

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.n2.2023>

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 2 * JULIO - DICIEMBRE 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 2 * JULIO - DICIEMBRE DE 2023

Comité Editorial

EDITOR EN JEFE

Dr. León Darío Ortiz Gómez, MD. MSc. PhD.

Instituto de Cancerología S.A. Clínica Las Américas - AUNA
Medellín, Colombia



MIEMBROS DEL COMITÉ EDITORIAL

Dr. Camilo E. Fadul, MD.

University of Virginia School of Medicine
Charlottesville VA, USA



Dr. Amado Karduss Urueta, MD.

Universidad de Antioquia. Instituto de Cancerología Las Américas -
AUNA
Medellín, Colombia



Dr. Andrés F. Cardona Zorrilla, MD. MSc. PhD. MBA.

Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos
Sarmiento Angulo (CTIC)
Bogotá, Colombia



Dr. Pedro Luis Ramos, MD. MSc.

Sanitas
Bogotá, Colombia





Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - Diciembre de 2023 • Volumen 10 - Número 2

TABLA DE CONTENIDO

EDITORIAL

- 7** Aplicación de *Machine Learning* y *Deep Learning* en investigación y desarrollo de terapias CAR-T
Bonell Patiño-Escobar

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 12** Priapismo isquémico en la enfermedad falciforme como causa de disfunción sexual. Serie de casos y revisión de la literatura
Iglesias-Jiménez OG, Sierra-Merlano RM, Toro-Osorio K.
- 22** Caracterización de la población infantil con patología oncológica en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá-Colombia, cohorte descriptiva (2015-2020)
Rincón-Oyuela GH, Gutiérrez-Murcia DM, Rojas-Aguirre DA, Castro CA.
- 35** Serie de casos de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras en un hospital de alta complejidad en Medellín
Gálvez Cárdenas KM, Escobar Millán MC, Morantes Rubiano JF.

CASOS CLÍNICOS

- 45** Quimioterapia más inmunoterapia como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas CPCNP: caso clínico de un superviviente con enfermedad limítrofe para resecabilidad al diagnóstico
Ospina Serrano AV, Calvo de Juan V, Provencio Pulla V.
- 57** Utilidad diagnóstica y pronóstica de la clasificación molecular en gliomas de alto grado
Ortiz Gómez LD, Vélez Gómez S, Martínez Garro JM, Peláez Sánchez RG

CARTA AL EDITOR

- 66** Avances en la clasificación molecular de los tumores cerebrales
Cardona AF, Jacobo J, Aristizábal J.

AGRADECIMIENTOS

- 71** Agradecimientos a los evaluadores



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Julio - Diciembre de 2023 • Volumen 10 - Número 2

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

- 6** Machine learning and Deep learning applications in CAR-T research and development.
Bonell Patiño-Escobar

ORIGINAL ARTICLES

- 12** Priapismo isquémico en la enfermedad falciforme como causa de disfunción sexual. Serie de casos y revisión de la literatura
Iglesias-Jiménez OG, Sierra-Merlano RM, Toro-Osorio K.
- 22** Characterization of the child population with oncological pathology in a reference center in the city of Bogotá-Colombia, descriptive cohort (2015 – 2020).
Rincón-Oyuela GH, Gutiérrez-Murcia DM, Rojas-Aguirre DA, Castro CA.
- 35** Case series of light chain systemic amyloidosis in a high complexity hospital in Medellín
Gálvez Cárdenas KM, Escobar Millán MC, Morantes Rubiano JF.

CLINIC CASES

- 45** Chemotherapy plus immuno therapy as neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer NSCLC: case report of a long-term survivor with borderline disease for resectability at diagnosis.
Ospina Serrano AV, Calvo de Juan V, Provencio Pulla V.
- 57** Molecular classification's diagnostic and prognostic utility in high-grade gliomas.
Ortiz Gómez LD, Vélez Gómez S, Martínez Garro JM, Peláez Sánchez RG

LETTER TO THE EDITOR

- 66** Advances in the molecular classification of brain tumors
Cardona AF, Jacobo J, Aristizábal J.

Machine learning and Deep learning applications in CAR-T research and development.

Aplicación de *Machine Learning* y *Deep Learning* en investigación y desarrollo de terapias CAR-T

» Bonell Patiño-Escobar, MD.^{1,2}



¹ UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA, USA

²Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.671>

Chimeric antigen receptors (CARs) stand out as prominent synthetic biology tools designed to enhance the immune response against tumors. CARs have demonstrated impressive efficacy, inducing remission or even providing a cure for individuals with hematological neoplasms. However, research regarding their effectiveness in treating solid tumors is somewhat limited. These limitations reveal ongoing challenges in CARs development that are currently being addressed. To optimize the translational potential of these cellular therapies, the approach should be firmly grounded in fundamental immunology. Thus, needing improved predictive pre-clinical models (particularly in vivo) that closely resemble human diseases. This approach aims to enhance efficacy while maintaining a critical focus on safety considerations and the ability to overcome various inhibitory mechanisms¹.

When it comes to predictive models, each in vivo model has their pros and cons since those should incorporate humanized components and undergo validation confirming that there is faithful replication of human diseases,

facilitating the rapid translation of findings from preclinical to clinical testing¹. Moreover, there are other data-driven predictive models that propose in silico advancements. Although these models require experimental validation in the laboratory, they play a pivotal role in bridging the gap between dry and wet lab research, expediting discoveries that would otherwise take years and resulting in substantial time and cost savings across various screening processes.

Machine learning and deep learning (ML/DL) constitute a domain that combines automation, experiential learning, and essential statistical and computational principles^{2,3}. Over the past two decades, ML/DL has found widespread applications across diverse fields, achieving remarkable success. In the realm of artificial intelligence (AI), ML/DL has focused on developing practical software, with diverse applications such as computer vision, speech recognition, natural language processing, and robot control, among others. Similarly, the impact of machine learning extends to fields like biology and social

science, where it enables the novel analysis of high-throughput experimental data, bringing about positive advancements. Notable recent achievements in deep learning encompass various milestones, such as playing Go², natural language processing³ (including the famous GPT-3⁴), detecting and identifying objects in images⁵, and predicting protein structures⁶.

Diverse ML/DL approaches have enhanced cancer biology research, particularly in identifying target candidates for immunotherapy predictions. Choudhry et al, demonstrated that an epigenetic analysis, relying on publicly available ATAC-seq and bulk RNAseq datasets, employed a machine learning approach based on random forest and XGBoost ensemble techniques to successfully predict CD38 transcriptional regulation in myeloma cells from patient samples to sensitize myeloma cells to current approved immunotherapies such as Daratumumab or Isatuximab, both monoclonal antibodies directed to CD38 antigen in the tumor cell surface⁷.

In a more recent study conducted by Hie et al., a general protein language model showcased the remarkable capacity of deep learning models to efficiently guide the evolution of human antibodies. This was achieved through the suggestion of evolutionarily plausible mutations, an analysis encompassing a staggering 98 million protein sequences, of which only a few thousand were antibody-related. Intriguingly, this feat was accomplished without providing the model with any prior knowledge about the target antigen, binding specificity, or protein structure. To test their hypothesis, the research team conducted evolutionary campaigns guided by the likelihood predictions from the language model, to enhance the affinity of seven antibodies. These antibodies represented a diverse range of antigens and degrees of

maturity, including but not limited to influenza A, ebolavirus, SARS-CoV-1, and SARS-CoV-2. The outcome was a remarkable improvement in the binding affinities of all clinically relevant antibodies tested, even in cases where these antibodies were already highly evolved, ultimately resulting in enhanced affinity and naturalization⁸.

Antibody maturation is a field that numerous research groups have been actively pursuing, aiming to enhance binding properties. This pursuit involves improving monoclonal antibodies for various indications and enhancing binders for cell therapies as well. Therefore, it comes as no surprise that the application of ML/DL and AI has permeated the realms of immunotherapy, cell engineering, and cell therapy. Particularly in the field of CAR-T and CAR-NK cells, ML/DL can aid in addressing various challenges related to activation, exhaustion, persistence, tonic signaling, on-target off-tumor effects, and synapse interactions with tumor cells.^{9,10}

One of the primary challenges in CAR-T design lies in ensuring the CAR-T's precise discrimination between normal and cancerous tissues. An in-silico screening approach aimed at identifying multiple antigen signatures capable of enhancing CAR-T's tumor recognition abilities through the integration of various antigen inputs using Boolean logic (AND / NOT). Dannenfelser and colleagues analyzed and screened over 2.5 million dual antigens and 60 million triple antigens across 33 different cancer cell types and 34 normal tissues. Their findings revealed that dual antigens significantly outperformed the best single clinically investigated CAR targets, while triple antigens were predicted to be the most effective discriminators between tumor and normal tissue in several tumor types. This underscores the importance of utilizing Boolean logic gates, employing

2- to 3 antigens, to enhance CAR-Ts' tumor recognition capabilities based on bioinformatic analyses that predict the effect of cellular immunotherapy.¹¹

As overall survival rates in cancer patients have improved, resistance to cornerstone therapies has become more prevalent. This is particularly evident in cases of multiple myeloma. To address this challenge, there has been a proposal to explore pharmacological strategies that can enhance vulnerabilities to immunotherapy in resistant diseases. Such an approach may offer a unified perspective for overcoming resistance to Proteasome Inhibitors in the new era of myeloma treatment. The characterization of surface proteomic changes in these contexts holds the potential to unveil novel strategies for diagnosing and specifically treating drug-resistant diseases.¹²

In a study conducted by Ferguson et al., a bioinformatic approach was employed to analyze a vast array of genes/proteins, totaling more than 33,654. They devised a five-criteria scoring system that integrated surface proteomics data with publicly available mRNA transcriptome data. This innovative approach led to the identification of new potential surface targets for antigen-specific immunotherapies in myeloma, including targets such as CCR10, TXNDC11, LILR4B, and SEMA4A. The expression of these targets was validated in both cell lines and primary samples.¹³ This predictive model facilitated the design of a novel anti-CCR10 CAR-T therapy, leveraging its natural ligand (CCL27), and demonstrating activity against cell lines in vitro.^{13,14}

Beyond the binders expressed on the surface of CAR-T cells, the costimulatory domains typically reside intracellularly, responsible for initiating downstream signals to activate and co-stimulate ultimately enhancing the killing of tumors. This costimulatory domain

stands as a pivotal component within the CAR construct, regardless of the specific binder employed. Its role extends beyond bolstering the function and efficacy of CAR-T cell therapy, encompassing the determination of T-cell fate, including aspects related to memory phenotype, exhaustion, and persistence. These factors are closely linked to improved antitumor activity, enhanced persistence, and efficient cytotoxicity against tumor cells, both in vitro and in vivo.^{15,18}

Daniels et al., embarked on the construction of a library of CARs, encompassing approximately 2300 synthetic costimulatory domains, created through combinations of 13 signaling motifs. These CARs facilitated diverse outcomes in human T cells, with outcomes sensitive to variations in motif combinations and configurations. The utilization of neural networks, trained to decipher the combinatorial language of CAR signaling motifs, allowed for the extraction of key design principles. For instance, non-native combinations of motifs, binding tumor necrosis factor receptor-associated factors (TRAFs) and phospholipase C gamma 1 (PLCγ1), were found to enhance cytotoxicity and stemness, factors associated with effective tumor eradication. Consequently, libraries constructed from fundamental signaling building blocks, complemented by machine learning, can effectively guide the engineering of receptors tailored to exhibit desired phenotypes¹⁹.

Indeed, as mentioned, it's clear that synthetic biology is progressively relying on computational predictions through ML/DL and AI to enhance living therapies. Rather than undergoing painstaking and time-consuming laboratory screenings, bioinformatic analyses empower the identification of promising candidates based on predictive models, which can then be validated in vitro or in

vivo. This methodology undeniably expedites the discovery of novel targets and pathways, thereby facilitating the progression and refinement of the next generation of cellular therapies. Moreover, it preserves both time and resources, a particularly valuable asset in low to middle income countries.

