuerpos monoclonales; pandemia; COVID-19.

Abstract

During the COVID-19 pandemic, regulatory approval or indication expansion was obtained for several antineoplastic agents in Colombia. Simultaneously, due to various reasons, the practicing medical community faced difficulties in accessing updated information on these new indications. Therefore, this review aims to examine the new approvals by the National Institute for Surveillance of Drugs and Food (INVIMA) for original antineoplastic agents with approval issued between March 2020 and May 2022. **Methods:** A search was conducted for new indications of original oral medications (including targeted therapy and endocrine therapy), cytotoxic agents, and monoclonal antibody antineoplastics (excluding immune checkpoint inhibitors addressed in part 2), by requesting INVIMA's records of new approvals from the 10 pharmaceutical companies represented in Colombia and through the INVIMA electronic platform while it was available. For cost information, Circular 12 for regulated medications or the reference prices from the Drug Price Information System (SIS-MED) for non-regulated medications were consulted. A brief literature review was performed for each indication, emphasizing study design, primary outcomes, grade 3 or higher toxicities, along with estimated costs in Colombia. **Results:** Regulatory approval or indication expansion in Colombia was documented for 13 medications based on phase 3 studies that demonstrated benefits in progression-free survival (or disease-free survival for non-metastatic disease) or overall survival. These include androgen receptor antagonists such as apalutamide and darolutamide; kinase inhibitors and targeted therapy such as abemaciclib, cabozantinib, ixazomib, lenvatinib, osimertinib, regorafenib, larotrectinib, olaparib, pertuzumab, venetoclax, as well as the cytotoxic agent eribulin. The approvals expand therapeutic options in Colombia for prostate cancer, breast cancer, thyroid cancer, hepatocellular carcinoma, and renal cancer. Most of the new indications were in the context of advanced cancer, but there were also studies in early stages. **Conclusion:** The expansion of regulatory approvals for antineoplastic agents in Colombia represents an additional opportunity for the benefit of cancer patients.

Keywords: Medical oncology; antineoplastic agents; monoclonal antibodies; health; pandemic; COVID-19

Introducción

La pandemia de COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido importantes efectos en múltiples esferas en la vida diaria de los colombianos. Uno de ellos fue la interrupción en Colombia de todas las actividades presenciales evitables en la mayor parte de 2020 y 2021. Se vivió una transformación súbita a la virtualidad y de esta forma se vieron afectados eventos académicos, científicos y de promoción médica, que pasaron de ser actividades presenciales a virtuales, un cambio que tiene impacto desconocido en la diseminación de información para el profesional sanitario. En todo caso, es de esperar que algunos profesionales estén más preparados que otros para este cambio paradigmático en la forma de comunicación médica. Mientras tanto, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) autoridad regulatoria para los medicamentos en Colombia, continuó el proceso de emisión de registros sanitarios que expanden el arsenal terapéutico oncológico en el país. En condiciones normales, el sitio web del Invima podría ser consultado en forma específica sobre un medicamento particular. Sin embargo, no existe un repositorio de nuevas aprobaciones por parte del ente gubernamental. Además, el Invima ha sufrido múltiples ataques cibernéticos que han afectado el funcionamiento de su portal web durante los meses de febrero, abril y octubre de 2022 limitando en forma importante su consulta.^{1,2} Por todos estos motivos, se considera que hay una necesidad insatisfecha para el adecuado acceso a la información sobre registros sanitarios para nuevos medicamentos en Colombia, así como de la ampliación de indicaciones de medicamentos previamente aprobados.

En este artículo, Parte 1 de la serie, se hace una revisión de las nuevas aprobaciones regulatorias en oncología emitidas por el Invima

entre marzo de 2020 y mayo de 2022, con el fin de suministrar una referencia de las nuevas indicaciones de medicamentos originales antineoplásicos orales, agentes citotóxicos y anticuerpos monoclonales excluyendo los inhibidores de punto de control inmunológico que son abordados en la Parte 2 del texto.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda no sistemática en la que se contactó por correo electrónico a las diferentes empresas de industria farmacéutica que tuvieran nuevos registros sanitarios de medicamentos oncológicos originales por parte del Invima con resoluciones emitidas entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Las empresas contactadas fueron: Janssen, Bayer, Eli Lilly, Ipsen, Baxalta, Biotoscana, Astra Zeneca, Abbvie y MSD. Se hace una breve revisión de la evidencia que sustenta cada nueva indicación, con énfasis en los criterios de inclusión y exclusión más importantes. También se resumen los desenlaces principales más relevantes, con su respectivo cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) y se realiza un resumen de las toxicidades más importantes para los medicamentos que no tenían aprobación previa en Colombia. Se enuncia con claridad la indicación exacta para el uso del medicamento en la indicación particular. Se estipula también el costo del medicamento consignado en las bases de datos estatales.

Salvo que se estipule lo contrario, todos los estudios fueron: estudios fase 3 en pacientes mayores de 18 años, nivel 0 o 1 de escala de desempeño de la escala del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, por sus siglas en inglés), expectativa de vida de al menos tres meses, así como parámetros hematológicos, renales y de otros órganos suficientes para la administración de la terapia propuesta.

Resultados

Análisis de costos

Los datos de los precios por unidad de cada medicamento se basaron en la Circular número 12 de 2021 que publicó un listado de los medicamentos con control de precios, la cual determinó el precio máximo por unidad de regulación de los medicamentos. Se estableció además una perspectiva desde la Empresa Prestadora de Salud (EPS) como pagador final, la cual asume además del valor máximo de regulación un costo de intermediación o margen adicional que reconoce a las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) por la cadena de distribución de los medicamentos. Este porcentaje de intermediación está descrito en el Artículo 7 de la Circular 12 de 2021 que notifica que las IPS podrán ajustar el precio que es de hasta 7 % para medicamentos con precio menor o igual COP \$ 1.000.000 y hasta 3.5 % para medicamentos de mayor valor.

Los medicamentos que no se encuentran relacionados en ningún artículo de la Circular 12 de 2021, se buscaron en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) con el fin de encontrar un costo mediano para realizar los costeos.

Para calcular el costo tiempo mediano de tratamiento se calculó la cantidad de ciclos totales promedio, según el tiempo mediano de intervención que se publicó en cada uno de los estudios relacionados por molécula; estos ciclos se multiplicaron por el número de unidades que se requieren por dosis por el costo final de cada medicamento.

Se realizó el cálculo del costeo con un peso supuesto de 70 kg para calcular las dosis de los medicamentos que por su posología requieren este valor (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Costo estimado de medicamento (en COP\$, mayo de 2022, para un individuo de 70 kg, se toma como costo tiempo mediano de tratamiento para los estudios descritos – ver texto)

Tratamiento	Dosis	Tiempo mediano de intervención (meses) o SLM	Precio dosis (COP\$)	Costo tiempo mediano de tratamiento
Apalutamida	240 miligramos	40.5	\$ 9.320.107,10	\$ 404.426.076
Darolutamida	1200 miligramos	40.4	\$ 11.388.840,00	\$ 460.109.136
Cabozantinib	60 miligramos	8.3	\$ 21.991.200,00	\$ 182.526.960
Abemaciclib	150 miligramos	27	\$ 15.240.000,00	\$ 411.480.000
Ixazomib	4 miligramos	20.5	\$ 18.844.260,00	\$ 413.900.711
Lenvatinib	4 miligramos	13.8	\$ 6.594.516,00	\$ 91.004.321
Lenvatinib	10 miligramos	5.6	\$ 10.488.420,00	\$ 58.735.152
Regorafenib	160 miligramos	1.7	\$ 19.314.223,61	\$ 46.905.972
Larotrectinib	100 miligramos	12,9	\$ 44.000.000,00	\$ 608.142.857
Olaparib	600 miligramos	36	\$ 20.188.337,40	\$ 778.693.014
Osimertinib	80 miligramos	36	\$ 27.015.785,28	\$ 972.568.270
Venetoclax	400 miligramos	14.7	\$ 22.464.000,00	\$ 330.220.800
Pertuzumab	420 miligramos	45.4	\$ 8.323.726,10	\$ 548.176.819
Eribulina	0.88 miligramos	3.9	\$ 3.288.000,00	\$ 21.606.857

Tabla 2. Listado de medicamentos con nuevas indicaciones por Invima con estudio pivotal y fecha de aprobación de FDA

Fármaco	Estudio pivotal	Aprobación FDA	Aprobación Invima	Indicación Invima *
Antagonistas androgénicos				
Apalutamida	SPARTAN, 2018	14/02/2018	23/05/2019	Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo.
Darolutamida	ARAMIS, 2019	30/07/2019	21/06/2021	Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo.
Inhibidores de tirosina kinasa y terapia dirigida				
Abemaciclib	MONARCH-3, 2017	12/10/2021	6/05/2021	En combinación con un inhibidor de aromatasa para el manejo de cáncer de mama avanzado o metastásico, HR+, HER2-.
Cabozantinib	METEOR, 2016	25/04/2016	21/09/2021	Carcinoma de células renales avanzado luego de terapia dirigida anti VEGF.
Ixazomib	TOURMALINE-MM1, 2016	20/11/2015	30/04/2020	En combinación con lenalidomida y dexametasona para adultos con mieloma múltiple de alto riesgo, que han recibido por lo menos dos terapias y entre ellas bortezomib.
Lenvatinib	SELECT, 2015	13/02/2015	18/06/2020	Cáncer diferenciado de tiroides progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
	REFLECT, 2018	16/08/2018	6/10/2021	Carcinoma hepatocelular irresecable con clasificación B o C en BCLC.
Osimertinib	ADAURA, 2020	18/12/2020	14/01/2020	En adyuvancia posterior a resección completa en NSCLC con delección del exón 19 o sustitución del exón 21(L858R) del EGFR.

Regorafenib	CORRECT, 2013	27/09/2012	6/06/2019	Cáncer colorrectal metastásico con previo tratamiento o que no puedan recibir quimioterapia con fluoropirimidina, oxaplatino e irinotecán, o terapias anti VEGF o anti EGFR si presentan mutación contra este.
Larotrectinib	NCT02122913 NCT02637687 NCT02576431	26/11/2018	17/01/2022	Monoterapia para adultos y pacientes pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor del NRTK, en ausencia de otras opciones de terapia.
	SOLO-1, 2018	19/12/2018	10/05/2018	Monoterapia de mantenimiento para cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta completa o parcial, a quimioterapia basada en platino.
Olaparib	OLYMPIAD, 2017	12/01/2018	25/04/2018	Cáncer de mama metastásico con mutación germinal BRCA1/2, HER2-, que haya sido tratado previamente con antraciclina y taxano.
	PRO-found, 2020	19/05/2020	22/09/2020	Cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, con mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga, que han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Venetoclax	VIALE-A, 2020	16/10/2020	12/08/2021	Venetoclax en combinación con azacitidina para leucemia mieloide aguda recién diagnosticada en mayores de 75 años, o que tienen comorbilidades que impiden el uso de la quimioterapia intensiva de inducción.
Pertuzumab	NeoSphere, 2012	1/10/2013	26/01/2014	En combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzada, inflamatoria, o en estado temprano con alto riesgo de recaída
	APHINITY, 2017	20/12/2017	20/10/2020	Tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída.
Eribulina	EMBRACE, 2011	16/11/2010	8/11/2021	Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de después de al menos dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad avanzada que contengan antraciclinas.
	NCT01327885, 2017	28/01/2016	8/11/2021	Tratamiento de pacientes con liposarcoma irresecable ECOG 0, que han recibido tratamiento con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Nota: FDA=Food and Drug Administration; Invima=Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos; HR=Receptores hormonales; HER2=Receptor de factor de crecimiento epidérmico 2; VEGF=Factor de crecimiento endotelial vascular; BCLC= sistema de estadificación del cáncer de hígado de la clínica de Barcelona; NSCLC=Cáncer de pulmón de células no pequeñas; EGFR=Receptor del factor de crecimiento epidérmico; NRTK= receptor tirosina cinasa neurotrófico; BRCA= gen de cáncer de mama.

* Todas las indicaciones aplican para mayores de 18 años con escala ECOG 0-1 (Grupo Cooperativo Oncológico del Este) a menos que se mencione lo contrario.

† Puntuación positiva combinada (CPS) > = 10, según lo determinado por una prueba validada.

Antiandrógenos de última generación

Apalutamida en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo. La apalutamida (nombre comercial Erleda®) es un antagonista oral del receptor de andrógeno producido por Janssen que obtuvo expansión de su aprobación regulatoria en Colombia para pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo. La aprobación de apalutamida se basa en los resultados del estudio SPARTAN que incluyó 1207 pacientes con adenocarcinoma de próstata resistente a la castración, un nivel inicial de PSA de al menos 2 ng por mililitro, un tiempo de duplicación de PSA de 10 meses o menos.³

Se excluyeron pacientes con evidencia o antecedentes de enfermedad metastásica, aunque se permitió la presencia de ganglios linfáticos pélvicos (por debajo de la bifurcación aórtica) menores de 2 cm de diámetro en el eje corto. En el SPARTAN se evaluó apalutamida 240 miligramos cada día, junto con terapia de deprivación androgénica, comparado con deprivación androgénica más placebo.

El desenlace principal de SPARTAN fue la supervivencia libre de metástasis (SLM). La incorporación de apalutamida mejoró la SLM en 72.0 %, con un incremento en la mediana de la SLM de 16.2 a 40.5 meses; el 60.9 % continuaba recibiendo apalutamida a los 20.3 meses de seguimiento mediano.

En el estudio de registro el brazo de la apalutamida exhibió toxicidades grado 3/4 en 45.3 %, que incluyeron: hipertensión (14.3 %), exantema (5.2 %), fracturas (2.7 %) y caídas (1.7 %). Se suspendió la apalutamida por toxicidad en

el 8.9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen fatiga (30.4 %), diarrea (20.3 %), náuseas (18.1 %), pérdida de peso (16.1 %) y artralgia (15.9 %). En el SPARTAN no se reportaron muertes atribuibles a apalutamida.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 3 o 4 consisten en suspender el medicamento hasta que la toxicidad sea grado ≤ 1 y reiniciar a la misma dosis o a dosis atenuada de 180 mg o 120 mg. La apalutamida viene en tabletas de 60 mg.

La aprobación expandida expedida por el Invima adiciona la indicación de apalutamida para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico <10 meses. Tanto la darolutamida como la enzalutamida tienen aprobación regulatoria para la misma indicación en Colombia.

Darolutamida en cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico de alto riesgo. La darolutamida (nombre comercial Nubeqa®) es otro antagonista del receptor de andrógeno de última generación producido por Bayer, que también obtuvo aprobación regulatoria en Colombia para cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo. La aprobación de darolutamida se basa en los resultados del estudio ARAMIS que incluyó 1509 pacientes con adenocarcinoma de próstata resistente a la castración, con criterios de inclusión esencialmente idénticos a los del estudio SPARTAN previamente mencionado.⁴

Dado que la darolutamida exhibe una menor penetración al sistema nervioso central, no se excluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que predisponen a convulsiones. En ARAMIS se continuó deprivación androgénica a todos los pacientes y se evaluó darolutamida 600 miligramos vía oral cada 12 horas, comparado con placebo.

El desenlace principal de ARAMIS fue también la SLM. La incorporación de darolutamida incrementó la SLM en 59 %, con un incremento en la mediana de la SLM de 18.4 a 40.4 meses. Con una mediana de seguimiento de 17.9 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron darolutamida por una mediana de 14.8 meses. El 64 % continuaba recibiendo darolutamida al momento del corte para el análisis publicado.

En el estudio de registro, el brazo de darolutamida exhibió toxicidades grado 3/4 en 24.7 %, que incluyó hipertensión (3.1 %), y anemia (0.8 %). Se suspendió darolutamida por toxicidad en 8.9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen fatiga (12.1 %), dolor de espalda (8.8 %), artralgia (8.1 %) y diarrea (6.9 %). Las fatalidades atribuidas a darolutamida en el ARAMIS ocurrieron en un 0.1 %.

Para la toxicidad grado 3 o 4 se recomienda reducción de dosis a 300 mg cada 12 horas hasta resolver toxicidad, y reiniciar con dosis de 600 mg cada 12 horas. La darolutamida viene en tabletas de 300 mg.

La aprobación expedida por el Invima indica que la “darolutamida está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo

de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico <10 meses”.

Inhibidores de tirosina kinasa y terapia dirigida

Abemaciclib en cáncer de mama luminal avanzado, en primera línea. El abemaciclib (nombre comercial Verzenio®) es un inhibidor de las kinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (cdk4/6) producido por Ely Lilly, que obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria junto con letrozol en Colombia para cáncer de mama luminal metastásico en primera línea. La aprobación de abemaciclib se basa en los resultados del estudio MONARCH-3 que incluyó mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama recidivante locorregional HER2-negativo con receptores hormonales positivo probado localmente, que no era susceptible de resección quirúrgica o radioterapia con intención curativa o enfermedad metastásica.^{5,6}

Las pacientes tenían enfermedad medible o una enfermedad ósea no medible (blástica, lítica o mixta) y no habían recibido terapia sistémica para la enfermedad avanzada. Se permitió la terapia endocrina en el entorno neoadyuvante o adyuvante si la paciente tenía un intervalo libre de enfermedad >12 meses desde la finalización de la terapia endocrina. Se excluyeron pacientes con presencia de crisis visceral, diseminación linfagítica o carcinomatosis leptomeníngea, cáncer de mama inflamatorio, evidencia o antecedentes de metástasis en el SNC o tratamiento previo con everolimus o con un inhibidor de CDK 4 y CDK 6. En el MONARCH-3 se evaluó abemaciclib a la dosis 150 mg cada 12 horas, junto con letrozol 2.5 mg cada día, comparado con letrozol.

El desenlace principal de MONARCH-3 fue supervivencia libre de progresión (SLP). La incorporación de abemaciclib incrementó SLP en 46 %, con un incremento en la mediana de

SLP de 14.7 a 28.1 meses. Con una mediana de seguimiento de 26.7 meses; el 45.5 % de las pacientes asignadas al brazo experimental continuaban recibiendo abemaciclib al corte de dos años.

En el estudio de registro, el brazo de abemaciclib exhibió toxicidades grado 3/4 en 58.4 %; se incluyen: neutropenia, diarrea, anemia y aumento de la ALT. Se suspende algún componente del tratamiento experimental por toxicidad en el 25.1 % de las pacientes. Otros efectos adversos observados con abemaciclib incluyen fatiga, náuseas, hiporexia, trombosis venosa profunda (6.1 %), entre otras. Las fatalidades en el brazo experimental ocurrieron en un 3.4 %.

En caso de toxicidad se recomienda la reducción de dosis de abemaciclib a 100 mg cada 12 horas, 50 mg cada 12 horas o suspender en los peldaños 2, 3 y 4, respectivamente. El abemaciclib viene en tabletas de 50 mg, 100 mg y 150 mg.

La ampliación de la aprobación expedida por el Invima de abemaciclib indica también su uso “en combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano”. En Colombia tienen aprobación regulatoria para la misma indicación palbociclib y ribociclib.

Cabozantinib en cáncer de riñón metastásico después de terapia antiangiogénica. El cabozantinib (nombre comercial Cabometyx®) es un inhibidor oral de múltiples tirosina kinasas incluyendo los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), MET y AXL, comercializado por Ipsen Pharma. Obtuvo aprobación regulatoria en Colombia para cáncer de células renales avanzado luego de recibir

tratamiento con agente antiangiogénico. La aprobación de cabozantinib se basa en los resultados del estudio METEOR que incluyó 658 pacientes con carcinoma de células renales avanzadas o metastásicas con enfermedad medible que habían recibido al menos un inhibidor de tirosina kinasa anti VEGFR y con enfermedad progresiva.⁷ Se incluyeron pacientes con desempeño de Karnofsky de al menos el 70 % y función adecuada de los órganos. Se permitió a los pacientes con metástasis cerebrales siempre que estos se mantuvieran estables y asintomáticos. En el estudio METEOR se excluyeron pacientes con terapia previa con inhibidores de mTOR, hipertensión arterial no controlada, enfermedad cardiovascular, gastrointestinal, herida no cicatrizada o infección activa.

En el METEOR se evaluó cabozantinib 60 mg vía oral cada día comparado con everolimus a la dosis estándar. El desenlace principal de METEOR fue SLP previamente reportado. Se analiza en este documento como desenlace secundario importante la supervivencia global (SG).⁸ La incorporación de cabozantinib incrementó la SG en 34 %, lo que se traduce en un incremento en la mediana de la SG de 16.5 meses a 21.4 meses. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron cabozantinib por una mediana de 8.3 meses.

El cabozantinib es un medicamento con una proporción de toxicidades grado 3/4 del 39 %, representados principalmente en hipertensión (15%), diarrea (13%), fatiga (11%) y eritrodisestesia palmoplantar (7%). Se suspendió el cabozantinib por toxicidad en el 12 % de los pacientes. La dosis mediana de cabozantinib fue de 43 mg. Otros efectos adversos observados incluyen hiporexia, vómito, disgeusia, constipación y disfonía. Hubo una fatalidad no explicada en el grupo de cabozantinib.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 4 o grado 3 recurrentes

consiste en ir a los peldaños de 40 mg y 20 mg por día. El cabozantinib viene en tabletas de 20 mg, 40 mg y 60 mg.

La aprobación expedida por el Invima indica a cabozantinib “para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado, en adultos con ECOG 0-1 después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular”. Con aprobación regulatoria en Colombia para la misma indicación se encuentran everolimus y nivolumab.

Ixazomib en mieloma refractario. El ixazomib (nombre comercial Ninlaro®) es un inhibidor oral de proteasoma producido por Takeda que obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para mieloma múltiple refractario o en recaída. La aprobación de ixazomib se basa en los resultados del estudio TOURMALINE-MM1 que incluyó pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario, con enfermedad medible (incluso si solo se podían medir mediante cuantificación de cadenas ligeras libres en suero), estado funcional ECOG 0 a 2, luego de haber recibido de una a tres terapias previas y con función hematológica y hepática adecuada.⁹ Fueron elegibles los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatinina >30 mL/min).

Se excluyeron pacientes con neuropatía periférica de grado 1 con dolor o de grado 2 o superior o si tenían una enfermedad refractaria al tratamiento previo con lenalidomida o al tratamiento basado en inhibidores de proteasoma. Sin embargo, los pacientes con enfermedad refractaria primaria (definida como sin respuesta a la terapia previa) fueron elegibles.

En el TOURMALINE-MM1 se evaluó ixazomib 4 mg vía oral los días 1, 8 y 15, junto con lenalidomida vía oral 25 mg cada día, días 1-21 (10

mg, si depuración de creatinina ≤ 60 mL/min), dexametasona oral 40 mg, día 1, 8, 15 y 22. Los ciclos se repetían cada 28 días. El brazo control consistió en lenalidomida y dexametasona.

El desenlace principal de TOURMALINE-MM1 fue la SLP. La incorporación de ixazomib incrementó la SLP en 26 % con un aumento en la mediana de SLP de 14.7 a 20.6 meses. Con una mediana de seguimiento de 23 meses los pacientes asignados al brazo experimental recibieron ixazomib por una mediana de 20.5 meses. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG, con medianas de 56.6 meses y 53.6 meses en los brazos ixazomib y control, respectivamente.¹⁰

En el estudio de registro, el brazo de ixazomib exhibió toxicidades grado 3/4 en un 74 %; se resalta la trombocitopenia. Las toxicidades grado 3/4 en el brazo control ocurrieron en un 67 %. Se suspende algún componente del tratamiento experimental por toxicidad en el 17 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen neuropatía periférica, exantema, síntomas gastrointestinales, entre otras. Las fatalidades en el brazo experimental ocurrieron en el 4 %. El ixazomib viene en cápsula de 2.3 mg, 3 mg o 4 mg.

La aprobación expedida por el Invima de ixazomib estipula su indicación “en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido por lo menos dos terapias previas, una de las cuales debe incluir bortezomib y con características de alto riesgo”.

Lenvatinib en cáncer de tiroides. El lenvatinib (nombre comercial Lenvima®) comercializado por Biotoscana Farma, es un inhibidor de múltiples tirosina kinasas incluyendo el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) 1, 2 y 3, receptores de crecimiento fibroblástico 1 a 4, factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa, RET y KIT que obtuvo aprobación regulatoria en

Colombia para cáncer diferenciado de tiroides progresivo refractario a yodo radiactivo.

La aprobación de lenvatinib se basa en los resultados del estudio SELECT que incluyó 292 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado confirmado patológicamente con evidencia de enfermedad refractaria a yodo-131 (de acuerdo con al menos uno de los siguientes criterios: al menos una lesión medible sin captación de yodo en cualquier gammagrafía con yodo-131, al menos una lesión medible que haya progresado de acuerdo dentro de los 12 meses posteriores a la terapia con yodo-131 a pesar de la avidéz de yodo-131 en el momento del tratamiento, o actividad acumulada de yodo-131 >600 mCi) y con evidencia de progresión radiológica en los 13 meses anteriores.¹¹ Se permitió la inclusión de pacientes que habían recibido previamente tratamiento con un inhibidor de tirosina kinasa.

En el estudio SELECT se excluyeron pacientes con carcinoma anaplásico o medular de tiroides, tratamiento previo con más de un inhibidor de tirosina kinasa, proteinuria de más de 1 gramo/24 horas, disfunción miocárdica, sangrado activo, uso concomitante de anticoagulante, depuración de creatinina de menos de 30 mL/min, entre otras.

En el SELECT se evaluó lenvatinib 24 mg vía oral cada día comparado con placebo. El desenlace principal de SELECT fue la SLP. La incorporación de lenvatinib incrementó la SLP en el 79%, lo que se traduce en un incremento en la mediana de la SLP de 3.6 meses a 18.3 meses. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron lenvatinib por una mediana de 13.8 meses.

El lenvatinib es un medicamento con una proporción de toxicidades grado 3/4 de 75.9 %, representados principalmente en hipertensión (42.9 %), proteinuria (10.0 %) pérdida de peso (9.6 %), fatiga (9.4 %) y diarrea (8.0 %). El 14.2 % suspende el medicamento por toxicidad.

Otros efectos adversos observados incluyen hipotiroidismo, náuseas, eritrodisestesia palmoplantar. Las fatalidades atribuidas a lenvatinib en el SELECT ocurrieron en 2.3 %.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 4 o grado 3 recurrentes consiste en reducir a 20 mg, 14 mg o 10 mg por día, en los peldaños 2, 3 y 4, respectivamente. El lenvatinib viene en cápsulas de 4 mg.