Referencias

- Garcia JM, Burnett CE, Roybal KT. Toward the clinical development of synthetic immunity to cancer [Internet]. Immunological Reviews. John Wiley and Sons Inc; 2023. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imr.13245>
- Silver D, Schrittwieser J, Simonyan K, Antonoglou I, Huang A, Guez A, et al. Mastering the game of Go without human knowledge. Nature [Internet]. 2017 Oct 18;550(7676):354–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature24270>
- Radford A, Wu J, Child R, Luan D, Amodei D, Sutskever I. Language Models are Unsupervised Multitask Learners [Internet]. Available from: https://d4mucfpksyww.cloudfront.net/better-language-models/language_models_are_unsupervised_multitask_learners.pdf
- Brown TB, Mann B, Ryder N, Subbiah M, Kaplan J, Dhariwal P, et al. Language Models are Few-Shot Learners. 2020 May 28 [cited 2023 Nov 7]; Available from: <https://arxiv.org/abs/2005.14165v4>
- He K, Gkioxari G, Dollár P, Girshick R. Mask R-CNN. 2017 Mar 20; Available from: <http://arxiv.org/abs/1703.06870>
- Jumper J, Evans R, Pritzel A, Green T, Figurnov M, Ronneberger O, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. Nature [Internet]. 2021 Aug 26;596(7873):583–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03819-2#citeas>
- Choudhry P, Gugliemini O, Geng H, Sarin V, Sarah L, Paranjape N, et al. Functional multi-omics reveals genetic and pharmacologic regulation of surface CD38 in multiple myeloma. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.08.04.455165>
- Hie BL, Shanker VR, Xu D, Bruun TUJ, Weidenbacher PA, Tang S, et al. Efficient evolution of human antibodies from general protein language models. Nat Biotechnol [Internet]. 2023; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41587-023-01763-2>
- Naghizadeh A, Tsao WC, Cho JH, Xu H, Mohamed M, Li D, et al. In vitro machine learning-based CAR T immunological synapse quality measurements correlate with patient clinical outcomes. PLoS Comput Biol [Internet]. 2022 Mar 1;18(3). Available from: <https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1009883>
- Lee M, Lee YH, Song J, Kim G, Jo YJ, Min HS, et al. Deep-learning based three-dimensional 1 label-free tracking and analysis of immunological synapses of car-t cells. Elife [Internet]. 2020 Dec 1;9:1–53. Available from: <https://elifesciences.org/articles/49023>
- Dannenfelser R, Allen GM, VanderSluis B, Koegel AK, Levinson S, Stark SR, et al. Discriminatory Power of Combinatorial Antigen Recognition in Cancer T Cell Therapies. Cell Syst [Internet]. 2020 Sep 23;11(3):215–228.e5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405471220302866>
- Patiño-Escobar B, Talbot A, Wiita AP. Overcoming proteasome inhibitor resistance in the immunotherapy era. Trends Pharmacol Sci [Internet]. 2023 Aug 1;44(8):507–18. Available from: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(23\)00111-6](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(23)00111-6)
- Ferguson ID, Patiño-Escobar B, Tuomivaara ST, Lin YHT, Nix MA, Leung KK, et al. The surfaceome of multiple myeloma cells

- suggests potential immunotherapeutic strategies and protein markers of drug resistance. *Nat Commun* [Internet]. 2022 Dec 1;13(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-31810-6>
14. Patino-Escobar B, Kasap C, Ferguson I, Hale M, Wiita A. P-103: Profiling the myeloma cell surface proteome reveals CCR10 as a potential immunotherapeutic target. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. 2021 Oct;21:S94–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2152265021022370>
 15. Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med* [Internet]. 2015 Jun 9;21(6):581–90. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.3838>
 16. Boucher JC, Li G, Kotani H, Cabral ML, Morrissey D, Lee SB, et al. CD28 costimulatory domain-targeted mutations enhance chimeric antigen receptor T-cell function. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2021 Jan 1;9(1):62–74. Available from: <https://aacrjournals.org/cancerimmunolres/article/9/1/62/470226/CD28-Costimulatory-Domain-Targeted-Mutations>
 17. Gattinoni L, Speiser DE, Lichterfeld M, Bonini C. T memory stem cells in health and disease [Internet]. Vol. 23, *Nature Medicine*. Nature Publishing Group; 2017. p. 18–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.4241>
 18. Singh N, Perazzelli J, Grupp SA, Barrett DM. Early memory phenotypes drive T cell proliferation in patients with pediatric malignancies [Internet]. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aad5222>
 19. Daniels KG, Wang S, Simic MS, Bhargava HK, Capponi S, Tonai Y, et al. Decoding CAR T cell phenotype using combinatorial signaling motif libraries and machine learning [Internet]. Available from: https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abq0225?af=R&utm_source=sfmc&utm_medium=email&utm_campaign=1stRelease&utm_content=alert&et rid=719334783&et cid=4522378

Priapismo isquémico en la enfermedad falciforme como causa de disfunción sexual. Serie de casos y revisión de la literatura

Ischemic priapism in sickle cell disease as a cause of sexual dysfunction. Case series and literature review

» Óscar Giovanni Iglesias-Jiménez MD, Esp.¹
» Rita Magola Sierra-Merlano MD, Esp., PhD.¹
» Keyner Toro-Osorio MD, Esp.¹



¹ Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina, Cartagena, Colombia.

Recibido el 26 de julio de 2023; aceptado el 23 de noviembre de 2023

<https://doi.org/10.51643/22562915.664>

Resumen

La enfermedad falciforme (EF) comprende un grupo de trastornos hereditarios con expresión clínica heterogénea y múltiples complicaciones de índole vascular y hemolítica. El priapismo representa una emergencia urológica que amerita intervención quirúrgica temprana para disminuir la disfunción eréctil. **Objetivos:** informar cinco casos de EF atendidos por priapismo en la ESE Hospital Universitario de Cartagena (ESEHUC) resaltando las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio que se asociaron a disfunción eréctil. **Métodos:** serie de casos hospitalaria. Resultados: se registraron cinco casos de priapismo con mediana calculada para edad de 33 años, IMC: 23 kg/m², tres casos pertenecieron al subtipo homocigoto, uno doble heterocigoto y un rasgo de la EF. La media de ingreso hospitalario se consideró tardía siendo mayor a 48 horas de evolución del priapismo y en todos se optó por el manejo quirúrgico urológico. Tres casos presentaron disfunción sexual, uno clasificado severo. **Conclusiones:** los casos con formas subclínicas y genotipos de bajo riesgo pueden enfrentarse a priapismo mayor, con riesgo de padecer complicaciones con impacto sobre la vida sexual. Se insiste en educar a los pacientes sobre la consulta temprana y estilos de vida que disminuyan el riesgo de priapismo.

Palabras clave: Priapismo; enfermedad falciforme; genotipo; homocigoto; disfunción eréctil.

* **Autor para correspondencia:** Óscar Iglesias. Médico, Especialista en Medicina Interna. Universidad de Cartagena.

Correo electrónico: oiglesiasj@unicartagena.edu.co

<https://doi.org/10.51643/22562915.664>

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

Sickle cell disease (SCD) comprises a group of hereditary disorders with heterogeneous clinical expression and multiple complications of a vascular and hemolytic nature. Priapism represents a urological emergency that requires early surgical intervention to reduce erectile dysfunction. **Objectives:** Report five cases of SCD treated for priapism at the ESE University Hospital of Cartagena (ESEHUC), and highlight the sociodemographic, clinical and laboratory characteristics that were associated with erectile dysfunction. **Methods:** Hospital case series. Results: Five cases of priapism were recorded with a median calculated for age of 33 years, BMI: 23 kg/m², three cases belonged to the homozygous subtype, one double heterozygous, and one sickle cell trait. The average hospital admission was considered late, being greater than 48 hours of evolution of priapism and urological surgical management was chosen in all of them. Three cases presented sexual dysfunction, one was classified as severe. **Conclusions:** Cases with subclinical forms and low-risk genotypes may face greater priapism, with a risk of complications with an impact on sexual life. We insist on educating patients about: early consultation, and lifestyles that reduce the risk of priapism.

Keywords: Priapism; sickle cell disease; genotype; homozygote; erectile dysfunction.

Introducción

La enfermedad falciforme (EF) es un grupo de trastornos hereditarios caracterizados por anemia hemolítica, eventos vaso-oclusivos, daño endotelial, y orgánico acumulativo. Las manifestaciones clínicas de la EF son heterogéneas, siendo los eventos dolorosos, el síndrome torácico agudo (STA), accidentes cerebrovasculares, la hipertensión pulmonar y el hipoesplenismo los más relevantes¹ En Colombia, se estima la prevalencia de EF en 0.32 por 100.000 personas² y la hemoglobina S (HbS) en la población afrodescendiente en 0.98 %³

El priapismo es la complicación menos informada en la EF y su frecuencia ha aumentado con la mayor sobrevida en esta enfermedad. El priapismo es una emergencia médica rara en población general asociada a traumas, fármacos y malignidad. En la EF es cinco veces más frecuente⁴ y puede presentarse hasta en el 40 % de los adultos⁵ desde la edad prepuberal, con pico entre los 20 a 25 años⁶ Con frecuencia, el priapismo en la EF acontece temprano en la mañana, mientras un 25 % surge durante el sueño o la actividad sexual⁷ Esto se relaciona con las

anormalidades funcionales y estructurales del eritrocito, la baja tensión de oxígeno, la aparición fisiológica de erecciones durante la fase REM del sueño y un pH corporal disminuido que en la EF explican la hiperviscosidad sanguínea, el aumento de las células inflamatorias y en la adhesión endotelial que afectan la homeostasis de los cuerpos cavernosos^{8,9} El resultado es la rigidez dolorosa de los cuerpos cavernosos, una forma de síndrome compartimental con el efecto de la hipertensión intracorporal sobre los tejidos del pene¹⁰ El 95 % del priapismo en la EF se produce por ausencia de flujo sanguíneo hacia el sistema venoso y la erección se perpetúa sin estímulo sexual. El priapismo es de fácil diagnóstico por el dolor y el compromiso tricorporal.¹¹

Los dos subtipos principales de priapismo son el isquémico también denominado de bajo flujo, y el no isquémico o de alto flujo. Los pacientes con EF exhiben además una variante conocida como priapismo intermitente (del inglés stuttering) que se caracteriza por erecciones numerosas, dolorosas, prolongadas y, por lo general, autolimitadas. Mientras que el priapismo no isquémico no representa una emergencia

médica, el priapismo isquémico agudo que persiste por más de cuatro horas, con gasimetría de acidosis hipercápnica, y poco o ningún flujo sanguíneo cavernoso, para su resolución podría requerir tratamiento emergente.^{12,13}

Es posible que el priapismo se relacione con casos de mayor riesgo de otras complicaciones de la EF y puede tener desenlaces graves tiempo-dependientes como la disfunción eréctil (DE),¹⁴ las deformidades del pene o la infertilidad. Por lo anterior, el reconocimiento y tratamiento temprano es fundamental para la prevención de las complicaciones y la recurrencia que puede producir DE 2.5 veces más en la EF que en la población general.¹⁵

En este estudio presentamos cinco casos de priapismo en diferentes subtipos de la EF con consulta tardía. El objetivo es llamar la atención sobre la posibilidad de priapismo en EF en su forma subclínica como en genotipos de bajo y alto riesgo en situaciones extremas.

Materiales y Métodos

Serie retrospectiva de casos incidentes, hospitalaria en el periodo de enero de 2016 a enero de 2022. Los casos se seleccionaron por búsqueda del diagnóstico de EF identificados por los códigos en el archivo de la institución. A los casos se les diligenció el formato de recolección que incluyó parámetros sociodemográficos, clínica, antecedentes, función sexual y paraclínicos de interés para la investigación que fueron extraídos de la historia clínica. Se complementaron de manera prospectiva con entrevista telefónica en cuatro casos y presencial en un caso.

Resultados

En el periodo de estudio se registraron en la institución hospitalaria cinco casos de priapismo

isquémico con diagnóstico de EF. Las características generales de los casos se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad de los casos fue de 33 años (RIC: 28-63), el 50 % tuvo un peso de 65 kg (RIC: 61.5-68.5) con IMC de 23 kg/m² (RIC: 20.7-24.3). De los cinco casos tres consultaron directamente a la ESE HUC procedentes de Cartagena, Soplaviento y San Onofre, mientras dos fueron referidos al Hospital Universitario de los centros de atención primaria de María la Baja y Hatoviejo. De los cinco casos, tres (60 %) fueron del genotipo severo en su forma homocigota (HbSS), uno (20 %) del genotipo leve con la asociación doble heterocigota de anemia falciforme β -talasemia (HbS- β +), y un (20 %) rasgo falciforme (HbAS). Las comorbilidades encontradas fueron enfermedad renal crónica (ERC) estadio cinco en diálisis peritoneal e hipertensión arterial (HTA) secundaria en un caso con subtipo homocigoto, y cardiomiopatía isquémica en el caso asociado con β -talasemia, con desenlaces fatales posterior a la hospitalización, por sepsis e IAM respectivamente.

El dolor es un signo clínico importante en el priapismo. La severidad del dolor en la escala Visual Análoga (VAS, por su sigla en inglés) fue intensa en tres de los casos VAS 9/10 (RIC 5-10). Los cinco casos negaron dolor asociado a otro evento vaso-oclusivo; dos de los cinco casos (40 %) tuvieron priapismo previo. La consulta hospitalaria fue en promedio de 48 horas, considerada tardía y todos tuvieron indicación absoluta de tratamiento quirúrgico urológico. La intervención realizada en todos los casos fue la derivación caverno-esponjosa y en un caso se hizo después de drenaje y aspiración cavernosa fallida. Los eventos desencadenantes fueron: el coito, la deshidratación, el trabajo en exterior en calor extremo, el consumo de alcohol y el sueño nocturno. En el genotipo de bajo riesgo se documentó una ingesta de agua inferior a un litro diario, y tabaquismo activo (Tabla 1).

Tabla 1.