La aprobación expedida por el Invima indica que “lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo”. Con aprobación regulatoria en Colombia con la misma indicación está sorafenib, otro inhibidor de tirosina kinasas.

Lenvatinib en cáncer hepatocelular.

El lenvatinib también obtuvo aprobación regulatoria en Colombia para cáncer hepatocelular no resecable. La aprobación de lenvatinib se basa en los resultados del estudio REFLECT, un estudio de no inferioridad comparado con sorafenib que incluyó pacientes con categorías B o C de *Barcelona Clinic Liver Cancer*; Child-Pugh clase A; y desempeño ECOG 0 o 1.¹² Para ser incluidos, los pacientes debían tener la presión arterial controlada ($\leq 150/90$ mm Hg), función hepática adecuada definida como albúmina ≥ 2.8 g/dl, bilirrubina ≤ 3.0 mg/dL y aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y alanina aminotransferasa ≤ 5 veces el límite superior de lo normal. Además de parámetros suficientes de función hematológica (hemoglobina ≥ 8.5 g/dL, recuento de plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ y proporción internacional normalizada ≤ 2.3), así como función renal y pancreática adecuadas.

En el estudio REFLECT se excluyeron pacientes con ocupación tumoral hepática ≥ 50 %, invasión evidente de la vía biliar o invasión de la vena porta principal. Los pacientes también fueron excluidos si habían recibido terapia

sistémica previa para carcinoma hepatocelular.

En el REFLECT se evaluó lenvatinib a las dosis 12 mg cada día (para peso ≥ 60 kg) u 8 mg por día (para peso < 60 kg) comparado con sorafenib a la dosis estándar. El desenlace principal de REFLECT fue la SG. Luego de seguimiento mediano de 27.5 meses, la SG fue de 13.6 meses, comparado con 12.3 meses del brazo control. El intervalo superior de coeficiente de riesgo para la SG fue 1.06 y satisface la cláusula de no inferioridad estipulada en el protocolo. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron lenvatinib por una mediana de 5.7 meses.

Como ya se mencionó, las toxicidades más frecuentes de lenvatinib son síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hipertensión, disminución del apetito y proteinuria.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 4 o grado 3 recurrentes consiste en reducir en 4 miligramos cada día (de 12 mg a 8 mg, o de 8 mg a 4 mg), hasta una dosis mínima de 4 mg cada día. Si la toxicidad persiste se suspende el agente.

La aprobación expedida por el Invima estipula con respecto a esta indicación: “Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable clasificados en la etapa B o C con base al sistema de estadificación del cáncer de hígado de la clínica de Barcelona ECOG 0-1 Child-Pugh A”. Con aprobación regulatoria en Colombia para la misma indicación se encuentra con sorafenib, así como la combinación de atezolizumab y bevacizumab, como se discute más adelante.

Osimertinib adyuvante en NSCLC con mutación de EGFR. El osimertinib (nombre comercial Tagrisso®), es un inhibidor oral de tercera generación de la tirosina kinasa de EGFR comercializado por AstraZeneca que obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en

Colombia para tratamiento adyuvante después de la resección completa de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cuyos tumores tienen mutaciones comunes del EGFR (deleciones en el exón 19 o la mutación L858R). La aprobación de osimertinib se basa en los resultados del estudio ADAURA que incluyó pacientes con NSCLC primario no escamoso con estadio patológico posquirúrgico IB (> 3 cm en la clasificación que se utilizó para el estudio), II o IIIA y una mutación de EGFR confirmada centralmente (Ex19del o L858R, ya sea sola o en combinación con otras mutaciones de EGFR) en el examen de tejido.¹³ La resección completa del NSCLC primario era obligatoria. Se permitió la administración de quimioterapia adyuvante posoperatoria estándar antes de la aleatorización, pero no fue obligatoria.

En el estudio ADAURA se excluyeron pacientes con radioterapia preoperatoria o posoperatoria. Se evaluó osimertinib 80 miligramos vía oral cada día por tres años, comparado con el placebo. El desenlace principal de ADAURA fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE).

La incorporación de osimertinib incrementó la SLE en 83 %. A los 24 meses la SLE fue del 90 %, comparada con un 44 %. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron osimertinib por una mediana de 22.5 meses. El 50 % continuaba recibiendo osimertinib al corte de 24 meses.

El osimertinib exhibió una proporción de toxicidad grado 3/4 de 20 %, representados principalmente en diarrea (2 %), estomatitis (2 %) y paroniquia (1 %). El 11 % suspende el medicamento por toxicidad. En ADAURA no se reportaron muertes atribuibles a osimertinib. Otros efectos adversos observados incluyen piel seca, prurito y tos.

Las estrategias de reducción de dosis en casos de toxicidad grado 4 o grado 3 recurrentes

incluyen la reducción a 60 miligramos cada día, hasta una dosis mínima de 40 mg cada día.

La aprobación del osimertinib expedida por el Invima amplía la indicación de osimertinib al “tratamiento adyuvante después de la resección completa del tumor en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas cuyos tumores tienen *deleciones en el exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico* o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R)”.

Regorafenib en cáncer de colon metastásico.

El regorafenib (nombre comercial Stivarga®) es un inhibidor oral de múltiples kinasas de tirosina comercializado por Bayer, que obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para cáncer de colon y recto metastásico no candidatos a terapia adicional con quimioterapia, terapia antiangiogénica o terapia anti EGFR.

La aprobación de regorafenib se basa en los resultados del estudio CORRECT comparado con placebo que incluyó pacientes con cáncer colorrectal metastásico documentado y progresión durante o en los tres meses posteriores a la última terapia estándar.¹⁴ En el CORRECT se evaluó regorafenib 160 miligramos cada día por 21 días, en ciclos de 28 días.

El desenlace principal de CORRECT fue la SG. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron regorafenib por una mediana de 1.7 meses. La incorporación de regorafenib incrementó la SG en 23 %, con un incremento en la mediana de la SG de 5.0 a 6.4 meses.

En CORRECT el brazo de regorafenib exhibió toxicidades grado 3/4 en 54 %, incluidas: reacción cutánea de manos y pies (17 %), fatiga (9 %), diarrea (7 %) e hipertensión (7 %). Se suspendió por toxicidad en el 8.9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen anorexia (30 %), cambios en la voz (29 %), mucositis (27 %) y exantema o descamación (26 %). El 2 % de

las muertes en el brazo de regorafenib (y un 1 % en el grupo placebo) no se explicaron por progresión de la enfermedad. En los análisis de calidad de vida y deterioro de estado de salud se observó un comportamiento similar entre los dos grupos.

Las estrategias de atenuación de dosis en casos de toxicidad grado 2 a 4 consiste en interrupción por siete días para reacción cutánea de manos y pies grado 2 y reiniciar a la dosis que estaba recibiendo. Para otras toxicidades grados 3 y 4 (excepto hepatotoxicidad) se recomienda atenuar la dosis a 120 mg u 80 mg por día y suspender el agente si no tolera 80 mg por día, aumento de AST o ALT x20 veces el valor normal superior o aumento de ambas, AST/ALT x3 veces el valor normal superior con bilirrubina x2 veces el valor normal superior, o con recurrencia de aumento de AST o ALT x5 veces el valor normal superior con dosis de 120 mg por día o recurrencia de toxicidad grado 4. El regorafenib viene en tableta de 40 mg.

La aprobación expandida de regorafenib agrega su indicación para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que previamente recibieron o que no sean candidatos para recibir quimioterapia basada en fluoropirimidina, oxaliplatino, irinotecán o terapias moleculares contra el factor de crecimiento endotelial vascular ni con agentes contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Larotrectinib para tumores sólidos con fusión del TRK.

Larotrectinib (nombre comercial Vitakvi®) es un inhibidor selectivo de fusión de receptores tipo TRK A, B y C, producido por Bayer y aprobado por el Invima “en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor de tirosina kinasa neurotrófico (*Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase [NTRK]*), con una enfermedad localmente avanzada, metastática o cuya

resección quirúrgica probablemente genere una elevada morbilidad, y con ausencia de opciones terapéuticas satisfactorias”. Para la aprobación se basaron en los resultados de un ensayo clínico de fase 1 en adultos (NCT02122913), un ensayo clínico de fase 1/2 en población pediátrica (NCT02637687) y un ensayo clínico de fase 2 en adultos y adolescentes (NCT02576431).¹⁵

Hubo criterios de inclusión distintos, pero para el análisis conjunto se incluyeron pacientes mayores de un mes con tumores sólidos fuera de SNC localmente avanzados o metastásicos con fusión del *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* que hubieran fracasado a terapia estándar. Se administró un ciclo continuo de 28 días de una tableta de 100 mg dos veces al día o 100 mg/m² dos veces al día en formulación líquida para niños con un máximo de 100 mg al día. El desenlace primario fue la respuesta objetiva determinada por el equipo local de investigadores y se hizo un análisis por intención a tratar.

Se trataron con larotrectinib 159 pacientes con tumores positivos para fusión de TRK y se alcanzó una respuesta objetiva por el grupo de investigadores en 121 pacientes (79 % CI 72-85) con 24 (16 %) de estos presentando una respuesta completa. Se logró un seguimiento promedio de 12.9 meses. Se reportaron 13 eventos adversos grado 3 (13 %) y 2 grado 4 (<1 %) y los más frecuentes fueron elevación de ALT (3 %), anemia (2 %) y neutropenia (2 %). El manejo de toxicidades grado 2 a 4 se hizo mediante la reducción de dosis en un nivel permitido con terapia de soporte en la institución. Si el evento ocurría tres veces siendo grado 2, dos veces siendo grado 3 o por primera vez siendo grado 4 se indicaba la suspensión del medicamento.

Olaparib de mantenimiento en cáncer de ovario con mutación de *BRCA1/2*. El olaparib (nombre comercial Lynpraza®) es un inhibidor oral de las enzimas Poli-ADP-ribosa-polimerasa 1, 2 y 3 también llamadas PARP1, PARP2 y PARP3 respectivamente, es producido por

AstraZeneca. Recibió aprobación regulatoria en Colombia para el tratamiento de mantenimiento de mujeres adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios III y IV de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia o FIGO), de trompa de Falopio o peritoneal primario con mutación *BCRA1/2* (germinal o somática) que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

La aprobación para Colombia se basa en los resultados del estudio SOLO1, un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia del olaparib en pacientes con reciente diagnóstico confirmado por histopatología de cáncer seroso de alto grado o endometroide de ovario, peritoneal primario o de trompa de Falopio en estadio avanzado clasificado como FIGO III o IV, con mutación patogénica germinal o somática de *BRCA1* o *BRCA2*. Debían haber pasado por cirugía citoreductora, así como quimioterapia basada en platinos sin bevacizumab y con respuesta completa clínica y serológica al momento de la inclusión en el estudio.¹⁶

En el estudio se administró olaparib 300 mg o placebo, dos veces al día. La intervención se continuó hasta evidencia de pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable. Se suspende la intervención a los dos años en pacientes que permanecieron en respuesta completa. El desenlace principal fue SLP; se encontró que la SLP a tres años para el grupo de olaparib fue de 60 % mientras que en el grupo placebo fue de 27 % ($p < 0.001$).

Los efectos adversos atribuidos al olaparib fueron en un 39 % de grado 3 o 4 entre los cuales se encuentran anemia (22 %) neutropenia (9 %), fatiga (4 %) diarrea (3 %), nuevos cánceres primarios (2 %) y leucemia mieloide aguda (1 %). Sin embargo, la mayoría de estos efectos adversos fueron manejados con interrupción

del medicamento (para los efectos grado 3 o 4) o reducción de dosis (efectos grado 1 y 2), en vez de discontinuación de la intervención. Las interrupciones eran ilimitadas, pero por un máximo de 14 días cada una y luego se debía hacer una reducción a 250 mg como primer paso y a 200 mg como segundo paso, si el médico tratante consideraba que era un efecto relacionado con la dosis. No se permitían mayores reducciones en la dosis.

La aprobación expedida por el Invima estipula la ampliación de la indicación de olaparib “en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio o peritoneal primario, con mutación *BRCA*, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino”. Otros medicamentos indicados para terapia de mantenimiento de cáncer de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario con *BRCA* mutado son rucaparib o niraparib, pero aún no han recibido aprobación por parte del Invima.

Olaparib en tratamiento de cáncer de mama metastásico con mutación germinal *BRCA1/2*. El olaparib recibió ampliación de la aprobación por Invima para “El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal *BRCA1/2* *HER2*-negativo con ECOG-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano”.

La aprobación se basa en los resultados del estudio OlympiAD, un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 en el que se comparó la monoterapia con olaparib contra terapia estándar en pacientes con cáncer de mama metastásico con mutación germinal *BRCA1/2* y *HER2* negativo sin haber recibido más de dos esquemas de quimioterapia para enfermedad metastásica.¹⁷ En el estudio se aleatorizaron en una relación 2:1 para recibir tabletas de olaparib

de 300 mg dos veces al día contra la terapia estándar que consistía en un solo medicamento por elección del médico. Se estableció como desenlace principal la SLP y se analizó por intención a tratar.