Datos clínicos y demográficos de los pacientes con priapismo por EF al diagnóstico

	Paciente A	Paciente B	Paciente C	Paciente D	Paciente E
Edad de presentación	30	26	33	89	37
Procedencia	Soplaviento, Bolívar	María La Baja, Bolívar	Hatoviejo, Bolívar	San Onofre, Sucre	Cartagena, Bolívar
Subtipo	HbSS	HbSS	HbSS	HbS- β^+ -talasemia	HbAS
Evento previo	Acto sexual	Deshidratación, trabajo en exterior en calor extremo	Acto sexual	Desconocido.	Deshidratación, ingesta de alcohol, sueño, y trabajo en exterior en calor extremo.
Promedio Crisis/año	4	0.5	1.5	0	0
ACV previo	No	No	No	No	No
Retinopatía	No	No	No	No	No
STA	No	Si	No	No	No
Falla cardíaca	No	No	No	No	No
NOA	No	No	No	No	No
Priapismo previo	No	Si	Si	No	No
Asplenia	No	Si	No	No	No
Colecistectomía	No	Si	No	No	No
Esplenectomía	No	No	Si	No	No
Úlceras en MII.	No	Si	No	No	No
Unidades GRE/año	1	5	0.18	0	0
Tabaquismo	No	No	No	Si	No
Uso de HU	Si	No	No	No	No
Ingesta de agua diaria (l)	2	3	4	0.75	0.75
IMC	24.9	22	19.4	23.9	23
Comorbilidad	ERC, HTA	No	No	Cardiopatía isquémica	No
Estatus Actual	Fallecido	Vivo	Vivo	Fallecido	Vivo
Causa de Muerte	Sepsis	-	-	IAM	-

Nota: ACV= Accidente cerebrovascular, ERC= Enfermedad renal crónica, HTA= hipertensión arterial, IAM= infarto agudo de miocardio, IMC= Índice de masa corporal, MII= Miembros inferiores, GRE= Glóbulos rojos empacados, HU= hidroxiurea, NOA= Necrosis Ósea avascular.

La mediana de la hemoglobina fue de 7.7 (RIC: 6.1-11.2), la del conteo de leucocitos 20.000 (RIC: 18.400-35.450), de las plaquetas 447.000 (RIC: 383.000-737.500). El 50 % de los casos tuvo una permanencia hospitalaria de seis días (RIC: 2.5-21.5). El uso de hidroxiurea (HU) fue reportado solo uno de los tres homocigotos (20 %). La transfusión de unidades de glóbulos rojos empacados (UGRE) se realizó en dos casos entre el momento prequirúrgico y la convalecencia postoperatoria. El caso de EF y

β -talasemia debutó con priapismo de manera tardía. Todos egresaron en condiciones de estabilidad, sin reporte de complicaciones postoperatorias. En la entrevista poshospitalaria, se informó la DE en tres de los cinco casos, uno mayor de 50 años donde esta complicación se da en el 50 % de los EF. La disfunción se evaluó por el Índice Internacional de Función Eréctil (EIEF, por sus siglas en inglés) se objetivó en tres casos, y fue severa en uno (Tabla 2).

Tabla 2.

Características clínicas y de laboratorio de los casos de priapismo por EF al diagnóstico

	Paciente A	Paciente B	Paciente C	Paciente D	Paciente E
Frecuencia Cardíaca, lpm	105	100	100	100	79
Frecuencia Respiratoria, rpm	22	27	20	20	19
Temperatura, °C	36	36	37	37	36.5
TA, mmHg	160/100	110/80	180/100	120/80	120/70
Presentación	Erección rígida sostenida, tumefacción y dolor				
VAS	10	10	9	7	3
Duración, horas	48-72 horas	>72 horas	>72 horas	12 horas	12
Tratamiento y comentarios.	Transfusión de 5 UGRE, drenaje-aspiración y DCE.	Transfusión de 4 UGRE, DCE	DCE	DCE	DCE.
Estancia hospitalaria, días	30	13	6	4	1
Disfunción sexual, IIEF	1-abr	No	3/4	Desconocido	2/4
Hb, g/dL	5.9	6.3	7.7	10.9	11.6
Hematocrito, %	17.8	20	19	32.4	38.5
Reticulocitos, %	0.84	9.2	7	1.5	1.2
Leucocitos 10 ⁹ /L	23290	13340	15000	5200	13300
Plaquetas 10 ⁹ /L	946000	529000	447000	344000	423000
Creatinina, mg/dl	9.7	0.66	0.9	1.7	0.86
TFGe, mL/min/1.73 m ²	7	137	116	38	114
AST, UI/ml	19	89	33	No disponible	No disponible
ALT, UI/ml	47	70	32	No disponible	No disponible
LDH, U/L	230	2300	365	No disponible	No disponible

BT, mg/dl	2	3.1	4.8	No disponible	No disponible
HbS, %	90	94	91	64	40.6
HbA1, %	5	2	6.8	32	56.4
HbA2, %	2	3.5	1.2	3.8	3
HbF, %	3	0	1	0	0

Nota: VAS=Visual Analogue Score, AST= Aspartato amino-transferasa, ALT= Alanino amino-transferasa, LDH= Lactato deshidrogenasa, BT= Bilirrubina total, HbS= Hemoglobina S, HbA1= Hemoglobina A del adulto, HbF= Hemoglobina fetal, UGRE= Unidad de glóbulos rojos empacados. DCE= Derivación caverno-esponjosa, LPM= Latidos por minuto, RPM: Respiraciones por minuto TFG= Tasa de filtración glomerular estimada.

Discusión

En este informe presentamos cinco casos de priapismo en EF intrahospitalarios en el periodo estudiado en un hospital universitario de referencia, lo que se considera una frecuencia baja y podría explicarse por ser una serie hospitalaria. La literatura de EF informa que el priapismo en EF más frecuente es intermitente y extrahospitalario. Okoko informó en una serie de 68 casos, 58 intermitentes y 14 (20.6 %) correspondieron a eventos mayores.¹⁶ Los intervalos de edad de los casos que presentamos difieren de otras publicaciones con variabilidades de 14 a 53 años,¹⁷ y 20 a 73 años (18) comparado con 22 a 89 años de esta serie de adultos que en Colombia son los mayores de 18 años, y al hallazgo excepcional de priapismo y EF en un adulto mayor.

Todos los casos fueron de priapismo estático. El desconocimiento de las características clínicas del priapismo por los pacientes y la condición de diagnóstico clínico se relaciona con la consulta tardía hasta en el 80 %. También se ha informado: el pudor, vergüenza o miedo como inductores no médicos que pudieran empeorar su evolución, al igual que la ansiedad o depresión¹⁹ y el uso de antipsicóticos o antidepresivos como posible disparador o riesgo para una recurrencia futura. Medicamentos con afinidad α -1 adrenérgica como antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina) y al-

gunos antipsicóticos (clorpromazina, sertindol, risperidona, clozapina) han sido asociados con priapismo, y debería evitarse su uso en la EF.^{20,21}

El tiempo de evolución antes de consultar, de 48 horas es superior al de la serie de Mougougou de 22 horas,¹⁸ y cercano al de Kamel et al. en Congo de 12 a 30 horas.²²

Los pacientes con EF que han presentado vasculopatías como accidentes cerebrovasculares, úlceras en miembros inferiores, HTP o ERC tienen un mayor riesgo de priapismo.²³ El subfenotipo hiperhemolítico con bajos niveles de hemoglobina y altos marcadores de hemólisis también se asocia con mayor prevalencia de eventos vasculares²⁴ acorde con lo expuesto por Taylor et al. quienes mostraron asociación entre una LDH aumentada con una velocidad de regurgitación tricuspídea elevada (OR=4.13), úlceras en miembros inferiores (OR=3.2) y priapismo (OR=2.6) en 350 adultos afroamericanos.²⁵ El consumo de alcohol favorece la deshidratación, lo que predispone al priapismo.²⁶ El tabaquismo se ha propuesto como factor de riesgo para todo tipo de crisis vaso-oclusivas aunque su rol en el priapismo podría ser multifactorial.²⁷ El 75 % de priapismo se presenta durante el sueño nocturno o el post-coito asociándose a acidosis, hipoxemia y la deshidratación.^{28,29}

En esta serie de cinco casos uno tomaba hidroxiurea (HU), aunque sus efectos terapéuticos son heterogéneos; estudios analíticos han demostrado asociación protectora.³⁰ No hay claridad respecto al punto de corte de HbF en respuesta a HU y, si bien pudiera ser un hallazgo incidental, un mayor porcentaje de HbF pareciera tener un efecto favorable en el curso de algunas manifestaciones de la EF, lo que podría disminuir con el paso del tiempo.^{31,32} Otros autores consideran que las úlceras de miembros inferiores, la osteomielitis, artritis séptica y el priapismo no se asocian con el valor de HbF.³³

El priapismo también se ha asociado a leucocitosis, anemia, y trombocitosis.³⁴ Nolan en 2005 comparó en un estudio de casos y controles 273 casos de priapismo en EF de una hora de evolución con 979 controles sin priapismo. En el análisis univariado incluyó únicamente al subtipo HbSS se encontró que bajos niveles de hemoglobina ($p < 0.004$) y elevados de LDH ($p < 0.04$), reticulocitos ($p < 0.01$) y plaquetas ($p < 0.03$) se asociaron con mayor ocurrencia de priapismo. En el análisis multivariado el aumento de la LDH, del conteo reticulocitario y plaquetario se asociaron de forma significativa con esta complicación en el total de la cohorte.³⁵ En 2020, Alkindi informó asociación con elevación de la bilirrubina total ($p < 0.001$) y con historia de STA, accidente cerebrovascular, hipertensión pulmonar y asplenia ($p < 0.006$).³⁶ El antecedente de tres eventos de priapismo en doce meses predispondría a un episodio en los próximos tres meses con una probabilidad del 80%.³⁷

El priapismo de más de seis horas tiene secuelas relacionadas con necrosis del tejido eréctil y proliferación fibroblástica. La DE se ha descrito en la EF en frecuencias tan altas como 44 % a 69 %.⁴⁵ Bello en Nigeria informó doce casos de priapismo con evolución mayor a 72 horas, cinco conservaron la erección normal, dos notaron reducción, y cinco tuvieron DE completa a las doce semanas del postoperatorio. En los

casos que consultaron en menos de 48 horas, el 85 % conservó la función eréctil. Por tanto, el objetivo independiente de la técnica quirúrgica será lograr detumescencia completa temprana para preservar la función eréctil.³⁸ Idris en 2020 demostró otras alteraciones producidas por el priapismo en la EF: la disminución del deseo, la actividad sexual, y de la satisfacción global con la vida sexual comparados con población sana.³⁹ Por lo anterior, la mejor estrategia para evitar el priapismo es la educación de los pacientes en la adopción de estilos de vida que pudieran prevenir la aparición de esta complicación y, de ser inevitable, instruirlos en el reconocimiento temprano de los síntomas y la consulta médica oportuna.

Conclusiones

Las formas subclínicas, leves y los genotipos de alto riesgo de la EF en condiciones extremas pueden presentar complicaciones como el priapismo. Es importante la identificación y la rápida intervención de esta complicación para prevenir la disfunción sexual que en esta población acontece de forma prematura, y conlleva a un impacto significativo sobre desempeño sexual y la calidad de vida.

La eficiencia de la HU ha sido debatida en la prevención del priapismo, no obstante, debería asegurarse la adherencia farmacológica, y el ajuste de dosis hasta obtener el control de la enfermedad, considerando entre sus beneficios, que algunos estudios sugieren la prevención de esta complicación urológica. Por otra parte, debe insistirse en la instrucción de estilos de vida que disminuyan la exposición a diferentes factores de riesgo, el mantenimiento de una adecuada hidratación y de presentarse el evento, exhortar a los pacientes a una consulta temprana para disminuir el riesgo de disfunción sexual.

Consideración ética

Prevía inclusión en el estudio y recolección de la información se obtuvo autorización de la institución con el compromiso de los autores de la normativa del control ético para la investigación biomédica con seres humanos expresados como Pautas Éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas-UNESCO (CIOMS) 2016 y amparado en motivaciones e interés puro de la especialidad médica y científica.

Conflictos de Interés

Los autores del artículo declaran no tener ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la Revista.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la adquisición, el diseño del artículo y el análisis de los resultados de esta serie de casos.

Referencias

1. Sundd, Prithu, Gladwin, Mark, Novelli E. Pathophysiology of Sick Cell Disease [Internet]. Annu Rev Pathol. 2019;14:263–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>.
2. Ramírez-cheyne J, Moreno M, Mosquera S, Duque S, Holguín J, Camacho A. Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad. Iatreia. 2020;33(2):111–22. Disponible en: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.37.111>
3. Castillo, Martha, Mora, Ana, Oliveros A. Anemias ferropénicas asociadas a hemoglobinopatías en comunidades afrodescendientes en Colombia. Nova [Internet]. 2018;16(29):33–8. Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/nova/article/view/2687/2827>
4. Anele UA, Le BV, Resar LMS, Burnett AL. How I Treat priapism. Blood. 2015;125(23):3551–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551887>
5. Sampaio P, Milena F, Costa P. The prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell disease in Brazil. Int J Hematol. 2012;95(1):648–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1083-0>
6. Emond AM, Holman R, Hayes RJ, Serjeant GR. Priapism and Impotence in Homozygous Sickle Cell Disease. Arch Intern M. 2015;140(11):1434–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinte.1980.00330220022011>
7. Wang CS, Kao WT, Chen CD, Tung YP, Lung FW. Priapism associated with typical and atypical antipsychotic medications. Int Clin Psychopharmacol [Internet]. 2006;21(4). Disponible en: https://journals.lww.com/int-clinpsychopharm/fulltext/2006/07000/priapism_associated_with_typical_and_atypical.8.aspx
8. Rodríguez Villalba R, García S, Puigvert Martínez A, María Pomerol I Montseny J, Munárriz R. Priapismo. Actas Urológicas Españolas [Internet]. 2005;29(10):961–8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0210-4806\(05\)73377-5](https://doi.org/10.1016/S0210-4806(05)73377-5)
9. Wang Y, Zhang J, Li H. Narrative review: pathogenesis, diagnosis, and treatment of sleep-related painful erection [Internet]. Transl Androl Urol. 2021;10(12). Disponible en: <https://tau.amegroups.org/article/view/86178>
10. Broderick GA. Priapism and Sickle-Cell Anemia: Diagnosis and Nonsurgical Therapy [Internet]. J Med. 2012;9(1):88–103. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02317.x>
11. Raafat M, Mohammed H. Priapism : Current Updates in Clinical Management ; Review article. [Internet] EJHM. 2022;88(1):3661–7. Disponible en: <https://doi.org/10.21608/>