Participaron 302 pacientes y se encontró una SLP mayor en el grupo de olaparib (7 meses vs. 4.2 meses) con un HR de 0.58 con $p < 0.001$. Sin embargo, para la SG el HR fue de 0.90 con $p = 0.57$. La tasa de eventos adversos de grado 3 o 4 fue de 36.6 % en el grupo de olaparib y de 50.5 % en el grupo de terapia estándar y la discontinuación de terapia por toxicidad fue de 4.9 % y 7.7 % respectivamente. Entre los eventos reportados para olaparib los más frecuentes fueron anemia (16.1 %), neutropenia (9.3 %) y leucopenia (3.4 %). El manejo en casos de toxicidad fue similar al estudio SOLO1.

Olaparib para cáncer de próstata metastásico resistente a castración. El olaparib fue aprobado por el Invima para “el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a castración y con mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después de tratamiento con agentes hormonales de nueva generación”.

La aprobación se basa en los resultados del estudio PROfound, un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia del olaparib en pacientes con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, quienes hayan tenido progresión mientras recibían un nuevo agente hormonal (enzalutamida o abiraterona) y que tuvieran mutación en genes de reparación de recombinación homóloga preespecificados.¹⁸ En la cohorte A, 245 pacientes tenían mutación en al menos uno de los siguientes: *BRCA1*, *BRCA2* o *ATM*. En la cohorte B, 142 pacientes tenían mutación en al menos uno de los otros 12 genes (*BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*

y RAD54L) directamente de tejido tumoral. Los pacientes fueron aleatorizados en relación 2:1 para recibir una tableta de olaparib de 300 mg dos veces al día o la elección del médico entre enzalutamida o abiraterona. Se estableció como desenlace primario la SLP evaluada por imagen.

La SLP para la cohorte A fue de 7.4 meses para el grupo de olaparib y de 3.6 meses para el grupo control con un HR de 0.34 con $p < 0.001$. Para ambas cohortes la SLP fue de 5.8 meses para el grupo de olaparib y de 3.5 meses para el grupo control con HR de 0.49 con $p < 0.001$. La tasa de eventos adversos de grado 3 o mayores fue del 51 % en el grupo de olaparib y de 38 % en el grupo control. Entre los eventos reportados para el olaparib, los más frecuentes fueron: anemia (21 %), fatiga (3 %), vómito, disnea e infección urinaria (2 %). La toxicidad por olaparib fue manejada de forma similar al estudio SOLO1 pero se permitieron interrupciones por un máximo de cuatro semanas.

Venetoclax más azacitidina en leucemia mieloide aguda. El venetoclax (nombre comercial Venclexta®) es un inhibidor de la molécula antiapoptótica BCL-2 que estimula la activación de la vía de muerte celular programada o apoptosis. El venetoclax es producido por Abbvie y fue aprobado en Colombia como terapia combinada con azacitidina (un agente hipometilante) para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de quimioterapia intensiva de inducción.

La aprobación se basa en el estudio VIALE-A, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, donde se comparó la eficacia y seguridad del venetoclax (400 mg vía oral diariamente durante días 1 a 28) combinado con azacitidina (75 mg/m² subcutáneo o intravenoso, diariamente durante días 1 a 7) versus placebo con azacitidina.¹⁹ En VIALE-A se aleatorizaron 431 pacientes en relación 2:1 respectivamente. El desenlace principal fue la SG. Luego de

un seguimiento mediano de 20.5 meses, se encontró una SG de 14.7 meses en el grupo de venetoclax más azacitidina, comparado con 9.6 meses en el grupo de azacitidina, con una reducción del riesgo del 44 %. El desenlace secundario fue la remisión completa con o sin recuperación hematológica completa. Un 66.4 % de los pacientes en el grupo de intervención lograron remisión completa mientras que en el grupo control fue del 28.3 %.

Todos los pacientes del estudio tuvieron algún evento adverso y el 99 % de los pacientes en el grupo de intervención presentó eventos de grado 3 o más; los más frecuentes fueron: trombocitopenia (45 %), neutropenia (42 %), neutropenia febril (42 %) anemia (26 %), neumonía (20 %) y sepsis (6 %). Los otros eventos adversos de menor grado más frecuentes fueron: náuseas (44 %), constipación (43 %) y diarrea (41 %). Para manejar las toxicidades, en caso de conteo absoluto de neutrófilos < 500 /microL, se suspendió el tratamiento de ambos medicamentos por máximo 14 días, y si en este día no había subido un 25 % se modificaba la dosis de la azacitidina.

El Invima amplía la indicación así: “venetoclax en combinación con azacitidina está indicado para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda mayores de 75 años o que tienen comorbilidades que impiden el uso de la quimioterapia intensiva de inducción”.

Pertuzumab en neoadyuvancia para cáncer de mama HER2 positivo. Pertuzumab (nombre comercial Perjeta) producido por ROCHE es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante específico contra el dominio de dimerización extracelular del HER2 que bloquea la heterodimerización de HER2 con otros miembros de la familia HER, inhibiendo la señalización intracelular a través de las vías del MAP y PI3K, que ocasiona la detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. Además, induce citotoxicidad

celular mediada por anticuerpos.

Se amplió la indicación de pertuzumab en Colombia en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultas con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en estado temprano con alto riesgo de recaída. La aprobación se basa en el estudio NeoSphere, un ensayo clínico aleatorizado de fase 2 multicéntrico donde se aleatorizaron (1:1:1:1) en cuatro grupos según el régimen de tratamiento y se estratificaron según si eran operables, localmente avanzados o tumores inflamatorios y según la expresión de receptores hormonales. Recibieron 4 ciclos en neoadyuvancia de trastuzumab (8 mg/kg en dosis de carga seguido por 6 mg/kg cada tres semanas) más docetaxel (75 mg/m², escalando, si es tolerado, a 100mg/m² cada tres semanas; grupo A) o pertuzumab (dosis de carga de 840 mg seguido por 420 mg cada tres semanas) y trastuzumab más docetaxel (grupo B) o pertuzumab y trastuzumab (grupo C) o pertuzumab y docetaxel (grupo D). El desenlace principal fue pCR (respuesta patológica completa, por sus siglas en inglés) y fue analizado por intención a tratar.²⁰

La pCR fue de 29 % en el grupo A, 45.8 % en el grupo B, 16.8 % en el grupo C y 24 % en el grupo D. La respuesta del grupo B fue significativamente mayor ($p= 0.014$) a la del grupo A lo cual refleja la ventaja de la adición del pertuzumab al régimen de trastuzumab con docetaxel, siendo el tratamiento con mejor respuesta en el estudio. Los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia y no tuvieron diferencias significativas entre los grupos exceptuando al C, pues este presentó significativamente menor frecuencia de toxicidades. Durante el análisis a cinco años del estudio NeoSphere se encontró que, de todos los grupos, la SLP a cinco años de los pacientes con pCR (85 % [76-91]) fue significativamente mayor a los pacientes que no

la obtuvieron (76 % [71-81]) con un HR de 0.54 [IC 95 % 0.29-1.00].²¹

TRYPHAENA es un ensayo clínico aleatorizado de fase 2 que estudia la seguridad cardíaca del manejo neoadyuvante del cáncer de mama con trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia. Se aleatorizaron 225 pacientes en relación 1:1:1 para recibir tres esquemas distintos. El grupo A recibió 5FU, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) con trastuzumab y pertuzumab por 3 ciclos y luego se cambió el FEC por docetaxel durante otros 3 ciclos. El grupo B recibió 3 ciclos de FEC y luego 3 ciclos de docetaxel con trastuzumab y pertuzumab. El grupo C recibió un taxano, carboplatino con trastuzumab y pertuzumab durante los 6 ciclos.²² Solo dos pacientes presentaron disfunción sistólica izquierda sintomática pertenecientes al grupo de FEC y bloqueo dual anti HER2 concomitante. En 11 pacientes (4 en el grupo A, 4 en el B, 3 en el C) se presentó reducción asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) significativa, es decir, mayor al 10 % desde la línea de base confirmada y con una fracción resultante menor del 50 %. El manejo de los efectos adversos grado 3 o 4 y de la reducción significativa de la FEVI fue con la discontinuación del pertuzumab. La pCR para el TRYPHAENA fue del 61.6 % en el A, 57.3 en el B y 66.2 en el C. Este estudio encontró una baja frecuencia de eventos adversos cardíacos en el manejo neoadyuvante con bloqueo doble HER2 para cáncer de mama.

En adyuvancia para cáncer de mama precoz HER2 positivo con alto riesgo de recaída. Pertuzumab también fue aprobado por el Invima para “el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída” gracias al estudio APHINITY, un ensayo clínico fase 3, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, placebo-controlado que incluyó 4805 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no metastásico operados con tumor >1 cm, ganglio

positivo o negativo. Asignados aleatoriamente 1:1 a uno de dos grupos de tratamiento para recibir quimioterapia y un año de pertuzumab o placebo (840 mg como dosis de carga, seguido de 420 mg IV cada tres semanas) y trastuzumab (8 mg/kg dosis de carga, seguido por 6 mg/kg IV cada tres semanas), ambos comenzando con el primer ciclo taxanos por un máximo de 18 ciclos en un año. El tratamiento anti HER2 se administró en combinación con cualquiera de los siguientes esquemas de quimioterapia: 3 o 4 ciclos de 5 fluorouracilo más epirrubicina o doxorubicina más ciclofosfamida cada tres semanas, seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel cada tres semanas o paclitaxel por 12 semanas; 4 ciclos de ciclofosfamida más doxorubicina o epirrubicina cada dos o tres semanas, seguido por 4 ciclos de docetaxel cada tres semanas o paclitaxel por 12 semanas; o 6 ciclos de docetaxel más carboplatino cada tres semanas. La quimioterapia fue iniciada dentro de las ocho semanas postquirúrgicas, con una FEVI de por lo menos 55 %. Las pacientes con receptor hormonal positivo recibieron terapia endocrina planeada durante al menos cinco años. Las pacientes recibieron radioterapia según indicación clínica al finalizar la quimioterapia y en concomitancia con la terapia anti HER2.²³

El desenlace principal fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI) y los desenlaces secundarios, la SG y la SLE. La mediana de seguimiento en el grupo por intención de tratamiento fue de 45.4 meses. La tasa de SLEI a tres años fue de 94.1 % con pertuzumab vs. 93.2 % con placebo, con un HR 0.81 (IC 95 %, 0.66 a 1.00; $p=0.045$) a favor de pertuzumab. El perfil de eventos adversos estuvo equilibrado entre los dos grupos; se produjeron eventos cardíacos primarios en 17 pacientes (0.7 %) con pertuzumab vs. 8 pacientes (0.3 %) con placebo. Los eventos adversos de grado ≥ 3 más comunes (>5 % de los pacientes) fueron la diarrea y la neutropenia. La mayor diferencia absoluta fue para la diarrea (9.8 % con pertuzumab vs. 3.7 % con placebo). Se presentaron 18 (0.8 %) eventos

adversos fatales con pertuzumab vs. 20 (0.8 %) con placebo.

Se realizó un segundo análisis interino preplaneado para SG y SLEI, con una mediana de seguimiento de 74 meses. La SG a seis años fue del 95 % pertuzumab vs. 94 % placebo, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.17$ con HR 0.85), con una SLEI a seis años del 91 % pertuzumab vs. 88 % placebo, con un HR 0.76, IC 95 %, 0.64-0.91, derivando un claro beneficio de la cohorte con ganglio positivo, independientemente del estado del receptor hormonal y sin observar nuevas señales de seguridad.²⁴

Agentes citotóxicos

Eribulina en cáncer de mama avanzado. La eribulina (denominación común internacional: mesilato de eribulina), con el nombre comercial de Halaven y comercializado por Biotoscana, es un agente antimicrotúbulos que inhibe la fase de crecimiento sin afectar la fase de acortamiento y secuestra la tubulina en agregados no productivos, lo cual genera un bloqueo mitótico prolongado e irreversible, ocasionando una parada del ciclo celular en G2/M y disrupción de los husos mitóticos causando apoptosis.

La eribulina recibió aprobación del Invima para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ECOG 0-1 con progresión de la enfermedad después de al menos dos regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para las pacientes. Para pacientes con triples receptores negativos (hormonales y HER2) Halaven está indicado después de al menos un régimen de quimioterapia.

La aprobación se basó en el estudio clínico

abierto aleatorizado de fase III EMBRACE, que incluyó pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente con al menos dos y máximo cinco líneas de terapias previas para enfermedad avanzada, entre ellas una antraciclina y un taxano (a menos que estuviese contraindicado), con progresión en los seis meses siguientes al último esquema, con ECOG 0 – 2. Las pacientes fueron aleatorizadas 2:1 a mesilato de eribulina (1.4 mg/m² IV en 2 a 5 minutos, días 1 y 8 cada 21 días) o la terapia que el médico escogiera. Un total de 503 pacientes recibieron eribulina y 247 pacientes del grupo de control recibieron terapia que consistió en quimioterapia (total 97 % [antraciclinas 10 %, capecitabina 18 %, gemcitabina 19 %, taxanos 15 %, vinorelbina 25 %, otras quimioterapias 10 %]) u hormonoterapia (3 %). La duración media del tratamiento con eribulina fue 3.9 meses vs. 2.1 meses con quimioterapia. El 59% de las pacientes recibió 5 o más ciclos de eribulina. Se reportaron interrupción, retraso y reducción de dosis en 6 %, 49 % y 29 % de 503 pacientes, respectivamente, en el grupo de eribulina, y en 21 %, 41 % y 26 % de 238 pacientes, respectivamente, en el grupo de quimioterapia. La supervivencia mejoró significativamente en las mujeres asignadas a eribulina (mediana 13.1 meses, IC 95 %, 11.8-14.3) comparado con la quimioterapia (10.6 meses, 9.3-12.5; HR 0.81, IC 95 %, 0.66-0.99; p= 0.041).²⁵

Los eventos adversos más comunes en ambos grupos fueron astenia o fatiga en todos los grados (paciente con eribulina 54 % vs. 40 % pacientes con quimioterapia) y neutropenia en todos los grados (paciente con eribulina 52 % vs. 30 % pacientes con quimioterapia). El 28 % (143/503) de las pacientes que recibieron eribulina presentó neutropenia grado 3 y 29 % (144/503) de las pacientes presentaron neutropenia grado 4. Se produjo neutropenia febril en 5 % (23/503) de las pacientes. Dos pacientes (0.4 %) murieron a raíz de complicaciones de la neutropenia febril. El evento adverso más común que ocasionó discontinuación de la terapia fue la neuropatía periférica en 5 % de las pacientes de eribulina.

La duración mediana de la exposición fue de 118 días para las pacientes que recibieron eribulina y de 63 días para las que recibieron terapia de control.

Se recomienda reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal, así: 1.1 mg/m² IV días 1 y 8, cada 21 días, en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina [CrCl] de 15-49 mL/min) y 0.7 mg/m² IV días 1 y 8, cada 21 días en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

Es importante tener en cuenta que en Colombia solo se incluye el principio activo en el registro. Por lo anterior, la dosis equivalente a 1.4 mg de mesilato de eribulina es 1.23 mg de eribulina. El cálculo de la dosificación en Colombia es 1.23 mg/m², 0.97 mg/m² y 0.62/m² mg para los peldaños 1, 2 y 3, respectivamente.

Eribulina en liposarcoma avanzado. La eribulina también recibe aprobación para el tratamiento de pacientes con liposarcoma irreseccable ECOG 0 en pacientes que han recibido tratamiento previo con antraciclina (a menos que no fuera adecuado) debido a una enfermedad localmente avanzada o metastásica.

La indicación se basa en un estudio clínico abierto, aleatorizado de fase III que incluyó pacientes con liposarcoma (LPS) indiferenciado, mixoide/células redondas o pleomórfico avanzado, con ECOG 0 – 2 y dos o más líneas de terapia previa, incluida antraciclinas, asignados 1:1 a mesilato de eribulina (1.4 mg/m² IV días 1 y 8) o dacarbazina (850, 1000 o 1200 mg/m² IV día 1) cada 21 días hasta progresión de enfermedad. Se analizaron la SG, SLP y seguridad. Fueron incluidos un total de 143 pacientes con LPS aleatorizados a recibir eribulina (71) o dacarbazina (72); 65

pacientes con LPS desdiferenciado (45.5 %), 55 pacientes con LPS mixoide/células redondas (38.5 %) y 23 pacientes con LPS pleomórfico (16.1 %). El tratamiento con eribulina mejoró significativamente la SG en comparación con dacarbazina (HR, 0.51; IC 95 %, 0.35-0.75, $p < 0.001$), independientemente del subtipo histológico y la región geográfica. La mediana de SG fue de 15.6 meses para eribulina (IC 95 %, 10.2-18.6 meses) y 8.4 meses para dacarbazina (IC 95 %, 5.2-10.1 meses). La mediana de SLP para eribulina fue de 2.9 vs. 1.7 meses para dacarbazina (HR, 0.52; IC 95 %, 0.35-0.78 $p = 0.0015$).²⁶

Los eventos adversos grado ≥ 3 fueron mayores con eribulina vs. dacarbazina (62.9 % vs. 51.4 respectivamente). Se presentó neutropenia grado ≥ 3 en 27.1 % vs. 15.3 % y la neuropatía sensorial periférica grado ≥ 2 en 8.6 vs. 0 %, para eribulina y dacarbazina, respectivamente. Los eventos adversos que llevaron a retirar el fármaco 7.1 % vs. 5.6 %, reducción de dosis 21.4 % vs. 9.7 %, interrupción de dosis en 30.0 % vs. 29.2 % para eribulina y dacarbazina, respectivamente. Se presentaron tres eventos grado V (fallecimientos) en el grupo de eribulina.

Discusión

En este artículo se revisan las nuevas indicaciones para medicamentos oncológicos originales, excluyendo inhibidores de retén inmunológico, emitidas por el Invima entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Se realizó una revisión de la literatura de los principales estudios que originaron la aprobación inicial por la FDA en Estados Unidos y posteriormente por el Invima en Colombia.

El avance fue muy diverso y el tratamiento de muchos tipos de cáncer se vio transformado en cierta medida. Se resaltan áreas de notable progreso como en cáncer de mama avanzado o metastásico que recibió aprobaciones con

abemaciclib y olaparib. El cáncer de mama no metastásico HER2 positivo con la incorporación del doble bloqueo anti HER2 con trastuzumab más pertuzumab. El cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración de alto riesgo recibió nuevas opciones de terapia antiandrogénica con darolutamida y apalutamida. En cáncer de próstata metastásico se incorpora terapia dirigida con olaparib en pacientes con mutación del *BRCA1/2*. Otros tumores sólidos que recibieron aprobaciones con inhibidores de tirosina kinasa fueron el cáncer renal avanzado, el cáncer de tiroides resistente a yodo radioactivo, el carcinoma hepatocelular avanzado y el cáncer colorrectal metastásico. En el campo de la hematología también se obtuvieron aprobaciones de nuevos agentes en mieloma múltiple y en leucemia mieloide aguda.

Los inhibidores de tirosina kinasa, agentes anti HER2 y terapia antiandrogénica de última generación constituyen la mayoría de los agentes aprobados entre marzo 2020 y mayo 2022 en Colombia. Sin embargo, existen otros medicamentos con mecanismos de acción más novedosos que van perfilando por su efectividad en los ensayos clínicos como el venetoclax que inhibe la molécula antiapoptótica BCL-2 o el ixazomib que inhibe el proteasoma acumulando proteínas mal plegadas, para finalmente llevar a la apoptosis de la célula tumoral. Se aprobaron avances importantes en pacientes con mutaciones del gen *BRCA* con el constante crecimiento del olaparib, un inhibidor de las moléculas PARP que se encargan de realizar reparación del ADN de cadena simple. La eribulina fue el único medicamento citotóxico que se incluyó en esta revisión.

En cuanto a las toxicidades de grado 3 o mayores inducidas por medicamentos, las más frecuentes entre los inhibidores e tirosina kinasa son la neutropenia, trombocitopenia, anemia, fatiga y diarrea, y cabe mencionar que los medicamentos que bloquean el VEGF sí tienen la

tendencia a generar hipertensión y deterioro de la función renal, como se evidencia en el estudio METEOR o en el SELECT. El ixazomib se encontró relacionado con otros efectos adversos como neuropatía periférica y exantema. Se encontró que las estrategias de atenuación de dosis en caso de toxicidades grado 3 o 4 eran distintas para cada molécula, pero el principio general era hacer reducciones de dosis como primera línea y observación, seguido por la suspensión del fármaco si la toxicidad no mejoraba.

En conclusión, la expansión del número y ámbito de aprobaciones regulatorias de agentes antineoplásicos en Colombia significa una oportunidad de beneficio adicional para pacientes con cáncer.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Mauricio Lema Medina contribuyó en el diseño del estudio, la interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Néstor Llinás contribuyó en el diseño del estudio, la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Andrés Bravo contribuyó en la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Juan Camilo Hernández contribuyó en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Mauricio Lema Medina. Médico, Especialista en Hemato-Oncología

Néstor Llinás. Médico, Especialista en Oncología Clínica.

Andrés Bravo. Médico.

Juan Camilo Hernández. Químico Farmacéutico.

Referencias

1. Consultor Salud. [Internet]. 2022 [cited 2023 May 25]. El Invima es objeto de nuevo ataque cibernético. Disponible en: <https://consultorsalud.com/Invima-objeto-ataque-cibernetico/>
2. Revista Semana. [Internet]. 2022 [cited 2023 May 25]. Invima informó que su página web ya se encuentra habilitada después de inconvenientes técnicos. Disponible en: <https://www.semana.com/salud/articulo/Invima-informo-que-su-pagina-web-ya-se-encuentra-habilitada-despues-de-inconvenientes-tecnicos/202353/>
3. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>.
4. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1040–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001342>.
5. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(32):3638–46. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
6. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Npj Breast Cancer*. 2019;5(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41523-018-0097-z>.

7. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-27. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3).
8. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring P, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1814-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510016>.
9. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>.
10. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(22):2430-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00972>.
11. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>.
12. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10126):1163-73. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
13. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>.
14. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2013;381(9863):303-12. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X).
15. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-40. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30856-3).
16. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2495-505. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810858>.
17. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>.
18. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911440>.
19. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>.
20. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70336-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9).
21. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory,

- or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791–800. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
22. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(9):2278–84. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
 23. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>.
 24. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(13):1448–57. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01204>.
 25. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet Lond Engl.* 2011;377(9769):914–23. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60070-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60070-6).
 26. Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, Blay J-Y, Maki RG, Van Tine BA, et al. Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(30):3433–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.6605>.



Nuevos registros sanitarios en oncología en Colombia durante la pandemia COVID-19. Parte 2: inhibidores de punto de control inmunológico

New approved uses of antineoplastic agents during the COVID-19 pandemic in Colombia- Part 2: Immune checkpoint inhibitors.

- » Mauricio Lema Medina. MD. Esp.¹
- » Néstor Llinás. MD. Esp.²
- » Andrés Bravo. MD.²
- » Juan Camilo Hernández.³



- ¹ Clínica de Oncología Astorga, Medellín, Colombia.
² Clínica VIDA, Medellín, Colombia
³ Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido el 21 de diciembre de 2022; aceptado el 06 de junio de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.408>

Resumen

Durante la pandemia por COVID-19 se obtuvo aprobación regulatoria o expansión de indicación para varios inhibidores de punto de control inmunológico en cáncer en Colombia. Simultáneamente, por diversos motivos la comunidad médica en ejercicio tuvo dificultades para el acceso a información actualizada de estas nuevas indicaciones. **Objetivo:** realizar una revisión de las nuevas aprobaciones por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) para inhibidores de punto de control inmunológico con aprobación expedida entre marzo de 2020 y mayo de 2022. **Métodos:** se realiza búsqueda de nuevas indicaciones de inhibidores de punto de control inmunológico en el sitio web del Invima y en medios de comunicación. Para información de costos se consulta la Circular 12 para medicamentos regulados o los precios de referencia del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para medicamentos no regulados. Se realiza una breve revisión de la literatura acerca de cada indicación con énfasis en diseño, desenlaces primarios y toxicidades grado 3 o mayor, junto con su costo estimado en Colombia. **Resultados:** se encontraron nuevas indicaciones terapéuticas para ipilimumab (anti-CTLA4), nivolumab (anti-PD1), pembrolizumab (anti-PD1), atezolizumab (anti-PD-L1), durvalumab (anti-PD-L1) y avelumab (anti-PD-L1). Se aprobaron nueve nuevas indicaciones entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Pembrolizumab obtuvo

* **Autor para correspondencia:** Mauricio Lema. Médico Especialista en Hemato-Oncología. Clínica de Oncología Astorga.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.408>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

cuatro nuevas indicaciones, incluyendo en cáncer colorrectal con inestabilidad microsatelital o deficiencia de reparación de ajustes de ADN, cáncer de mama triple negativo, cáncer esofágico y linfoma de Hodgkin. La combinación de atezolizumab y bevacizumab se indica en cáncer hepatocelular avanzado. Ipilimumab más nivolumab (y quimioterapia) se aprueban para cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. Durvalumab junto con quimioterapia se indica en cáncer de pulmón de células pequeñas estadio extendido. Avelumab se aprueba en mantenimiento de cáncer urotelial avanzado y junto con axitinib en cáncer de células renales metastásico. Las toxicidades observadas en los estudios de registro son las esperadas para esta clase de agentes. **Conclusión:** la expansión del número y ámbito de aprobaciones regulatorias de inhibidores de punto de control inmunológico en Colombia significa una oportunidad de beneficio adicional para pacientes con cáncer.

Palabras clave: Oncología médica; inmunoterapia; investigación sobre servicios sanitarios: pandemia; COVID-19.