- EJHM.2022.249512
12. Bivalacqua, TJ; Allen, BK; Brock G et al. The diagnosis and management of recurrent ischemic priapism, priapism in sickle cell patients, and non-ischemic priapism: an AUA/SMSNA guideline [Internet]. *J Urol*. 2022;208(1):43–52.
13. Ugwumba, FO, Ekwedigwe, HC, Echetaabu KN, Okoh, AD, Nnabugwu, I, Ugwuide E. Ischemic priapism in South - East Nigeria : Presentation , management challenges , and aftermath issues [Internet]. *Niger J Clin Pract*. 2016;19:207–11. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/1119-3077.175968>
14. Aldallal S, Aldallal N, Alam A. Sickle cell-induced ischemic priapism [Internet]. *Cogent Med*. 2017;3(1):1268357. 10.1080/2331205X.2016.1268357
15. Attar FS, Mohammad MA. Long-term outcome of sexual function in sickle cell disease men with ischemic priapism: A systematic review [Internet]. *J Clin Urol*. 2021;15(2):114–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/20514158211014051>
16. Okoko AR, Odzébé ASW, Moyen E, Ekouya Bowassa G, Oko APG, Mbika-Cardorelle A, et al. Priapism in children and adolescents with homozygous sickle cell disease in Brazzaville [Internet]. *Prog Urol*. 2014 Jan;24(1):57–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2013.04.021>
17. Arduini GAO, Marqui ABT De, Arduini GAO, Marqui ABT De. Prevalence and Characteristics of Priapism in Sickle Cell Disease [Internet]. *Hemoglobin*. 2018;42(2):73–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/03630269.2018.1452760>
18. Mougougou A, Ndong S, Milama N, Ngomas JF, Boumas N, Chimelle F, et al. Management of Priapism in Sickle Cell Patients: Experience of the Urology Department of the University Hospital Centre of Libreville [Internet]. *Open J Urol*. 2021;11(1):87–94. Disponible en: <https://doi.org/10.4236/oju.2021.113009>
19. Idris IM, Burnett AL, Debaun MR. Epidemiology and treatment of priapism in sickle cell disease [Internet]. *Hematology*. 2022;2022(1):450–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000380>.
20. Proudman RGW, Pupo AS, Baker JG. The affinity and selectivity of α -adrenoceptor antagonists, antidepressants and antipsychotics for the human α_2A , α_2B , and α_2C -adrenoceptors and comparison with human α_1 and β -adrenoceptors [Internet]. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(2):e00936. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/prp2.936>
21. Greiner T, Schneider M, Regente J, Toto S, Grohmann R, Heinze M. Priapism induced by various Psychotropics: A Case Series [Internet]. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(6):505–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1520396>
22. Kamel K, Mohamed M, Abderrazek B, Mohamed C, Amine D, Riadh BS, et al. Prise en charge du priapisme à bas débit vue tardive: à propos de 28 cas [Internet]. *African J Urol*. 2016;22(4):297–304. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.afju.2015.10.005>
23. Azbell RCG, Desai PC. Treatment dilemmas: strategies for priapism, chronic leg ulcer disease, and pulmonary hypertension in sickle cell disease [Internet]. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2021;1:411–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000275>
24. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Vi JT, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease [Internet]. *Blood*. 2006;107(6):2279–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2373>.
25. Vi JGT, Nolan VG, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Chronic Hyper-Hemolysis in Sickle Cell Anemia : Association of Vascular Complications and Mortality with Less Frequent Vasoocclusive Pain [Internet]. *PLoS One*. 2008;3(5):e2095. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002095>

26. Birnbaum BF, Pinzone JJ. Sick cell trait and priapism: a case report and review of the literature [Internet]. *Cases J.* 2008;1(1):7–9. 10.1186/1757-1626-1-429
27. Helvacı MR, Gökçe C, Davran R, Akkucuk S, Ugur M, Oruc C. Mortal quintet of sickle cell diseases [Internet]. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015;8(7):11442–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4565344/>
28. Yuan C, Quinn E, Kucukal E, Kapoor S, Umut A, Little JA, et al. Priapism, hemoglobin desaturation, and red blood cell adhesion in men with Sickle Cell Anemia [Internet]. *Blood Cells Mol Dis.* 2019;79:102350. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.102350>.
29. Adeyolu AB, Olujohungbe ABK, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - An international multicentre study [Internet]. *BJU Int.* 2002;90(9):898–902. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.03022.x>
30. Vilas C, Figueiredo B, Santiago RP, Conceição C, Neres S, Mateus A, et al. Priapism in sickle cell disease : Associations between NOS3 and EDN1 genetic polymorphisms and laboratory biomarkers [Internet]. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246067. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246067>
31. Oluwagbemiga O. Adeodu, Morenike A. Akinlosotu SAA and SBAO. Foetal Haemoglobin and Disease Severity in Nigerian Children with Sickle Cell. *Mediterr* [Internet]. *J Hematol Infect Dis.* 2017;9(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2017.063>
32. Alvaia MA, Maia HAA da S, Nelli A de M, Guimarães COS, Carvalho ES de S, Netto JMB, et al. Prevalence of priapism in individuals with sickle cell disease and implications on male sexual function [Internet]. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eAO5070. Disponible en: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5070
33. Anele UA, Morrison BF, Burnett AL, Hopkins TJ. Molecular Pathophysiology of Priapism : Emerging Targets [Internet]. *Curr Drugs Targets.* 2015;16(5):474–83. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/138945011566614111111842>
34. Kato GJ. Priapism in Sickle-Cell Disease: A Hematologist's Perspective [Internet]. *J Sex Med.* 2012;9(1):70–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02287.x>
35. Nolan VG, Wyszynski DF, Farrer LA, Steinberg MH, Ben BEN, Car BEN, et al. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease data from the Cooperative Study for Sickle [Internet]. *Blood.* 2005;106(9):3264–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1594>. Supported
36. Alkindi S, Almufargi SS, Pathare A. Clinical and laboratory parameters , risk factors predisposing to the development of priapism in sickle cell patients [Internet]. *Biol Med.* 2020;245(1):79–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370219892846>
37. Idris IM, Abba A, Galadanci JA, Aji SA, Jibrilla AU, Rodeghier M, et al. Incidence and predictors of priapism events in sickle cell anemia: a diary-based analysis [Internet]. *Blood Adv.* 2022;6(20):5676–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007285>
38. Bello A, Maitama HY, Ahmed M, Sudi A. Surgical treatment of priapism in sickle cell patients: A noble therapy in preserving erection [Internet]. *Arch Int Surg.* 2016;6(1):12–6. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/2278-9596.187200>
39. Idris IM, Abba A, Galadanci JA, Mashi SA, Hussaini N, Gumel SA, et al. Men with sickle cell disease experience greater sexual dysfunction when compared with men without sickle cell disease [Internet]. *Blood Adv.* 2020;4(14):3277–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002062>

Caracterización de la población infantil con patología oncológica en un centro de referencia de la ciudad de Bogotá-Colombia, cohorte descriptiva (2015-2020)

Characterization of the child population with oncological pathology in a reference center in the city of Bogotá-Colombia, descriptive cohort (2015 – 2020).

» Giovanni Hernán Rincón Oyuela MD, Esp., MsC. ¹



» Daniela María Gutiérrez Murcia MD, Esp. ²



» Daniela Andrea Rojas Aguirre MD, Esp. ²



» Carlos Alberto Castro MD, Esp, MsC. ²



¹ Hospital Infantil Universitario de San José

² Fundación Universitaria de Ciencia de la Salud - FUCS

Recibido el 6 de abril de 2023; aceptado el 16 de diciembre de 2023

<https://doi.org/10.51643/22562915.508>

Resumen

La patología oncológica pediátrica representa un reto para los sistemas de salud; su diagnóstico, manejo y pronóstico dependen de múltiples factores que definen la posibilidad de tener acceso a atención médica de calidad. Colombia es uno de los países de Latinoamérica con mayor incidencia y tasa de mortalidad. **Objetivo:** describir las características de la población pediátrica con patología oncológica en el Hospital Infantil Universitario de San José (HIUSJ) entre el año 2015 y 2020. **Métodos:** se realizó un estudio de cohorte descriptiva; se recolectó la información de las bases de datos del servicio de hemato oncología del HIUSJ. El análisis estadístico se hizo por medio de frecuencias relativas y absolutas para variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para cuantitativas y tablas de contingencia. **Resultados:** de los 167 pacientes analizados el 56 % eran de sexo masculino y el 90 % pertenecían al régimen contributivo. En cuanto a las patologías oncológicas, el 52 % corresponden a neoplasias hematolinfoides, entre las cuales la LLA de precursores B fue la más frecuente (29 %). Esta patología presentó el menor tiempo entre el ingreso hospitalario y el diagnóstico confirmatorio (12 días RIQ 9-17) y el tratamiento (6 días RIQ 4-10). **Conclusiones:** los resultados obtenidos en este estudio permiten caracterizar la población e identificar indicadores durante la atención de estas patologías, que podrían definir el adecuado manejo y pronóstico de los pacientes, motivo por el cual es fundamental continuar con el registro de estas patologías.

* **Autor para correspondencia:** Giovanni Rincón. Médico, Hemato Oncólogo Pediatra, Magister en Bioética. Hospital Infantil Universitario de San José. Miembro de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Correo electrónico: giorincon@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.508>

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; linfoma; cáncer infantil; registros; estudios de seguimiento.

Abstract

Pediatric oncological pathology represents a challenge for health systems; its diagnosis, management and prognosis depend on multiple factors that define the possibility of having access to quality medical care. Colombia is one of the Latin American countries with the highest incidence and mortality rate. **Objective:** to describe the characteristics of the pediatric population with oncological pathology at Hospital Infantil Universitario de San José between 2015 and 2020. **Methods:** a descriptive cohort study was carried out; Information was collected from the databases of the Hemato-Oncology Service - HIUSJ. Statistical analysis was done using relative and absolute frequencies for qualitative variables, measures of central tendency and dispersion for quantitative variables, and contingency tables. **Results:** of the 167 patients analyzed, 56% were male and 90% belonged to the contributory regime. Regarding oncological pathologies, 52% correspond to hematolymphoid neoplasias, among which B precursor ALL was the most frequent (29%). This pathology presented the shortest time between hospital admission and confirmatory diagnosis (12 days RIQ 9-17) and treatment (6 days RIQ 4-10). **Conclusions:** the results obtained in this study allow us to characterize the population and identify indicators during the care of these pathologies, which could define the proper management and prognosis of patients, which is why it is essential to continue recording these pathologies.

Keywords: Leukemia, lymphoma, Childhood, cancer, registries, follow-up studies.

Introducción

El cáncer infantil, tiene una prevalencia de 0.5 a 4.6 % de todos los casos de cáncer a nivel mundial;¹ a pesar de su baja frecuencia, su importancia radica en que para el año 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo definió como la segunda causa de mortalidad infantil.¹ Así mismo, se identificó que la mayoría de los casos de patología oncológica (84 %) ocurren en países de medianos y bajos recursos, donde se concentra el 90 % de la población infantil afectada.¹ En América Latina y el Caribe, los países con mayor incidencia respecto al total de casos (20.855 casos nuevos) registrados para el año 2020 en esta región, fueron Brasil (29.4 %), México (24.5 %) y Colombia (7.3 %).²

En Colombia, el cáncer infantil representa el 0.5 al 3 % del total de casos de cáncer diagnosti-

cados y es la tercera causa de mortalidad entre los niños de 1 a 14 años.³ El comportamiento de esta patología ha variado en los últimos años, con una tendencia al aumento de casos nuevos (1741 casos para el año 2021), encontrándose una mayor incidencia de leucemia linfocítica aguda (32.2 %), seguida de los tumores del sistema nervioso central (SNC) (15.2 %) y los linfomas (10.5 %).⁴ Al comparar a Colombia con otros países, se han registrado altas tasas de incidencia y mortalidad, principalmente en las leucemias agudas, ocupando uno de los primeros puestos en el registro mundial, GLOBOCAN.²

Debido al comportamiento del cáncer en niños, caracterizado por tener un crecimiento rápido y periodos de latencia cortos, el pronóstico de esta patología se basa en el diagnóstico oportuno e inicio de tratamiento precoz, más que en la detección primaria.^{5,6} Por lo cual, para

el estudio del cáncer, se ha identificado que los intervalos de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento son fundamentales,⁶ pues en niños es escaso el tamizaje y la modificación de factores de riesgo como dieta, ejercicio, tabaco y el consumo de alcohol, no modifican el curso de la patología, como sí ocurre en los adultos.^{6,7}

La caracterización de la población y la medición de los tiempos, permite identificar factores o barreras que retrasan y dificultan el manejo y seguimiento de estos pacientes. Entre estos factores se han observado variables como el tipo de aseguramiento, los recursos socioeconómicos, sitio geográfico, la pertenencia étnica del paciente y de su familia;⁴ las cuales pueden justificar las tasas de abandono, el diagnóstico erróneo, el acceso inadecuado al tratamiento oportuno y las recaídas.⁸

En este sentido, contar con sistemas de monitoreo adicionales a los registros nacionales, como la Cuenta de Alto Costo y el registro poblacional de cáncer (VIGCANCER), permitirán una mejor caracterización de la población oncológica pediátrica, el reconocimiento de los tiempos durante la atención y los factores o barreras que impactan la atención en esta población. De acuerdo a esto, en el Hospital Infantil Universitario de San José (HIUSJ), centro de referencia de atención en cáncer pediátrico en Bogotá, se pretende identificar la magnitud real del problema y generar indicadores que mejoren las estrategias de identificación temprana y tratamiento, con el fin de tomar decisiones efectivas para el control del cáncer y poder cumplir con las estrategias establecidas en las legislaciones (Ley 1388 de 2010, Resolución 4504 de 2012 y Resolución 1442 de 2013). Estas buscan aumentar de manera significativa la supervivencia de los pacientes con cáncer infantil y garantizar la participación de los actores de la seguridad social en salud, junto con todos los servicios que se requieren para la detección temprana y tratamiento integral.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este trabajo es describir las características socio-demográficas y de las patologías oncológicas en la población pediátrica del HIUSJ, el cual, como institución hospitalaria privada de cuarto nivel de complejidad, presta servicios de atención y todos los tipos de tratamientos en salud para la población pediátrica con patología oncológica, comprendida entre los cero a diecisiete años.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio de cohorte descriptiva, en el que se incluyeron pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de cáncer tratados en el Hospital Infantil Universitario de San José, en Bogotá-Colombia, en el periodo 2015-2020. La recolección de los datos se realizó a partir de la base de datos del registro que se reporta a la Cuenta de Alto Costo. Los registros con información faltante fueron validados directamente con la historia clínica del paciente del servicio de Hemato Oncología pediátrica del HIUSJ.