Abstract

During the COVID-19 pandemic, regulatory approval or expanded indications were granted for several immune checkpoint inhibitors in cancer treatment in Colombia. However, for various reasons, the practicing medical community faced difficulties in accessing updated information on these new indications. **Objective:** to review the new approvals by the National Institute for Food and Drug Surveillance (INVIMA) for immune checkpoint inhibitors with approvals issued between March 2020 and May 2022. **Methods:** New indications for immune checkpoint inhibitors were searched on the INVIMA website and in media sources. For cost information, Circular 12 for regulated drugs or the reference prices from the Drug Price Information System (SISMED) for unregulated drugs were consulted. A brief literature review was conducted for each indication, with a focus on study design, primary outcomes, grade 3 or higher toxicities, and estimated costs in Colombia. **Results:** New therapeutic indications were found for ipilimumab (anti-CTLA4), nivolumab (anti-PD1), pembrolizumab (anti-PD1), atezolizumab (anti-PD-L1), durvalumab (anti-PD-L1), and avelumab (anti-PD-L1). Nine new indications were approved between March 2020 and May 2022. Pembrolizumab obtained four new indications, including for colorectal cancer with microsatellite instability or DNA mismatch repair deficiency, triple-negative breast cancer, esophageal cancer, and Hodgkin's lymphoma. The combination of atezolizumab and bevacizumab is indicated for advanced hepatocellular carcinoma. Ipilimumab plus nivolumab (with chemotherapy) is approved for metastatic non-small cell lung cancer. Durvalumab in combination with chemotherapy is indicated for extensive-stage small cell lung cancer. Avelumab is approved for maintenance therapy in advanced urothelial cancer and in combination with axitinib for metastatic renal cell carcinoma. The toxicities observed in the registration studies are consistent with the expected profile for this class of agents. **Conclusion:** The expansion of the number and scope of regulatory approvals for immune checkpoint inhibitors in Colombia presents an additional opportunity for the benefit of cancer patients.

Keywords: Medical oncology; immunotherapy; health services research; pandemic; COVID-19.

Introducción

Como se expresó en la Parte 1 de esta serie, se considera que hay una necesidad insatisfecha para el adecuado acceso a la información sobre nuevos agentes, así como sobre la expansión de las indicaciones para medicamentos antineoplásicos expedidas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) de Colombia durante la pandemia por COVID-19, especialmente por los repetidos ciberataques que ha recibido dicha plataforma durante los meses de febrero, abril y octubre del 2022.^{1,2}

En este artículo, Parte 2 de la serie, se evalúan las nuevas aprobaciones regulatorias para inhibidores de punto de control inmunológico emitidas por el Invima entre marzo de 2020 y mayo de 2022, con el fin de suministrar una referencia de sus nuevas indicaciones para los profesionales de la salud en Colombia. Para esto se realizó una revisión no sistemática en la que se contactó por correo electrónico a las empresas farmacéuticas con representación en Colombia con nuevas aprobaciones por el Invima para medicamentos oncológicos. Las empresas que se contactaron para los medicamentos mencionados en esta segunda parte fueron: Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca, Merck-Sharp and Dohme y Roche. Adicionalmente, se informa brevemente sobre el costo de los esquemas de tratamiento.

Materiales y métodos

Se consultan diversas fuentes incluyendo la industria farmacéutica, el Invima y los medios de comunicación sobre nuevos registros sanitarios de medicamentos oncológicos por parte del Invima con resoluciones emitidas entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Se hace una breve revisión de la evidencia que sustenta cada nueva indicación con énfasis en los criterios de inclusión y exclusión más importantes. También se resumen los desenlaces principales

más relevantes, con su respectivo cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés). Además, se realiza un resumen de las toxicidades más importantes para los medicamentos que no tenían aprobación previa en Colombia. Se enuncia con claridad la indicación exacta para el uso del medicamento en la indicación particular y se estipula también el costo del medicamento consignado en las bases de datos estatales.

Salvo que se estipule lo contrario, todos los estudios fueron de fase III: en pacientes mayores de 18 años, nivel 0 o 1 de escala de desempeño de la escala del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (ECOG, por sus siglas en inglés), expectativa de vida de al menos tres meses, así como parámetros hematológicos, renales y de otros órganos suficientes para la administración de la terapia propuesta.

Análisis de costos

Los datos de los precios por unidad de cada medicamento se basaron en la Circular número 12 de 2021 que publicó un listado de los medicamentos con control de precios, la cual determinó el precio máximo por unidad de regulación de los medicamentos. Se estableció además una perspectiva desde la Empresa Prestadora de Salud (EPS) como pagador final la cual asume además del valor máximo de regulación un costo de intermediación o margen adicional que reconoce a las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) por la cadena de distribución de los medicamentos. Este porcentaje de intermediación está descrito en el artículo 7 de la Circular 12 de 2021 que notifica que las IPS podrán ajustar el precio que es de hasta 7 % para medicamentos con precio menor o igual COP \$ 1.000.000 y hasta 3.5 % para medicamentos de mayor valor.

Los medicamentos que no se encuentran relacionados en ningún artículo de la Circular 12 de 2021, se buscaron en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos

(SISMED) con el fin de encontrar un costo mediano para realizar los costeos.

Para calcular el costo tiempo mediano de tratamiento se calculó la cantidad de ciclos totales promedio, según el tiempo mediano de intervención que se publicó en cada uno de los estudios relacionados por molécula; estos ciclos se multiplicaron por el número de unidades que se requieren por dosis por el costo final de cada medicamento.

Se realizó el cálculo del costeo con un peso supuesto de 70 kg para calcular las dosis de los medicamentos que por su posología requieren

este valor (Tablas 1 y 2).

Resultados

Los inhibidores de punto de control inmunológico (IPCI) como el anti CTLA4 (ipilimumab), los anti PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y los anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab y avelumab) son anticuerpos monoclonales que ya tienen aprobación regulatoria en Colombia para varias indicaciones. Sin embargo, durante la pandemia se ha dado una expansión en las indicaciones aprobadas de estos agentes.

Tabla 1. Costo estimado de IPCI (en COP\$), mayo de 2022 para un individuo de 70 kg

Tratamiento	Dosis	Tiempo mediano de intervención (meses)	Precio por unidad de presentación (COP\$)	Costo tiempo mediano de tratamiento
Atezolizumab X 1200 mg	1200 mg/c21d	7.4	\$ 16.498.122	\$ 174.408.727
Bevacizumab X 100 mg	15 u/kg/c21d	7.4	\$ 1.106.802	\$ 122.855.061
Avelumab	10 mg/kg	9.9	\$ 4.351.200	\$ 301.538.160
Axitinib	10 mg/día/c30d	9.9	\$ 14.017.513	\$ 138.773.386
Avelumab	800 mg/c14d	5.8	\$ 4.351.200	\$ 216.316.800
Nivolumab X 40 mg	360 mg/c21d	6.1	\$ 2.166.770	\$ 169.936.721
Ipilimumab X 50 mg	1 mg/kg/c42d	6.1	\$ 14.217.425	\$ 148.673.654
Durvalumab X 500 mg	1500 mg/c21-28d	4	\$ 10.214.321	\$ 175.102.660
Pembrolizumab X 100 mg	200 mg/c21d	11.1	\$ 12.480.345	\$ 395.805.251
Pembrolizumab X 100 mg	200 mg/c21d	4.0	\$ 12.480.345	\$ 142.632.523
Pembrolizumab X 100 mg	200 mg/c21d	10	\$ 12.480.345	\$ 356.581.307
Pembrolizumab X 100 mg	200 mg/c21d	9.5	\$ 12.480.345	\$ 338.752.242

Nota: se toma como costo tiempo mediano de tratamiento para los estudios IMbrave150, CheckMate 9LA, CASPIAN, y KEYNOTE-177, para los agentes atezolizumab más bevacizumab, nivolumab más ipilimumab, durvalumab y pembrolizumab, respectivamente – ver texto).

Tabla 2. Listado de inmunoterapias con nuevas indicaciones por INVIMA con estudio pivotal y fecha de aprobación de FDA

Fármaco	Estudio pivotal	Aprobación FDA	Aprobación Invima	Indicación Invima*
Atezolizumab	IMbrave150, 2020	29/05/2020	19/08/2020	En combinación con bevacizumab para carcinoma hepatocelular irresecable o metastásico que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.
Avelumab	JAVELIN 101, 2019 Renal	14/05/2019	16/12/2019	Avelumab en combinación con axitinib para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.
	JAVELIN 100, 2020 Bladder	30/06/2020	26/08/2020	En mantenimiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado no resecable o metastásico que no han progresado con quimioterapia de primera línea basada en platinos.
Durvalumab	CASPIAN, 2019	27/03/2020	18/03/2021	En combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino para tratamiento de primera línea de pacientes con SCLC-EE.
Ipilimumab + Nivolumab	CheckMate 9LA	26/05/2020	26/04/2021	Nivolumab con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, en primera línea para NSCLC metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Pembrolizuma b	KEYNOTE-177, 2020	29/06/2020	2/02/2022	Primera línea para cáncer colorrectal no resecable o metastásico con elevada inestabilidad microsatelital (MSI-H) o reparación deficiente de errores de ajuste de ADN (dMMR).
	KEYNOTE-181, 2020	30/06/2019	28/09/2020	Cáncer de esófago localmente avanzado, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [†] , que hayan recibido una línea de terapia sistémica previa.
	KEYNOTE-204, 2021	14/10/2020	5/06/2018	Pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario, que han recibido trasplante autólogo de médula ósea (o equivalente) o no son candidatos al mismo.
	KEYNOTE-355, 2020	13/11/2020	12/04/2022	Cáncer de mama triple negativo localmente recurrente, no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1. [†]

Nota: FDA=Food and Drug Administration; Invima=Instituto Nacional de Vigilancia Medicamentos y Alimentos; SCLC-EE=Cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso; EGFR=Receptor del factor de crecimiento epidérmico; ALK= gen de la cinasa de linfoma anaplásico; PD-L1= Ligando de muerte programada 1.

* Todas las indicaciones aplican para mayores de 18 años con escala ECOG 0-1 (Grupo Cooperativo Oncológico del Este) a menos que se mencione lo contrario.

† Puntuación positiva combinada (CPS) >= 10, según lo determinado por una prueba validada.

Atezolizumab más bevacizumab en cáncer hepatocelular

Los inhibidores de tirosina kinasas con actividad antiangiogénica son agentes aprobados para carcinoma hepatocelular no resecable, con modesta actividad antitumoral.³ Los agentes anti-PD-1 han mostrado actividad en segunda línea. Se postula que la combinación del

bloqueo del eje PD-1/PD-L1 y de la angiogénesis reduce la inmunosupresión mediada por factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) dentro del tumor, promoviendo la actividad antitumoral de los linfocitos T.

Atezolizumab, un anti-PD-L1 (comercialmente conocido como Trecenriq®) comercializado por Roche ha sido aprobado en Colombia en

combinación con bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGF) en pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

La aprobación de atezolizumab más bevacizumab se basa en los resultados del estudio IMbrave150 que incluyó pacientes con carcinoma hepatocelular no reseccable o metastásico localmente avanzado (o ambos), con diagnóstico citológico, patológico o clínico (en pacientes con cirrosis) no susceptible a terapias curativas o locorregionales o que había progresado a las mismas.⁴ Se incluyeron pacientes con clase A en la escala de función hepática de Child-Pugh. Se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune, coinfección por el virus de la hepatitis B o hepatitis C y várices esofágicas o gástricas no tratadas o tratadas de forma incompleta con sangrado o alto riesgo de sangrado. Se evaluó atezolizumab a la dosis de 1200 miligramos junto con bevacizumab 15 miligramos/kg, ambos cada 21 días. La combinación se administró hasta pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable. El brazo control recibió sorafenib.

El desenlace principal de IMbrave150 fue la supervivencia global (SG). Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron atezolizumab por una mediana de 7.4 meses. A los 12 meses, la SG fue de 67.2 %, comparado con 54.6 % (HR: 0.58 %). La duración de respuesta mayor a seis meses se observó en 87.6 % de los pacientes en el brazo de atezolizumab más bevacizumab, comparado con 59.1 % en el brazo de sorafenib.

La calidad de vida también fue superior en el brazo experimental con retraso en el tiempo a deterioro en los desenlaces reportados por pacientes (11.2 meses comparado con 3.6 meses, HR: 0.63), funcionamiento físico (13.1 meses comparado con 4.9 meses, HR: 0.53) y

de roles (9.1 meses comparado con 3.6 meses, HR: 0.62).

En el IMbrave150, el brazo de atezolizumab más bevacizumab exhibió toxicidades grado 3/4 en un 38 %, las cuales incluyeron: hipertensión arterial, proteinuria, fatiga y aumento de AST. Se suspendió algún componente del tratamiento experimental por toxicidad en el 15.5 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados con atezolizumab incluyen prurito, diarrea, hiperbilirrubinemia, entre otras. Las fatalidades en el brazo experimental ocurrieron en el 4.6 %. Las fatalidades y la toxicidad en el brazo de sorafenib fueron similares a los del brazo experimental.

Avelumab más axitinib en primera línea de cáncer de células renales avanzado

El avelumab (comercialmente conocido como Bavencio®), un inhibidor de PD-L1 producido por Merck, obtuvo una segunda ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia, esta vez en combinación con axitinib para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado. La aprobación de avelumab se basa en los resultados del estudio JAVELIN Renal 101 que incluyó pacientes con carcinoma avanzado de células renales con un componente de células claras sin tratamiento previo.⁵ Los criterios de inclusión clave adicionales fueron: la presencia de al menos una lesión medible, una muestra de tumor fresca o de archivo y función renal, cardíaca y hepática adecuadas. Se excluyeron pacientes con metástasis activas en el sistema nervioso central, enfermedad autoinmune y uso actual o previo de glucocorticoides u otros inmunosupresores en los siete días previos a la aleatorización. En el JAVELIN Renal 101 se evaluó avelumab 10 mg/kg intravenoso cada dos semanas, junto con axitinib, comparado con sunitinib.