Variables

Para el desarrollo del estudio, se revisó la historia clínica de cada paciente y se registraron las siguientes variables: edad, sexo y régimen de afiliación al Sistema de Seguridad Social en Salud (SGSSS). De los datos obtenidos para la caracterización de la patología se tuvieron en cuenta la presentación clínica (síntomas) y el diagnóstico: leucemia linfocítica aguda de precursores B (LLA B), leucemia linfocítica aguda de precursores T (LLA T), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia aguda no clasificable (LA NOC), linfoma Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (NLH),

tumores del sistema nervioso central (SNC), tumor de Wilms (TW), osteosarcomas, sarcomas de tejidos blandos (sarcomas TB), histiocitosis de células de Langerhans (HCL), tumores germinales, hepatoblastomas, neuroblastomas y tumor de colon.

Adicionalmente, se analizó el tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el diagnóstico (definido como el número de días desde la admisión a la institución hasta el diagnóstico confirmatorio determinado por el resultado histopatológico); el tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el tratamiento (definido como el tiempo transcurrido entre el ingreso a la institución y el inicio del tratamiento de quimioterapia o cirugía) y el tiempo desde el diagnóstico confirmatorio hasta la muerte (años desde el diagnóstico confirmatorio hasta el fallecimiento de paciente).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. Para las variables cualitativas se identificaron frecuencias relativas y absolutas, mientras que las variables cuantitativas se analizaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de los datos. Para la evaluación de normalidad se utilizó el estadístico Shapiro-Wilk. Por medio de tablas de contingencia, se determinó la frecuencia de los tipos de cáncer con relación a las variables sociodemográficas, edad, el tiempo hasta el diagnóstico y hasta el inicio del tratamiento previamente mencionadas. Así mismo, se realizó la categorización de la variable “tipos de neoplasia”, a partir de la clasificación de la OMS y la clasificación internacional de enfermedades para oncología en su tercera edición (ICCC3).⁹ Adicionalmente, para el análisis de supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan Meier, estimando el tiempo en años hasta la última consulta registrada en la historia clínica, donde se especificaba el estado del

paciente, estimaciones que son de carácter descriptivo. El análisis anterior, se realizó por medio del programa estadístico STATA 17.¹⁰

Consideraciones éticas

El estudio contó con la aprobación del comité de ética del HIUSJ y de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; se desarrolló de acuerdo a las regulaciones pertinentes, a partir de la declaración de Helsinki y el informe Belmont, por lo cual se garantizan los principios bioéticos, preservando el respeto a la autonomía, la justicia, la beneficencia y la no maleficencia. Este estudio fue clasificado como un estudio sin riesgo según la Resolución 8430 de 1993 de Colombia. Adicionalmente, se realizó la recolección de datos de acuerdo a las regulaciones pertinentes y bajo la Ley 1581 de 2012 que rige la protección de datos, manteniendo nuestro compromiso en la legalidad, veracidad, transparencia y confidencialidad de los mismos.

Resultados

Se analizaron datos de 167 pacientes, con una mediana de edad de ocho años con un rango intercuartílico (RIQ): 3-13, con un mínimo de edad de cinco meses y máximo 17 años, de los cuales 94 (56.3 %) eran de sexo masculino, 151 (90.4 %) de régimen contributivo, 102 (61.1 %) de raza mestiza y la ubicación geográfica más frecuente fue Bogotá, 141 (84.4 %). Se encontró que 21 (12.6 %) de los pacientes fallecieron, de los cuales 15 (71.4 %) fueron secundarios a progresión o recaída de la enfermedad, siendo las leucemias linfocíticas aguda de precursores B (23.8 %) y los tumores del SNC (23.8 %), las patologías con mayor número de pacientes con este desenlace. El detalle de las características de acuerdo al tipo de patología oncológica se evidencia en la Tabla 1.

Tabla 1.
Características de la población según patología oncológica

Características	Hematolinfoides*	Tumores sólidos**
	N=88 n(%)	N=79 n(%)
Patología oncológica	88(52.7)	79(47.3)
Sexo		
Femenino	38(43.1)	35(44.3)
Masculino	50(56.8)	44(55.7)
Raza		
Caucásico	41(46.6)	20(25.3)
Mestizo	46(52.3)	56(70.9)
Mulato	1(1.1)	1(1.27)
Otros	0	2(2.53)
Régimen		
Contributivo	78(88.6)	73(92.4)
Subsidiado	7(7.9)	5(6.3)
Otros	3(3.4)	1(1.3)
Ubicación (residencia)		
Bogotá	77(87.5)	64(81.0)
Boyacá	3(3.41)	1(1.3)
Caquetá	1(1.1)	0
Tolima	0	2(2.5)
Santander	0	2(2.5)
Huila	1(1.1)	3(3.8)
Meta	0	2(2.5)
Casanare	0	1(1.3)
Cundinamarca	6(6.8)	4(5.1)
Edad mediana (RIQ†)	9(3-14)	6(2-12)
Estado		
Vivo	79(89.8)	67(84.8)
Fallecido	9(10.2)	12(15.1)
Causa de muerte		
Progresión/Recaída	6(66.7)	9(75)
Infección	3(33.3)	3(25)

Nota: *Hematolinfoides: LLAB, LLAT, LMA, LMC, LA NOC, LH, NLH, **Tumores sólidos: SNC, TW, osteosarcomas, sarcomas TB, HCL, germinales, hepatoblastomas, neuroblastomas, colon. † Rango intercuartílico.

En cuanto a la sintomatología y sus categorías, se evidenció que los síntomas sistémicos fueron los más frecuentes en las leucemias (68.2 %), los linfomas (81.8 %) y otros tumores sólidos (53.8 %). Mientras que en los tumores del SNC, los sín-

tomas neurológicos fueron los más frecuentes, en un 71.4 %. Adicionalmente, en las leucemias se resalta la presencia de síntomas osteomusculares (30.3 %) y mucocutáneos (28.8 %), Información ampliada en la Tabla 2.

Tabla 2.
Signos y síntomas asociados a patología oncológica

Síntoma	Leucemias N= 66(%)	Linfomas N=22(%)	Tumores SNC N=14(%)	Otros tumores sólidos N=65(%)
Oftalmológicos	1(1.5)	1(4.5)	2(14.3)	1(1.5)
Osteomusculares	20(30.3)	2(9.1)	1(7.1)	15(23.1)
Mucocutáneos	19(28.8)	1(4.5)	0	1(1.5)
Neurológicos	7(10.6)	2(9.1)	10(71.4)	7(10.8)
Urogenitales	1(1.5)	0	0	7(10.8)
Gastrointestinales	15(22.7)	3(13.6)	5(35.7)	25(38.5)
Sistémicos	45(68.2)	18(81.8)	1(7.1)	35(53.8)
Respiratorios	7(10.6)	1(4.5)	0	3(4.6)

Respecto a la caracterización de las patologías oncológicas, entre los tumores hematolinfoides, se evidenció que los mayores porcentajes están dados por la LLA-B 49 (29.3 %) y la LMA 10 (6 %); así mismo, se observó que de los 49 pacientes con LLA-B,¹² (34.7 %) tuvieron riesgo alto, siendo el riesgo identificado en mayor medida. En cuanto a los tumores sólidos, la frecuencia fue de 20 (12 %) en los germinales, seguidos de los tumores del sistema nervioso central ¹⁴ (8.4 %), específicamente supratentoriales 9 (64.3 %).

Otro de los aspectos evaluados corresponde a las variables que miden los tiempos entre consulta, diagnóstico e inicio de tratamiento. Ini-

cialmente, se analizó el tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el inicio del tratamiento, encontrando que la mediana para los pacientes con neoplasias hematolinfoides fue de 7.5 días, con un RIQ: entre 4 y 15.5 días, con valores mínimos de 0 y máximos de 64 días; mientras que los pacientes con tumores sólidos tuvieron una mediana de 9 días con un RIQ: entre 4 y 18 días y valores mínimos de 1 y máximos de 49 días. Los detalles de los resultados por cada patología oncológica de esta variable se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3.
Caracterización de patología oncológica en pacientes pediátricos

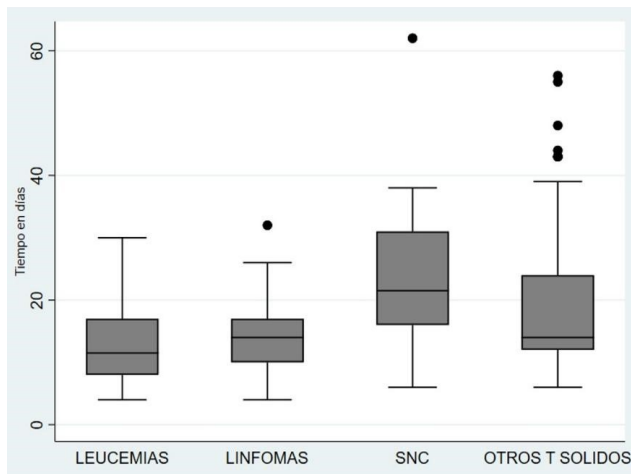
Patología	N=167(%)	Tiempo hasta el tratamiento Mediana (RIQ†)	Riesgo o Estadio	n(%)
LLA B	49(29.3)*	6(4-10)	Riesgo Estándar Riesgo Intermedio Riesgo Alto	12(24.5) 16(32.6) 17(34.7)
LLA T	2(1.2)	13(7-19)	Riesgo Estándar Riesgo Alto	1(50) 1(50)
LMA	10(6)**	7(3-10)	Riesgo Alto M2	4(40) 1(10)
LMC	3(1.8)	5(1-8)		
LA NOC	2(1.2)	20(13-27)		
LH	12(7.2)	23(15-36)	Estadio II Estadio IIA Estadio IIB Estadio III Estadio IIIB Estadio IV	1(8.3) 3(25) 2(16.6) 1(8.3) 3(25) 2(16.2)
LNH	10(6)***	10 (5 – 18)	Linfoblástico B Linfoblástico T Anaplásico Células B grandes Burkitt	1(10) 1(10) 2(20) 2(20) 3(30)
SNC	14(8.4)	13 (3 – 29)	Supratentorial Infratentorial	9(64.3) 5(35.7)
TW	12(7.2)³	5.5 (3 – 6.5)	Estadio I Estadio III Estadio IV Estadio V	2(16.7) 6(50) 2(16.7) 1(8.3)
Osteosarcoma	14(8.4)	18(12-21)		
Sarcoma TB	10(6)	15.5(5-19)		
Geminales	20(12)	5(1.5-9.5)		
HCL	4(2.4)	27.5(13.5-44.5)		
Hepatoblastoma	3(1.8)	14(11-23)		
Neuroblastoma	1(0.6)	17(17)		
Colon	1(0.6)	15(15)		

Nota: *No se logró la estatificación de cuatro pacientes, **No se logró la estatificación de cinco pacientes, ***No se logró la estatificación de un paciente. † Rango intercuartílico.

Por otro lado, se evaluó el tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el diagnóstico histopatológico, categorizado por leucemias, linfomas, tumores del SNC y otros tumores sólidos, encontrando para las leucemias una mediana de 11.5 días (RIQ 8-17) y en los linfomas de 14 días (RIQ 10-17). Así mismo, el 50 % de los pacientes con tumores del SNC tuvieron confirmación del diagnóstico por histopatología a los 21.5 días (RIQ 16-31), y en otros tumores sólidos valores extremos hasta de 62 días (Figura 1). Tanto el tiempo hasta el diagnóstico, como el tiempo hasta la confirmación en cuanto sexo, edad y régimen de atención, no tuvieron diferencias clínicamente relevantes o que afectaran el pronóstico del paciente.

Figura 1.

Tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el diagnóstico por histopatología



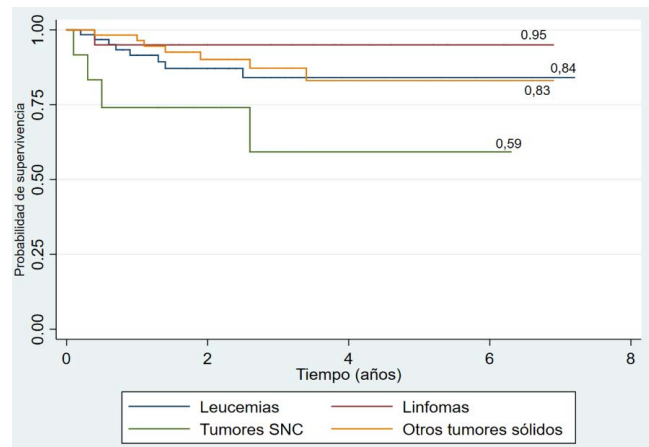
Finalmente se realizó el análisis de supervivencia de la población, identificando que la supervivencia global a cinco años fue del 83.2 %, que fue estimada desde el diagnóstico hasta la última evaluación por consulta externa del paciente.

Adicionalmente, se analizó la supervivencia del tipo de patologías, clasificadas según la

ICCC3, evidenciando que los tumores de SNC tenían la menor supervivencia a cinco años, siendo de 59.1 %. La ampliación de esta información se encuentra en la Figura 2.

Figura 2.

Curvas de supervivencia global según el tipo de tumor



Discusión

El presente estudio describe las patologías oncológicas en la población pediátrica de un centro de referencia de salud en Bogotá y muestra una población en su mayoría escolar, de raza mestiza, masculina y perteneciente al régimen contributivo. Este último diferente al reporte nacional en el cual la mayor incidencia de cáncer se presenta en el régimen subsidiado (47 %).^{2,4} Con respecto a la sintomatología, se encontró que los resultados difieren de los reportados en el estudio de Villalba,¹¹ el cual mostró resultados de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, donde los principales signos y síntomas fueron la palidez mucocutánea 66.7 %, seguido de fiebre 33.3 % y astenia 33.3 %. A diferencia del presente estudio en que los síntomas sistémicos, que incluyen fiebre, astenia, adinamia y pérdida de peso fueron los más frecuentes, seguido de los osteomusculares y, en tercer

lugar, las manifestaciones mucocutáneas.

En cuanto a los síntomas de los tumores del SNC, se comparó con el estudio de Pollock,¹² en el que se evidenció que los síntomas más frecuentes fueron los neurológicos (35.5 %), dados por ataxia, cefalea y parestesias, seguidos de los síntomas gastrointestinales (18.3 %), coincidiendo con lo encontrado en el presente estudio. Por otro lado, al analizar los síntomas presentes en otros tumores sólidos, se evidenció que los síntomas sistémicos eran los más frecuentes, seguidos de los gastrointestinales, a diferencia de la información del artículo de Pollock.¹² En este se reporta que los síntomas más frecuentes para este tipo de neoplasias fueron en primer lugar los osteomusculares (48 %), seguidos de los gastrointestinales (19.9 %). Esta divergencia se podría explicar, dado que, en los resultados del estudio mencionado, solo se tuvieron en cuenta como tumores sólidos neuroblastomas, sarcomas de Ewing y osteosarcomas.

Teniendo en cuenta lo anterior, la descripción de la sintomatología en este estudio y en la literatura, evidencia la importancia de fomentar la educación de los padres sobre el conocimiento de los mismos y reforzar la adaptación e implementación de estrategias, como las guías de AIEPI¹³ en los clínicos, especialmente en médicos generales, ya que los estudios indican mayores retrasos en el diagnóstico cuando la primera atención es realizada por estos (p 0.02).¹⁴ Enriquecer los factores mencionados, tienen como fin identificar de forma temprana los signos y síntomas que den paso a la sospecha de patologías malignas y que permitan disminuir los tiempos en el diagnóstico, así como mejorar el pronóstico de las patologías oncológicas en la población pediátrica.^{6,15,16} Lo anterior, se sustenta en los resultados evidenciados en estudios, en los que la participación de los padres ha disminuido el retraso en el tiempo hasta el diagnóstico, principalmente en padres jóvenes (p 0.01)¹⁷ y con mayor nivel educativo tanto en

el padre OR 1.4 (IC 95 % 1.1-1.8), como en la madre OR 1.5 (IC 95 % 1.2-2.1).¹⁶

La principal patología oncológica fue la LLA-B, seguida de tumores germinales y en tercer lugar los tumores del SNC y osteosarcomas. Esto discrepa de lo reportado en GLOBOCAN,² Sivigila y VIGICANCER a nivel nacional, así como en los reportes dados en los estudios de Mullen,⁶ Dang-Tan¹⁸ y Pesola,¹⁹ en los que el segundo lugar lo ocupan los tumores del SNC y, en tercer lugar, el linfoma no Hodgkin. Esta diferencia podría explicarse porque durante la recolección de los datos, la mayoría de los pacientes que no fueron incluidos en el estudio, era porque ya tenían diagnóstico de tumor de SNC en otras instituciones, y se integraban al HIUSJ para continuar el manejo indicado. Lo anterior podría constituirse en una limitación del estudio al caracterizar la realidad de la institución; adicionalmente, la incidencia o prevalencia de las patologías oncológicas pueden variar entre distintos centros de referencia e incluso según la ubicación geográfica de los pacientes,²⁰ o según aspectos administrativos, lo que lleva a reconocer la importancia de un adecuado registro y monitorización de la población.

En cuanto a la evaluación de los tiempos, en los resultados obtenidos en este estudio se pudo observar que el tiempo desde el ingreso hospitalario, hasta el diagnóstico confirmatorio por histopatología de la LLA fue de 11.5 días, los cuales fueron menores en comparación con un estudio realizado en la ciudad de Bogotá en el que se identificó una mediana de 22 días para el diagnóstico de leucemias agudas.¹¹ Sin embargo, estos resultados difieren de los datos del 2019 de la Cuenta de Alto Costo, que reportan una mediana de 7 días.^{18,21} Esto permitió identificar que los tiempos en la institución son más prolongados, por lo que se debe priorizar este tipo de pacientes e implementar estrategias para reducir los tiempos de atención.

Con respecto a los otros tipos de neoplasias,

se encontró un mayor tiempo en el diagnóstico de los linfomas, tumores de SNC y otros tumores sólidos, en comparación con las leucemias. Lo cual es similar a lo identificado en el artículo de Pollock y Saha donde encontraron diferencias ($p < 0.0001$ y $p < 0.01$, respectivamente) frente a las demoras para el diagnóstico entre los tumores sólidos y las leucemias.^{12,22} Esto se explicaría posiblemente por el comportamiento de este tipo de patologías oncológicas, teniendo en cuenta que la presentación de los síntomas suele ser más tardía y depende del crecimiento del tumor y de su compromiso.²³ Adicionalmente, se evidenció como lo muestran otros estudios, que la dificultad para la toma de la biopsia, acceso a servicios de salud y la demora en la autorización de procedimientos por parte de las entidades prestadoras de salud, se suman a los retrasos en este tiempo hasta el diagnóstico.⁶

Por otro lado, se estimó el tiempo desde el ingreso hospitalario hasta el inicio del tratamiento, evidenciándose que las patologías oncológicas con menor tiempo para inicio del tratamiento fueron las leucemias con una mediana de 7.5 días; mientras que las neoplasias con más tiempo para inicio de tratamiento fueron otros tumores sólidos con una mediana de 9 días. Al contrastar estos resultados, con la revisión de Guzmán, se evidencia una mediana para el inicio de tratamiento en las leucemias de tres días en Colombia, mientras que a nivel internacional, específicamente en la India se reporta una mediana de dos días y en Canadá una mediana de seis días.^{21,24,25}

Con respecto a los otros tumores sólidos, los resultados mostraron que el mayor tiempo hasta el inicio del tratamiento se dio en los pacientes con neuroblastoma y osteosarcoma, con una mediana de 17 y 18 días, respectivamente. Estos resultados fueron similares a los encontrados en los estudios de Pollock¹² y Dang-Tan,¹⁵ los cuales reportaron para los neuroblastomas una mediana de 21 y de 16 días. Sin embargo, estos

datos discrepan de lo registrado por un estudio de la India donde el tiempo fue más prolongado, ya que en este se reporta una mediana de ocho días. Con respecto a los osteosarcomas, en este estudio se evidenció un tiempo más corto, en comparación con el estudio de Verma en el que se reportó una mediana de 34 días,²⁶ Pollock de 56 días¹² y Dang-Tan de 24 días.¹⁸ Estos resultados al contrastarlos con la literatura, permiten sugerir que en el HIUSJ el tiempo hasta el tratamiento es más prolongado en la mayoría de los tipos de neoplasias, excepto en los osteosarcomas. Lo que podría explicarse por la necesidad de exámenes complementarios previo al inicio del tratamiento, para definir la estadificación de la patología neoplásica, junto con las demoras en las autorizaciones de los exámenes y terapias por parte de las entidades prestadoras de salud.

Finalmente, se evaluó la frecuencia de muertes en esta población, siendo mayor en leucemias y tumores del SNC, lo que concuerda con los datos suministrados a nivel mundial (GLOBOCAN – 2020) y en un estudio de Colombia del 2011.^{2,27} Adicionalmente se realizó un análisis de supervivencia, el cual identificó que la supervivencia global a cinco años era del 82.3 %; siendo similar con un estudio realizado en Estados Unidos que mostró una supervivencia global del 83.5 % a los cinco años.²⁴ A pesar de que como institución se registra una supervivencia más alta en comparación a la estadística nacional (61 %),²⁸ la población de estudio es muy pequeña y no refleja la situación real del país, por lo que se requiere de estudios que amplíen esta información.

Así mismo, a nivel nacional se comparó la supervivencia según el tipo de patología, específicamente de los tumores del SNC, encontrando resultados concordantes, dado que en el presente estudio se identificó una supervivencia a cinco años del 59.1 % y en el estudio de Cabrera una supervivencia a cinco años del 50.6 %.²⁷ Aunque estos resultados no se pueden extrapolar

a otras poblaciones, lo cual es una limitación del estudio, llevan a reflexionar sobre la importancia del control en los factores asociados al compromiso del tiempo del diagnóstico e inicio de tratamiento, para así disminuir las cifras de mortalidad del cáncer infantil. A pesar de que existen estrategias como el Plan Decenal del Control del Cáncer y la Ley de Cáncer Infantil²⁰ que pretenden lograr diagnósticos oportunos, reducir la tasa de abandono, iniciar manejo precoz, controlar la complejidad de los procesos durante la prestación de los servicios de salud y demás medidas que han garantizado la reducción en el porcentaje de mortalidad, aún se encuentran falencias en el registro, monitorización y la implementación de estas políticas.

Conclusiones

Durante el desarrollo del presente estudio, fue evidente la falta de reporte y escasos datos disponibles. Sin embargo, se logró identificar que la LLA es más frecuente; que los pacientes masculinos y de régimen contributivo son los más afectados y, que en comparación con los datos de otros países, existen retrasos en los tiempos de diagnóstico y tratamiento de la población oncológica infantil.

La caracterización de la población y de las patologías oncológicas son cruciales para identificar barreras de acceso a salud, factores de riesgo, variables demográficas y clínicas que influyen en la frecuencia de las patologías. Lo anterior, junto con las variables del tiempo durante la atención de estas patologías, sirven como indicadores para mostrar las falencias en la atención médica y la prioridad en el manejo de los pacientes con patología oncológica infantil en los diferentes centros de referencia en el país, lo que puede impactar en el pronóstico y sobrevida de los mismos. Motivo por el cual es fundamental reforzar el registro detallado y

completo en las diferentes instituciones y áreas geográficas del país, con el fin de obtener una estadística que refleje la situación del cáncer infantil en Colombia.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo durante el desarrollo del estudio a la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, al Hospital Infantil Universitario del San José y al servicio de Hemato Oncología Pediátrica.

Declaración de conflicto de interés

Posterior a indagar sobre conflictos académicos, financieros directos e indirectos, los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Colaboraciones

Giovanny Rincón colaboró con la concepción del estudio, la adquisición de los resultados y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Daniela Gutiérrez y Daniela Rojas colaboraron con el diseño del estudio, la adquisición, análisis e interpretación de los resultados y con la escritura del manuscrito.

Carlos Castro colaboró con la adquisición, análisis e interpretación de los resultados, escritura y revisión crítica de su contenido intelectual.

Referencias

1. Ramirez Wurttemberger O. Information and Childhood Cancer. Colomb Med (Cali) [Internet]. 2016;47(2):74-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975125/>

2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Cancer today. Lyon, France: IARC [Internet]. 2022. Acceso: 2023. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.
3. Tovar C. JR, Gómez GA. Incidencia de cáncer infantil en una ciudad colombiana. *Revista Ciencias de la Salud* [Internet]. 2016;14:315-28. <https://doi.org/10.12804/rev-salud14.03.2016.01>
4. Bernal CJG. Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años, Colombia, 2021. Instituto Nacional de Salud [Internet]. 2022. p. 1-5. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022_Boletin_epidemiologico_semana_5.pdf
5. Franco EL, Duarte-Franco E, Rohan TE. Evidence-based policy recommendations on cancer screening and prevention. *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2002;26:350-61. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0361-090X\(02\)00118-6](https://doi.org/10.1016/S0361-090X(02)00118-6).
6. Mullen C, Barr R, Franco EL. Timeliness of diagnosis and treatment: the challenge of childhood cancers. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2021;125:1612-1620: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01533-4>
7. Lupo PJ, Spector LG. Cancer Progress and Priorities: Childhood Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2020 Jun;29(6):1081-1094. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0941>
8. Situación del cáncer en la población pediátrica atendida en el SGSSS de Colombia 2020. Cuenta de Alto Costo. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo [Internet] 2020. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/wp-content/uploads/2022/01/libro%20cancer%20infantil%202020.pdf>
9. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer. *Cancer* [Internet]. 2005;103:1457-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.20910>
10. StataCorp. 2021. Stata Statistical Software: Release 17. College Station, TX: StataCorp LLC.
11. Villalba C, Martínez P, Acero H. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes pediátricos con leucemias agudas en la Clínica Universitaria Colombia. *Serie de casos 2011-2014. Pediatr* [Internet]. 2016;49(1):17-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.01.002>.
12. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumours. *J Pediatr* [Internet]. 1991;119:725-732. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80287-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80287-2)
13. Manual de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia (0-5 años). AIEPI. 1st ed. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2014. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2008/AIEPI_Americas_final.pdf
14. Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer* [Internet] 2004;40:2280-2286. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.05.017>
15. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis Delays in Childhood Cancer A Review, American Cancer Society [internet]. 2007:703-713. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cncr.22849>
16. Fajardo-Gutiérrez A, Sandoval-Mex AM, Mejia-Arangure JM, et al. Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer. *Med Pediatr Oncol* [Internet]. 2002;39:25-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mpo.10100>
17. Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. *Pediatr Hematol Oncol* [Internet] 2004;21:37-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08880010490263579>
18. Dang-Tan T, Trottier H, Mery L, Morrison H, Barr R, Greenberg M, Franco EL. Delays in

- Diagnosis and Treatment Among Children and Adolescents With Cancer in Canada. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2008;51:468-474. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.21600>
19. Pesola F, Ferlay J, Sasieni P. Cancer incidence in English children, adolescents and young people: past trends and projections to 2030. *British Journal of Cancer* [internet]. 2017;117:1865-1873. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.341>
20. Ministerio Salud y Protección Social e Instituto Nacional Cancerología. Plan Decenal Control del Cáncer en Colombia 2012-2021 [Internet]. 2012. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Documents/Plan-Decenal-Cancer/PlanDecenal_ControlCancer_2012-2021.pdf
21. Guzmán P, Córdoba MA, Godoy N, Castaño A, Karina R, et al. Childhood cancer in Latin America: from detection to palliative care and survivorship. *Cancer Epidemiology* [Internet]. 2021;71. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101837>
22. Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKinlay G. Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* [Internet]. 1993;68:771-774. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/ad.68.6.771>
23. Lethaby C, Picton S, Kinsey S, Phillips R, Laar M, Feltbower R. A systematic review of time to diagnosis in children and young adults with cancer. *Arch Dis Child* [Internet]. 2013;0:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303034>
24. Flores LE, Williams DL, Bell BA, et al. Delay in the diagnosis of pediatric brain tumours. *Am J Dis Child* [Internet]. 1986;140:684-686. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1088-4>
25. Klein-Geltink JE, Shaw AK, Morrison HI, et al. Use of paediatric versus adult oncology treatment centres by adolescents 15-19 years old: The Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005;41:404-410. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.023>
26. Verma N, Bhattacharya S. Time to Diagnosis and Treatment of Childhood Cancer. *The Indian Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03217-y>
27. Cabrera E., Martínez C., Aponte N. & García J. Caracterización de pacientes pediátricos con meduloblastoma tratados en un centro de referencia en Bogotá en el periodo 2011 a 2018. *Rev.Col.Hematol.Oncol* [Internet]. 2022;9(1). Disponible en: <https://doi.org/10.51643/22562915.392>
28. Tasa de sobrevivencia de niños con cáncer aumenta del 40 al 60%. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Tasa-de-sobrevivencia-de-ninos-con-cancer-aumenta-del-40-al-61.aspx>

Serie de casos de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras en un hospital de alta complejidad en Medellín

Case series of light chain systemic amyloidosis in a high complexity hospital in Medellín

» Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas MD. Esp.¹

» María Clara Escobar Millán MD.²

» Juan Felipe Morantes Rubiano MD. Esp.³



¹ Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Universidad CES, Medellín, Colombia.

³ Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido el 27 de abril de 2023; aceptado el 11 de octubre de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.514>

Resumen

La amiloidosis es un conjunto de enfermedades raras caracterizada por el depósito anormal de proteínas en los tejidos. Puede afectar cualquier órgano excepto el sistema nervioso central y tener una presentación clínica heterogénea dependiendo del daño al órgano comprometido. **Métodos:** se presenta un estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de casos de 11 pacientes en una institución de alta complejidad en Medellín donde se realizó el diagnóstico comprobado de amiloidosis por cadenas ligeras; el objetivo fue describir la presentación clínica, paraclínica e imagenológica de los pacientes, durante un periodo comprendido entre 2014 y 2020. Se realizó una recolección de datos demográficos y clínicos de los registros médicos, para posteriormente compararlos con datos de la literatura. **Resultados:** se encontró un total de 11 pacientes en quienes predominó principalmente el compromiso cardíaco y renal. Los síntomas principalmente referidos fueron edema en extremidades, astenia, adinamia, pérdida de peso y disnea. Los órganos donde se identificó por histopatología el depósito amiloide fueron médula ósea, tracto gastrointestinal, riñón, pulmón y en piel. En el electrocardiograma los dos principales hallazgos fueron un patrón de bajo voltaje y de pseudoinfarto; la hipertrofia ventricular izquierda y el derrame pericárdico fueron hallazgos ecocardiográficos frecuentes. **Conclusión:** el tipo de gammapatía monoclonal de tipo más frecuente en la serie fue por cadenas livianas lambda.

Palabras clave: Amiloidosis; cadenas ligeras de inmunoglobulina; paraproteinemias; insuficiencia cardíaca; insuficiencia renal crónica.

* **Autor para correspondencia:** Kenny Gálvez. Médico Internista Hematólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe.

Correo electrónico: kennygalvez@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.514>

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

Amyloidosis is a group of rare diseases characterized by the abnormal deposit of proteins in the tissues. It can affect any organ except the central nervous system and have a heterogeneous clinical presentation depending on the damage to the involved organ. **Methods:** We present a descriptive, retrospective case series study of 11 patients with a confirmed diagnosis of light chain amyloidosis in a highly complexity institution in Medellín. The objective was to describe the clinical, paraclinical, and imaging presentation of patients, during a period between 2014 and 2020. A collection of demographic and clinical data from medical records was carried out, to later compare them with data from the literature. **Results:** A total of 11 patients were found, in which cardiac and renal involvement were the most common. The main symptoms reported were edema in the extremities, asthenia, adynamia, weight loss and dyspnea. The organs where the amyloid deposit was identified by histopathology were bone marrow, gastrointestinal tract, kidney, lung and skin. In the electrocardiogram the two main findings were a pattern of low voltage and pseudoinfarction. Left ventricular hypertrophy and pericardial effusion were common echocardiographic findings. **Conclusion:** the most frequent type of monoclonal gammopathy in the series was due to lambda light chains.

Keywords: Amyloidosis; immunoglobulin light chains; paraproteinemias, heart failure, renal insufficiency, chronic.

Introducción

La amiloidosis es un conjunto de enfermedades raras que se caracteriza por el depósito extracelular anormal de diferentes tipos de proteínas en los tejidos, interfiriendo con la función normal de los órganos. El depósito amiloide puede corresponder a una sobreexpresión de una proteína normal, originarse como resultado del depósito de una proteína anormal o estar relacionada a un proceso de envejecimiento del individuo.¹

Entre sus diferentes formas, la amiloidosis de cadenas ligeras es la más común, la cual ocurre en presencia de una proliferación clonal de células plasmáticas, con un aumento en la producción, acumulación y depósito de cadenas livianas con compromiso principalmente a nivel cardíaco, renal, neural, dermatológico y en menor medida gastrointestinal o hepático.² El principal determinante de la sobrevida es el compromiso cardíaco.³ Su presentación clínica es variada y depende de los órganos afectados e incluye falla cardíaca con fracción

de eyección preservada, síndrome nefrótico, disfunción hepática, neuropatía periférica o autonómica, entre otros.⁴ En los últimos años ha habido múltiples avances en su identificación y diagnóstico, así como en la disponibilidad de agentes quimioterapéuticos que han mejorado la sobrevida de los pacientes.³ De allí que el pilar de su manejo es el diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento antes de que haya daño de órgano irreversible, lo cual se asocia a una alta mortalidad.⁵

Materiales y métodos

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos de once pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de amiloidosis sistémica de cadenas ligeras valorados en el servicio de hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe en la ciudad de Medellín, Colombia durante el periodo comprendido entre noviembre del 2014 y mayo de 2020. Se realizó una recolección de datos demográficos y clínicos de los registros médicos, incluyendo edad, sexo, motivo de consulta, hallazgos en

imagen (electrocardiograma, ecocardiograma, holter y resonancia magnética cardíaca). Adicionalmente, se hace revisión de estudios de hematología (electroforesis de proteínas e inmunofijación, medición de cadenas ligeras libres, aspirado y biopsia de médula ósea y/o biopsia de órgano comprometido), esquema de tratamiento administrado, tiempo de seguimiento y evolución clínica. Estos datos se expresan como frecuencias absolutas, relativas y promedios; por el pequeño número de pacientes no se realizaron análisis estadísticos. Los criterios de respuesta a quimioterapia se definen según el estudio de Palladini et al. del 2012.⁶

Resultados

Se analizan 11 pacientes, 6 mujeres y 5 hombres, con una edad promedio de 60.8 años; los síntomas más comunes referidos por los pacientes fueron la presencia de edemas, astenia y/o adinamia, pérdida de peso y disnea. De los pacientes estudiados, 8 tuvieron compromiso renal, uno de ellos dado por síndrome nefrótico, otro paciente evolucionó hacia enfermedad renal terminal con requerimiento

de terapia de reemplazo renal. El 90 % de los pacientes presentó compromiso cardíaco, dado por hipertrofia ventricular izquierda; todos tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (definida como fracción de eyección ≥ 50 %). Otros hallazgos frecuentes en el ecocardiograma fueron la presencia de derrame pericárdico y engrosamiento valvular. En general los pacientes tuvieron una disminución del *strain* longitudinal global, con mayor compromiso de los segmentos mediales y basales frente al apical. En el electrocardiograma (ECG) y holter, el 45 % de los pacientes presentó bajo voltaje y patrón de pseudoinfarto. Algunos pacientes presentaron arritmias no sostenidas como taquicardia atrial (45 %) y taquicardia ventricular (18 %). En la resonancia magnética cardíaca (RMC) cuatro pacientes presentaron realce tardío de gadolinio subendocárdico. El 63 % de los pacientes tenía una clasificación NYHA ≥ 2 . Los otros sistemas más frecuentemente comprometidos fueron el sistema nervioso periférico (dado por neuropatía periférica) en seis pacientes y tejidos blandos (dado por macroglosia, púrpura periorbitaria y/o equimosis en piel) en cinco pacientes (Tablas 1 y 2).

Tabla 1.

Frecuencia de síntomas reportados y órganos comprometidos en paraclínicos de extensión

Síntomas		Órganos afectados	
Presentación	Total (%)	Órgano	Total (%)
Edemas	9 (81.8)	Riñón	8 (72.7)
Astenia o adinamia	7 (63.6)	Tracto gastrointestinal	6 (54.5)
Pérdida de peso	7 (63.6)	SNP	6 (54.5)
Disnea	7 (63.6)	SNA	4 (36.3)
Ortopnea	3 (27.2)	Tejidos blandos	5 (45.4)
Disnea paroxística nocturna	1 (9)	Pulmón	3 (27.2)
Palpitaciones	1 (9)	Hígado	2 (18)
Tos	1 (9)	Músculo	1 (9)

Nota: SNP = Sistema nervioso periférico; SNA = Sistema nervioso autónomo

Tabla 2.

Características del electrocardiograma/holter, ecocardiograma y resonancia magnética

Pruebas complementarias	Total (%)
Electrocardiograma/Holter	
Bajo voltaje	5 (45.4)
Patrón de pseudoinfarto	5 (45.4)
Trastorno de la conducción AV de primer grado	3 (27.2)
Taquicardia auricular	5 (45.4)
Taquicardia ventricular no sostenida	2 (18)
Ecocardiograma transtorácico	
Hipertrofia ventricular izquierda	10 (90.9)
Derrame pericárdico	5 (45.4)
Engrosamiento valvular	3 (27.2)
FEVI*	61.18 % $\pm$ 4.62
Diámetro del septo interventricular*	15.45 mm $\pm$ 2.58
Relación strain apical/promedio en segmentos medial y basal*	2.08 $\pm$ 0.45
Alteraciones de la contractilidad	0 (0)
Resonancia magnética cardíaca	
FEVI*	65 % $\pm$ 4.56
Realce tardío de gadolinio subendocárdico	4 (36.3)

Notas: *Promedio y desviación estándar; AV = auriculoventricular; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En el 81 % de los pacientes se identificó una subpoblación de plasmocitos en médula ósea ≥ 10 %, siendo la mediana del 10 %. A los pacientes que se les realizó cariotipo y/o FISH, se identificó la translocación t (11;14) en dos casos y reordenamiento del gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGH) en un caso.