El desenlace principal de JAVELIN Renal 101 fue la supervivencia libre de progresión (SLP)

y la SG en el subgrupo con PD-L1 positivo. El estudio fue positivo en ambos grupos, sin identificarse diferencia aparente entre los subgrupos con o sin expresión de PD-L1. La incorporación de avelumab incrementó la SLP en 31 %, con un incremento en la mediana de la SLP (independiente de la expresión de PD-L1) de 8.4 a 13.2 meses. Con una mediana de seguimiento de 9.9 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron avelumab por una mediana no alcanzada. Es de anotar que el 54 % continúa recibiendo avelumab a 9.9 meses.

En el estudio de registro, el brazo de avelumab exhibió toxicidades grado 3/4 en un 71.2 %. Se incluyen: hipertensión arterial, diarrea, fatiga e incremento en la AST. Se suspende el avelumab por toxicidad en el 7.6 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen náusea, eritrodisestesia palmoplantar y disfonía. Las fatalidades atribuidas a avelumab en el JAVELIN Renal 101 ocurrieron en 0.7 %.

No se contempla atenuación de dosis de avelumab. Las pautas de atenuación y escalamiento de dosis de axitinib son las usuales.

La aprobación expedida por el Invima lo indica en combinación con axitinib para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado. Esta indicación amplía las opciones de tratamiento de primera línea para pacientes con carcinoma renal avanzado.

Avelumab en mantenimiento posquimioterapia en cáncer urotelial avanzado

Avelumab también obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para cáncer urotelial no resecable, localmente avanzado o metastásico que no ha progresado después de tratamiento basado en platino.

La aprobación de avelumab se basa en los resultados del estudio JAVELIN Bladder 100 que incluyó pacientes con carcinoma urotelial

metastásico o localmente avanzado no resecable confirmado histológicamente, así como enfermedad en estadio IV documentada que era medible, después de recibir quimioterapia de primera línea. Además de pacientes sin progresión de la enfermedad (es decir, una respuesta completa en curso, una respuesta parcial o una enfermedad estable) después de recibir de cuatro a seis ciclos de quimioterapia con gemcitabina más cisplatino o carboplatino y un intervalo sin tratamiento de 4 a 10 semanas desde la última dosis de quimioterapia.⁶

Se excluyeron pacientes que habían recibido terapia sistémica adyuvante o neoadyuvante en los 12 meses anteriores y una contraindicación o exposición previa a IPCI. En el JAVELIN Bladder 100 se evaluó avelumab a la dosis 800 mg cada dos semanas junto con mejor terapia de soporte comparado con mejor terapia de soporte.

El desenlace principal de JAVELIN Bladder 100 fue la SG en toda la población y en los pacientes con expresión de PD-L1 en células tumorales. La incorporación de avelumab incrementó la SG en 31 %, con un incremento en la mediana de la SG de 14.3 meses a 21.4 meses. Los pacientes asignados al brazo experimental recibieron avelumab por una mediana de 5.8 meses. El 24.3 % continuaba recibiendo avelumab al corte para la publicación.

En el estudio de registro, el brazo de avelumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 47.4 %. Se resaltan: infección urinaria y fatiga. Se suspendió el avelumab por toxicidad en el 11.9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados con avelumab incluyen prurito, diarrea, artralgia y constipación. Las fatalidades atribuidas a avelumab en el JAVELIN Bladder 100 ocurrieron en 0.6 %. La aprobación expedida por el Invima estipula que “avelumab está indicado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no han progresado con quimioterapia de

primera línea basada en platinos”.

Durvalumab más quimioterapia en cáncer de pulmón de células pequeñas estadio extendido

El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) es un tumor de alta letalidad, con una supervivencia a 5 años del 7 %.⁷ Dos tercios de los pacientes con SCLC presentan en estadio extendido (SCLC-EE) que tiene una supervivencia mediana de unos 10 meses, pese a la alta tasa de respuesta a quimioterapia estándar con platino y etopósido.

El durvalumab (nombre comercial: Imfinzi®) un anti-PD-L1 producido por AstraZeneca obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para SCLC-EE junto con quimioterapia en primera línea. La aprobación de durvalumab se basa en los resultados del estudio CASPIAN que incluyó pacientes con diagnóstico histológico o citológicamente documentado de SCLC-EE, sin tratamiento previo.⁸ Otros criterios de elegibilidad incluyeron peso corporal >30 kg, idoneidad para quimioterapia de primera línea basada en platino y prueba de embarazo negativa para mujeres premenopáusicas. Se permitió la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales si eran asintomáticas o tratadas y estables sin esteroides ni anticonvulsivos durante más de un mes antes del ingreso al estudio.

Se excluyeron pacientes con antecedentes de plan de radioterapia torácica, con antecedentes de trastornos autoinmunes o inflamatorios, síndrome paraneoplásico de naturaleza autoinmune que requiere tratamiento sistémico, antecedentes de inmunodeficiencia primaria activa y comorbilidad grave concurrente no controlada o con infecciones activas.

En el CASPIAN se evaluó durvalumab 1500 miligramos, junto con platino más etopósido por 4 a 6 ciclos, cada 21 días. Posteriormente,

el durvalumab de mantenimiento se continuó cada 28 días. En el brazo control se administró quimioterapia citotóxica sin durvalumab.

El desenlace principal de CASPIAN fue SG. Con una mediana de seguimiento de 14.2 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron durvalumab por una mediana de seis meses. La SG en grupo con durvalumab fue de 13.6 meses, comparado con 10.3 meses del brazo control, una reducción en la mortalidad del 27 %. En la actualización con seguimiento mediano de 39.4 meses, se observó que la SG a los 36 meses del grupo con durvalumab fue de 17.6 %, comparado con 5.8 % en el grupo control.⁹

En el estudio de registro, el brazo de durvalumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 62 %. Se incluyen: neutropenia y anemia, explicadas por los agentes citotóxicos. Se suspendió durvalumab por toxicidad en el 9 % de los pacientes. Otros efectos adversos observados incluyen náusea, alopecia, constipación e hiporexia. Las fatalidades atribuidas a durvalumab ocurrieron en el 5 % y 6 % en el brazo control.

La aprobación expedida por el INVIMA amplía la indicación de durvalumab a SCLC-EE así: “durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso”.

Ipilimumab más nivolumab más quimioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas

La combinación con inmunoterapia entre nivolumab, agente anti-PD-1 (nombre comercial: Opdivo®) más ipilimumab (comercialmente conocido como Yervoy®), agente anti CTLA4, ambos producidos por Bristol-Myers Squibb, obtuvieron aprobación regulatoria en Colombia junto con quimioterapia en cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas

en inglés) en primera línea metastásico o recurrente.

La aprobación regulatoria se basó en los resultados del estudio CheckMate-9LA que incluyó pacientes con NSCLC escamoso o no escamoso confirmado histológicamente en estadio IV o recurrente, sin terapia anticancerosa sistémica previa como tratamiento primario para la enfermedad avanzada o metastásica.¹⁰ Para ser incluidos en el CheckMate 9LA, los pacientes debían tener enfermedad medible. Los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante o neoadyuvante previa para la enfermedad en estadio temprano y aquellos con NSCLC localmente avanzado con recurrencia después de la quimiorradioterapia debían haber completado el tratamiento al menos seis meses antes de la inclusión. Los pacientes con metástasis en el SNC eran elegibles si recibían un tratamiento adecuado y si los hallazgos neurológicos se normalizaron (excepto los signos o síntomas residuales relacionados con el tratamiento del SNC) por al menos dos semanas antes de comenzar el tratamiento del estudio y, por lo tanto, se consideraban estables. Además, los pacientes tenían que estar sin corticosteroides o con una dosis 10 mg o menos de prednisona diaria (o equivalente) durante al menos dos semanas antes del primer tratamiento. Antes de ingresar al estudio se requería la evaluación de PD-L1 en tejido tumoral, así como un extenso panel de laboratorio clínico para establecer adecuada función hematológica, hepática, tiroidea y renal. Se requirió negatividad para hepatitis B y hepatitis C.

Se excluyeron pacientes con mutaciones conocidas de EGFR y translocaciones de ALK sensibles a terapia dirigida, estado de EGFR desconocido o indeterminado en pacientes con histología no escamosa, o pacientes con enfermedad autoinmune. Los pacientes también fueron excluidos si tenían meningitis carcinomatosa, enfermedad pulmonar

intersticial sintomática, VIH, SIDA o malignidad previa (excepto cánceres de piel no melanoma y cánceres *in situ*) los dos años anteriores. Tampoco fueron elegibles los pacientes con afecciones que requerían corticosteroides sistémicos (>10 mg diarios de prednisona o equivalente) o medicación inmunosupresora los 14 días anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio. No se permitió el tratamiento previo con agentes dirigidos a la coestimulación de células T u otros IPCI.

En el CheckMate 9LA se evaluó nivolumab 360 miligramos intravenoso cada tres semanas, más ipilimumab 1 mg/kg intravenoso cada seis semanas y 2 ciclos cada 21 días de quimioterapia estándar basada en platino, determinado según la histología escamosa o no escamosa. Posterior a la quimioterapia, se continuó nivolumab e ipilimumab hasta progresión, intolerancia o hasta completar dos años. El brazo control fue quimioterapia estándar basada en platino según la histología, cada tres semanas, por 4 ciclos.

El desenlace principal de CheckMate 9LA fue la SG. Con una mediana de seguimiento de 13.2 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron nivolumab más ipilimumab por una mediana de 6.1 meses. La incorporación de nivolumab más ipilimumab incrementó la SG en 31 %, con un incremento en la mediana de la SG de 10.9 meses a 15.6 meses. La supervivencia a los 12 meses fue de 63 % con la combinación experimental, comparada con 47 % en el brazo control.

En los pacientes con expresión de PD-L1 <1 % se observó una mediana de SG de 16.8 meses, superior a la observada en el grupo control que fue de 9.8 meses. El resultado de CheckMate 9LA complementa lo observado con la combinación de nivolumab más ipilimumab sin quimioterapia explorada en el estudio CheckMate 227.¹¹ En este último se comparó la combinación nivolumab más ipilimumab (sin quimioterapia) contra quimioterapia basada en platino. Este estudio

también fue positivo con incremento en la SG en el brazo experimental, independientemente de la expresión de PD-L1 en las células tumorales. La mediana de SG de los pacientes con PD-L1 <1 % en el brazo experimental fue de 17.2 meses en el CheckMate 227, superior a los 12.2 meses del brazo control. Los resultados de los dos estudios son bastante similares, pero la aprobación regulatoria del Invima se circunscribe a la combinación de nivolumab más ipilimumab con dos ciclos de quimioterapia (CheckMate 9LA), y no en la plataforma de combinación de inmunoterapia sin quimioterapia citotóxica.

En el estudio de registro, el brazo de nivolumab más ipilimumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 30 %. Se incluyen: náuseas, anemia, neutropenia y aumento de lipasa. Se suspendió nivolumab, ipilimumab o ambos por toxicidad en el 19 % de los pacientes. Las toxicidades grado 3 más comunes en el brazo experimental fueron: diarrea, neutropenia febril y anemia. Otros efectos adversos observados con nivolumab más ipilimumab incluyen astenia, prurito, exantema, hipotiroidismo y fatiga. Las fatalidades atribuidas al tratamiento ocurrieron en el 2 % de cada brazo.

La expansión aprobación expedida por el Invima para ambos agentes establece que “nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas *EGFR* o *ALK*”.

Pembrolizumab en cáncer de colon y recto metastásico con inestabilidad microsatelital o defectos de reparación de errores de ajuste de ADN en primera línea

Aproximadamente el 15 % de los cánceres de colon y recto tienen deficiencia en la reparación de errores de ajuste de ADN (dMMR, por sus

siglas en inglés), por silenciamiento epigenético de *MLH1* o por mutaciones germinales de los genes encargados del proceso. La dMMR hace que se acumulen mutaciones en las células y se asocian a una alta carga mutacional tumoral (TMB-H, por sus siglas en inglés) y alteraciones en las secuencias de microsatélites, que se describen como alta inestabilidad microsatelital (MSI-H, por sus siglas en inglés). La determinación del estado MSI o MMR típicamente se realiza mediante la reacción en cadena de la polimerasa o inmunohistoquímica, respectivamente. La inmunoterapia ha demostrado ser eficaz en pacientes con cáncer de colon y recto metastásico con MSI-H/dMMR previamente tratados.

Pembrolizumab, un agente anti-PD-1 (comercialmente llamado Keytruda®) producido por Merck-Sharp and Dohme, obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria en Colombia para la primera línea de cáncer de colon y recto metastásico con MSI-H y dMMR.

La aprobación de pembrolizumab se basa en los resultados del estudio KEYNOTE-177 que incluyó 307 pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV con MSI-H-dMMR con enfermedad medible.^{12,13} Los pacientes podían haber recibido quimioterapia adyuvante previa para cáncer colorrectal si el tratamiento anterior fue completado al menos seis meses antes de la aleatorización. En el KEYNOTE-177 se evaluó pembrolizumab 200 miligramos cada 21 días, hasta completar un máximo de 35 ciclos comparado con quimioterapia estándar basada en fluorouracilo, con o sin agentes biológicos antiangiogénicos o anti EGFR.

El desenlace principal de KEYNOTE-177 fue SLP. Con una mediana de seguimiento de 32.4 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron pembrolizumab por una mediana de 11.1 meses. La incorporación de pembrolizumab incrementó la SLP en 40 %, con un incremento en la mediana de SLP de 8.2

meses a 16.5 meses.

El brazo de pembrolizumab tuvo mejor calidad de vida, con una superioridad en el puntaje medio de los mínimos cuadrados en la escala de calidad de vida (del instrumento EORTC QLQ-C30 GHS/QOL) de 8.96 puntos. Se observó retraso del 40 % en el deterioro en la calidad de vida a favor de pembrolizumab. También se evidenció un mejor funcionamiento físico, social y menor fatiga en el brazo de pembrolizumab.¹⁴

La toxicidad de pembrolizumab fue menor que la quimioterapia, con eventos adversos grado 3 a 5 en 56 %, en comparación con el 78 % en el grupo de quimioterapia. El 14 % de los pacientes en el brazo de pembrolizumab tuvieron que suspender el tratamiento por toxicidad, comparado con 12 % en el brazo control. Fue observada una toxicidad grado 5 del 4 % y 5 %, en el grupo de pembrolizumab y control, respectivamente.

La aprobación expedida por el Invima estipula la ampliación de la indicación de pembrolizumab para cáncer colorrectal en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal no resecable o metastásico con elevada inestabilidad microsatelital (MSI-H) o reparación deficiente de errores de ajuste de ADN (dMMR)”.

Pembrolizumab en cáncer de esófago metastásico o recurrente

El pembrolizumab también obtuvo ampliación de su aprobación regulatoria para cáncer de esófago localmente avanzado, recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

La aprobación de pembrolizumab se basa

en los resultados del estudio KEYNOTE-181 que incluyó 628 pacientes con carcinoma de células escamosas o adenocarcinoma de esófago confirmado histológicamente, incluido el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica de tipo 1 Siewert, negativo para HER2.¹⁵ Los criterios de selección incluyeron enfermedad metastásica o localmente avanzada, no resecable, enfermedad medible, progresión clínica o radiográfica documentada en una línea previa de terapia estándar.

En el KEYNOTE-181 se evaluó pembrolizumab a la dosis de 200 miligramos vía intravenosa cada 21 días, hasta completar un máximo de 35 ciclos comparado con quimioterapia preferida por el investigador, entre las siguientes opciones: paclitaxel, docetaxel o irinotecán, a las dosis estándar.

El desenlace principal de KEYNOTE-181 fue la SG en pacientes con PD-L1 positivo, definido como CPS ≥ 10 . PD-L1 se estableció por inmunohistoquímica determinada por el anticuerpo 22C3 en células tumorales y mononucleares. El tiempo mediano de seguimiento fue 7.1 meses. La mediana de tiempo de tratamiento con pembrolizumab fueron 4.0 meses. La incorporación de pembrolizumab incrementó la SG en 41 %, con un aumento en la mediana de la SG de 6.7 meses a 9.3 meses. A los 12 meses el 43.0 % de los pacientes en el grupo de pembrolizumab continuaban con vida, comparado con 20.4 % en el grupo control.

En el estudio de registro, el brazo de pembrolizumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 18 %, comparado con 40.9 % en el brazo control. Se suspendió tratamiento por toxicidad en 6 %, en ambos brazos. Fueron atribuidas cinco muertes a toxicidad en cada uno de los grupos.

Pembrolizumab en linfoma de Hodgkin avanzado

La tercera expansión en la aprobación

regulatoria de pembrolizumab durante la pandemia por COVID-19 se obtuvo con su aprobación regulatoria para linfoma de Hodgkin clásico (cHL por sus siglas en inglés) en pacientes adultos y pediátricos recidivante o refractario.

La aprobación de pembrolizumab se basa en los resultados del estudio KEYNOTE-204 que incluyó 304 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico, con recidiva (definida como progresión de la enfermedad después de la terapia más reciente) o refractario (definido como falta de respuesta completa o parcial a la terapia más reciente).¹⁶

Para ser candidatos a KEYNOTE-204, los pacientes tenían que haber recibido trasplante autólogo de células madres hematopoyéticas o no ser elegibles para el mismo. Otros criterios clave de elegibilidad eran: enfermedad medible, edad mayor de 18 años, desempeño ECOG 0 o 1 y funcionamiento adecuado hematológico y renal.

Se excluyeron pacientes con: trasplante alogénico en los últimos cinco años, tratamiento para enfermedad injerto contra huésped, compromiso de sistema nervioso central, otro cáncer en los últimos tres años, enfermedad autoinmune no endocrina, infección activa, historia de tuberculosis, infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C. En el KEYNOTE-204 se evaluó pembrolizumab a la dosis de 200 miligramos vía intravenosa cada 21 días, hasta completar un máximo de 35 ciclos, comparado con brentuximab vedotin a las dosis usuales.

Los dos desenlaces principales de KEYNOTE-204 fueron la SLP y la SG. Con una mediana de seguimiento de 25.7 meses, los pacientes asignados al brazo experimental recibieron pembrolizumab por una mediana de 10 meses. La incorporación de pembrolizumab incrementó la SLP en 35 %, con un incremento en la mediana de la SLP de 8.3 a 13.2 meses. No se registraron suficientes fatalidades durante

el seguimiento del estudio para reportar diferencias en la SG. La tasa de respuesta con pembrolizumab fue de 65.6 %, comparado con 54.2 % en el brazo con brentuximab vedotin. La mediana de duración de respuesta fue 20.7 meses y 13.8 meses en el brazo experimental y control, respectivamente.

En cuanto a la seguridad, no se encontraron toxicidades distintas a las previamente reportadas para pembrolizumab. Se suspendió el tratamiento por toxicidad en 13 % y 14 % en el brazo experimental y control, respectivamente. La proporción de toxicidad grado 3/4 en el brazo de pembrolizumab fue de 19 % y se reportó una muerte por neumonía. No hubo muertes inmunorelacionadas. En el brazo control se reportó toxicidad grado 3/4 en 25 %.

La expansión de la aprobación por el Invima incluye ahora también pembrolizumab en pacientes adultos y pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico recidivante o refractario, que han recibido trasplante autólogo de médula ósea (o equivalente) o no son candidatos al mismo.

Pembrolizumab en cáncer de mama triple negativo avanzado

La cuarta aprobación regulatoria para pembrolizumab se obtuvo para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente, no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] en combinación con quimioterapia.

La aprobación de pembrolizumab se basa en los resultados del estudio KEYNOTE-355 que incluyó pacientes con cáncer de mama triple negativo con al menos una lesión medible, provisión de una muestra de tumor recién obtenida de un sitio inoperable o metastásico localmente recurrente para la determinación del

estado de cáncer de mama triple negativo y el estado de PD-L1 mediante inmunohistoquímica (se usó una muestra de tumor de archivo si no se pudo obtener una nueva biopsia del tumor).¹⁷

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico de novo fueron elegibles para el estudio. Eran elegibles las pacientes que completaron el tratamiento para el cáncer de mama en estadio I-III si habían transcurrido al menos seis meses entre la finalización del tratamiento con intención curativa (cirugía o quimioterapia, la última que ocurrió) y la primera recurrencia local o distante documentada (mediante biopsia o imágenes). La radioterapia adyuvante se excluyó del requisito de intervalo de seis meses. Las pacientes que recibieron agentes de taxano, gemcitabina o platino en el contexto neoadyuvante o adyuvante podrían ser tratadas con la misma clase de quimioterapia si habían transcurrido al menos 12 meses entre la finalización del tratamiento con intención curativa y la primera recurrencia.

Se excluyeron pacientes con: tratamiento con un agente en investigación en las cuatro semanas anteriores a la aleatorización, exposición previa a IPCI, falta de recuperación (hasta un grado ≤ 1 o inicial) de eventos adversos debido a la terapia administrada previamente, neuropatía de grado ≥ 2 , enfermedad autoinmune activa que requirió tratamiento sistémico en los dos años previos, diagnóstico de inmunodeficiencia o terapia inmunosupresora en la semana previa, metástasis activas del sistema nervioso central o meningitis carcinomatosa (se permitían metástasis cerebrales estables tratadas previamente), antecedentes de neumonitis no infecciosa que requiera glucocorticoides o neumonitis actual, antecedentes del virus de la inmunodeficiencia humana, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial, tuberculosis activa, infección activa por hepatitis B o hepatitis C, insuficiencia cardíaca congestiva de clase II-IV o infarto de miocardio en los seis meses anteriores a la aleatorización o cualquier

infección activa que requiera terapia sistémica.

En el KEYNOTE-355 se evaluó pembrolizumab a la dosis 200 miligramos cada 21 días, hasta por 35 dosis (para pembrolizumab). El pembrolizumab se administró junto con quimioterapia con una de las siguientes opciones: nab-paclitaxel, paclitaxel o gemcitabina más carboplatino a las dosis usuales. En el brazo control se administró quimioterapia. La quimioterapia citotóxica se suspende a discreción del investigador, en ambos brazos.

El 38 % de las pacientes tuvieron PD-L1 positivo con CPS ≥ 10 . El desenlace principal de KEYNOTE-355 fue la SLP y la SG en el subgrupo con PD-L1 CPS ≥ 10 . La incorporación de pembrolizumab incrementó la SLP en el subgrupo de PD-L1 positivo en 35 %, con un incremento en la mediana de la SLP que pasó de 5.6 meses en el grupo control a 9.7 meses en el grupo de pembrolizumab. Con una mediana de seguimiento de 25.9 meses, las pacientes asignadas al brazo experimental recibieron pembrolizumab por una mediana de 9.7 meses.

En el estudio de registro, el brazo de pembrolizumab exhibió toxicidades grado 3/4 en 68 % similar al 67 % exhibido por el brazo control. No se detectaron señales de toxicidad adicional que no se hayan reportado en otros estudios.

La aprobación expedida por el Invima incluye también: "cáncer de mama triple negativo localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada". También tiene aprobación regulatoria el atezolizumab.

Discusión

En este artículo se revisan las indicaciones

nuevas para medicamentos oncológicos de inhibidores de punto de control inmunológico que fueron emitidas por el Invima entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Para esto, se realiza una revisión de la literatura disponible con énfasis en los estudios principales que originaron la aprobación inicial por la FDA e Estados Unidos y posteriormente por el Invima en Colombia.

Los inhibidores de punto de control inmunológico lograron nueve aprobaciones nuevas entre marzo de 2020 y mayo de 2022. Se resaltan cuatro nuevas indicaciones para pembrolizumab: cáncer colorrectal avanzado con inestabilidad microsatelital o defecto de reparación de ajustes. El avelumab recibió nuevas indicaciones en el manejo de cáncer renal avanzado (junto con axitinib) y en mantenimiento para cáncer urotelial avanzado. La combinación nivolumab más ipilimumab (junto con quimioterapia) se convierte en una opción para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico. La adición de durvalumab a la quimioterapia se indica en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas con estadio extendido. La combinación de bevacizumab más atezolizumab se indica en pacientes con cáncer hepatocelular avanzado.

Las toxicidades de los inhibidores de punto de control inmunológico en los estudios de registro son las esperadas que incluyen alteraciones tiroideas, reacciones dermatológicas, hepatitis, pneumonitis o colitis. Las alteraciones del perfil hematológico como neutropenia, anemia o trombocitopenia suelen estar explicadas por la administración concomitante de quimioterapéuticos citotóxicos.

En conclusión, la expansión del número y ámbito de aprobaciones regulatorias de inhibidores de punto de control inmunológico en Colombia significa una oportunidad de beneficio adicional para pacientes con cáncer.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Mauricio Lema Medina contribuyó en el diseño del estudio, la interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Néstor Llinás contribuyó en el diseño del estudio, la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Andrés Bravo contribuyó en la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Juan Camilo Hernández contribuyó en la adquisición e interpretación de los resultados y la escritura del manuscrito.

Biografía de los autores

Mauricio Lema Medina. Médico, Especialista en Hemato-Oncología.

Néstor Llinás. Médico, Especialista en Oncología Clínica.

Andrés Bravo. Médico.

Juan Camilo Hernández. Químico Farmacéutico.

Referencias

1. Consultor Salud. [Internet]. 2022 [cited 2023 May 25]. El Invima es objeto de nuevo ataque cibernético. Disponible en: <https://consultorsalud.com/Invima-objeto-ataque-cibernetico/>
2. Revista Semana. [Internet]. 2022 [cited

- 2023 May 25]. Invima informó que su página web ya se encuentra habilitada después de inconvenientes técnicos. Disponible en: <https://www.semana.com/salud/articulo/Invima-informo-que-su-pagina-web-ya-se-encuentra-habilitada-despues-de-inconvenientes-tecnicos/202353/>
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378–90. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
 4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745>.
 5. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047>.
 6. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002788>.
 7. Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the Biology, Management, and Treatment of Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Front Oncol.* 2020;10.
 8. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* 2019;394(10212):1929–39. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6).
 9. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum–etoposide versus platinum–etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):51–65. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30539-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30539-8).
 10. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198–211. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0).
 11. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2020–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>.
 12. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207–18. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>.
 13. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):3500–3500. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3500.
 14. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):665–77. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00064-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00064-4).
 15. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E,

- Adenis A, Hsu C-H, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol Off. J Am Soc Clin Oncol.* 2020;38(35):4138–48. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01888>.
16. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):512–24. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00005-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00005-X).
17. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet.* 2020;396(10265):1817–28. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9).



ACHO

Cra. 7A N° 123-25 Oficina 3

Bogotá, D.C., Colombia

Tel.: (601) 745 0664

www.acho.com.co