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico histológico de amiloidosis por presencia de

tinción de rojo Congo positiva en uno o más órganos; el sitio más frecuente fue médula ósea (36.3 % de los pacientes), seguido de tracto gastrointestinal, riñón, pulmón y piel. No se realizó biopsia endomiocárdica a ningún paciente. En todos los casos se identificó componente monoclonal en la electroforesis de proteínas con inmunofijación y alteración de la relación Kappa/Lambda (Tabla 3).

Tabla 3.

Estudios de gammapatía monoclonal y biopsia de órganos comprometidos

Estudios de hematología	Total (%)
Biopsia de órgano con tinción de rojo Congo positiva	
Médula ósea	4 (36.3)
Tracto gastrointestinal	3 (27.2)
Riñón	3 (27.2)
Pulmón	3 (27.2)
Piel	3 (27.2)
Glándula salival	2 (18)
Hígado	1 (9)
Ganglio	1 (9)
Músculo	1 (9)
Tipo de gammapatía monoclonal	
Lambda	4 (36.3)
IgG Lambda (L)	3 (27.2)
Kappa	1 (9)
IgG Kappa (K)	3 (27.2)
Alteración de la relación K/L	11 (100)
Estudios en médula ósea	
Plasmocitos $\geq 10\%$	9 (81.8)
IGH/MYEOV t(11:14) por FISH	2 (18)
Reordenamiento del gen IGH (14q32) por FISH	1 (9)

Nota: IgG= inmunoglobulina G, IGH= inmunoglobulin heavy locus, MYEOV= myeloma over-expressed, t = translocación, FISH = hibridación fluorescente in situ

El esquema de quimioterapia más frecuentemente recibido fue ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD) en 10 pacientes. Ningún paciente fue sometido a trasplante autólogo de células madre. Durante el tiempo de seguimiento dos pacientes presentaron respuesta completa, uno muy

buen respuesta parcial, cuatro respuesta parcial, y uno recaída. No se describió la respuesta a quimioterapia del resto de pacientes. Cinco de los pacientes estudiados fallecieron. Se estimó una media y mediana de supervivencia en la Tabla 4 con una curva de supervivencia en la Figura 1.

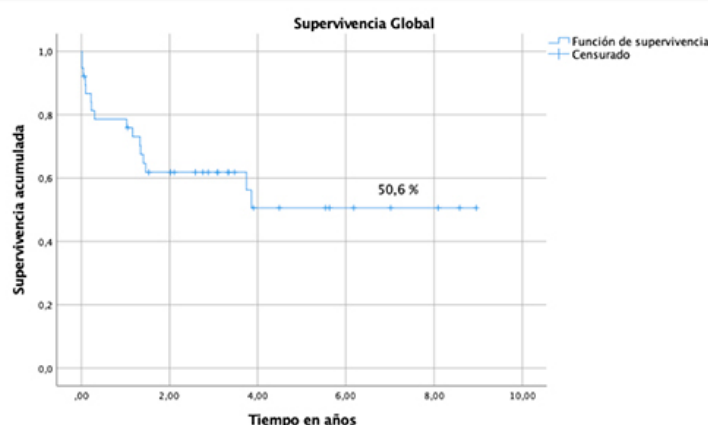
Tabla 4.

Media y mediana de supervivencia

Media ^a				Mediana			
IC = 95 %				IC = 95 %			
Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Desv. Error	Límite inferior	Límite superior
25.58	8.717	8.495	42.666	14.714	7.623	0	29.656

Nota: IC= Intervalo de confianza

Figura 1.
Curva de supervivencia



Discusión

Las cadenas ligeras de la amiloidosis AL pueden infiltrar cualquier órgano con excepción del sistema nervioso central, llevando a una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Por lo general, los pacientes se presentan con síntomas inespecíficos, siendo los más frecuentemente referidos en la literatura la presencia de fatiga, disnea, edema periférico, constipación o diarrea, parestesias y pérdida de peso,⁷ lo cual es acorde a lo encontrado en esta serie de pacientes.

El compromiso cardíaco es la principal causa de morbilidad y ocurre en aproximadamente el 50 % de los casos.⁸ Los hallazgos en ECG, ecocardiograma y RMC son compatibles con lo reportado en series más grandes de pacientes, siendo banderas rojas para sospechar amiloidosis cardíaca la presencia de: hipertrofia ventricular izquierda, especialmente si es discordante con el voltaje en el ECG (bajo voltaje). Personas mayores que se presentan con falla cardíaca con fracción de eyección preservada en ausencia de otras causas, derrame pleural o pericárdico, alteración del *strain* longitudinal global que respeta los segmentos apicales, engrosamiento de las válvulas cardíacas, dilatación biauricular y engrosamiento del septo interventricular

en ecocardiograma, así como T1 nativo elevado, patrón de realce tardío de gadolinio subendocárdico y aumento del volumen extracelular en la RMC.^{9,10} Sin embargo, estos hallazgos no permiten diferenciar de la amiloidosis cardíaca por transtirretina (TTR).

El compromiso renal se caracteriza por proteinuria y desarrollo de falla renal progresiva y se manifiesta como edema periférico, por lo que debe sospecharse en cualquier paciente con síndrome nefrótico de etiología no diabética. La infiltración del tracto gastrointestinal lleva a malabsorción y pérdida de peso. El compromiso del sistema nervioso autónomo puede llevar a hipotensión ortostática y del SNP a una neuropatía periférica desmielinizante o un síndrome del túnel del carpo (especialmente bilateral). La presencia de macroglosia y púrpura periorbitaria son casi patognomónicos, pero son poco frecuentes y suelen aparecer de forma tardía. Adicionalmente, este diagnóstico debe considerarse en todos los pacientes con gammopatía monoclonal (de significado incierto o mieloma múltiple *smoldering*) que tengan fatiga, edema, pérdida de peso o parestesias inexplicadas.^{4,11}

La prueba diagnóstica de referencia en la amiloidosis es la identificación del depósito amiloide en el órgano afectado, la cual se realiza bajo luz polarizada con la tinción de rojo

Congo y se caracteriza por la birrefringencia color verde manzana en los tejidos analizados.⁸ El diagnóstico histopatológico se realizó en todos los pacientes de nuestra serie. Con frecuencia es posible realizar el diagnóstico con biopsias menos invasivas (de grasa abdominal y glándulas salivales) como se evidenció en el 45 % de nuestros pacientes. Así mismo, es crucial caracterizar el tipo de fibrilla amiloide involucrada ya que permite plantear el tratamiento específico de la causa; para esto se utiliza la espectrometría de masas, poco disponible en nuestro medio.

Se describe que el infiltrado en la médula ósea de células plasmáticas por lo general es pequeño, con una mediana del 10 %, ³ que fue la misma calculada en nuestro estudio. Contrario al mieloma múltiple (que puede coexistir), aún no es claro el papel del FISH al momento de definir el tratamiento y pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL. Al parecer, las mutaciones en FISH se asocian con una menor sobrevida global y sobrevida libre de progresión, siendo la más frecuente la translocación t(11;14) que está presente en un 39 % de casos y la hiperdiploidía, en el 38 %.¹² La presencia de la t(11;14) también predice una menor respuesta a las terapias basadas en bortezomib.⁴ Esta translocación también fue la más frecuente en nuestro estudio.

El tratamiento de la amiloidosis de cadenas ligeras se basa en la eliminación del clon de células plasmáticas que produce las cadenas ligeras amiloidogénicas.⁸ Aproximadamente el 20 % de los pacientes serán elegibles para trasplante autólogo de células madre.⁵ En estos pacientes está indicada una terapia de inducción basada en bortezomib, que mostró mejores desenlaces frente a aquellos que no recibieron terapia de inducción.¹³

La sobrevida de los pacientes que no son candidatos a trasplante ha mejorado con el

tiempo por la aparición de nuevos esquemas de tratamiento. El primer régimen en mostrar una respuesta hematológica fue la combinación de melfalán y dexametasona (MDex).¹⁴ Luego, la introducción de regímenes basados en bortezomib mostraron mejoría en la respuesta, tal como se evidenció en un estudio fase III que comparó MDex frente a MDex más bortezomib (BMDex) en el cual hubo mayor respuesta hematológica en este segundo grupo (79 % versus 52 %; p 0.002), traduciendo en mayor sobrevida libre de progresión y sobrevida global con una disminución de dos veces la tasa de mortalidad.¹⁵ Lo anterior, hace que sea una opción terapéutica razonable en pacientes recién diagnosticados.⁴ EL bortezomib también se ha combinado con ciclofosfamida y dexametasona (CyBorD) mostrando buenas tasas de respuesta hematológica.^{16,17} El daratumumab (DARA) es una terapia altamente efectiva contra las células plasmáticas y es el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la amiloidosis AL.^{4,5} El estudio ANDROMEDA comparó CyBorD con CyBorD + DARA y demostró mayores tasas de respuesta hematológica, así como respuesta cardíaca y renal, lo que lo convirtió en el nuevo estándar de terapia para amiloidosis AL.^{18,19}

Tras el inicio de la terapia, es vital monitorizar la respuesta. Se han descrito cuatro niveles de respuesta hematológica y de órgano (respuesta completa, muy buena respuesta parcial, respuesta parcial y no respuesta).⁶ Por lo general la respuesta de órgano se retrasa más que la respuesta hematológica. La meta a largo plazo del tratamiento debe ser lograr respuesta de órgano y una profunda respuesta clonal.³ Así como en el mieloma múltiple, la enfermedad mínima residual negativa mejora la sobrevida en amiloidosis AL.⁴ Con los cambios en los estándares de cuidado, la sobrevida ha mejorado en los últimos cuarenta años, siendo previamente una enfermedad inevitablemente fatal. Son predictores clave de la sobrevida

la gravedad del compromiso cardíaco y la capacidad de lograr una respuesta hematológica profunda y duradera.²⁰

Conclusiones

La amiloidosis sistémica se caracteriza por una presentación heterogénea con síntomas inespecíficos, lo cual dificulta el diagnóstico oportuno conduciendo a una identificación tardía cuando existe daño irreversible a órgano. Entre sus diferentes formas, la amiloidosis de cadenas ligeras es la más común. La identificación temprana en conjunto con los nuevos estándares de cuidado, han permitido un aumento en la sobrevida global, sin embargo, sigue siendo poco conocida y descrita en nuestro país. El presente trabajo expone las formas clínicas de presentación de una serie de casos diagnosticados en un hospital de alta complejidad en Medellín, mostrando grandes similitudes con la literatura internacional en los hallazgos clínicos y de imagen, así como en estudios de médula ósea y biopsia de órganos comprometidos. Los hallazgos más frecuentes fueron los síntomas constitucionales inexplicados, la falla cardíaca con fracción de eyección preservada y el compromiso renal y del tracto gastrointestinal. Finalmente se expone la media y mediana de supervivencia con la realización de una curva de supervivencia.

Aspectos éticos

Teniendo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 en su artículo 11, se puede clasificar como una investigación sin riesgo, dado que se basa en la revisión de historias clínicas, salvaguardando la salud y confidencialidad de los participantes. Para la realización de la investigación se han seguido los principios éticos promulgados en la Declaración de Helsinki. El Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe en el acta 19/2019 aprueba la revisión de historias clínicas con fines

de investigación.

Fuente de financiación

Los autores no reportan una fuente de financiación para la realización del estudio.

Conflicto de interés

Los autores no reportan conflictos de interés.

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

Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas. Médico Internista, Hematólogo del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

María Clara Escobar Millán. Médica general Universidad CES, Medellín, Colombia.

Juan Felipe Morantes Rubiano. Médico residente de Medicina Interna Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Referencias

1. Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease [Internet]. JACC. Cardiovascular imaging. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.023>
2. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Melita H. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease [Internet]. European Journal of Internal Medicine. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.07.022>
3. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management

- of AL amyloidosis in 2020 [Internet]. *Blood*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006913>
4. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment [Internet]. *American Journal of Hematology*. 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26569>
 5. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations [Internet]. *Blood Cancer Journal*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00486-4>
 6. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, et al. New Criteria for Response to Treatment in Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis Based on Free Light Chain Measurement and Cardiac Biomarkers: Impact on Survival Outcomes [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. Wolters Kluwer; 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614>
 7. Lacouture-Fierro JA, Mejía-Buriticá L, Ribero-Vargas DA. Amiloidosis AL: conceptos actuales [Internet]. *Medicina y Laboratorio*. 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.36384/01232576.572>
 8. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis [Internet]. *The Lancet*. Elsevier; 2016. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
 9. Villalba L, Daquarti G, Corneli M. Imágenes en amiloidosis cardiaca [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.32407/rcon/2020154/0090-0097>
 10. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association [Internet]. *Circulation*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>
 11. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0040-5>
 12. Ozga M, Zhao Q, Benson Jr. D, Elder P, Williams N, Bumma N, et al. AL amyloidosis: The effect of fluorescent in situ hybridization abnormalities on organ involvement and survival [Internet]. *Cancer Medicine*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cam4.3683>
 13. Cornell RF, Fraser R, Costa L, Goodman S, Estrada-Merly N, Lee C, et al. Bortezomib-Based Induction Is Associated with Superior Outcomes in Light Chain Amyloidosis Patients Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Plasma Cell Burden [Internet]. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2020.11.018>
 14. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, et al. A Trial of Three Regimens for Primary Amyloidosis: Colchicine Alone, Melphalan and Prednisone, and Melphalan, Prednisone, and Colchicine. *N Engl J Med*. 1997 abril 24;336(17):1202–7.
 15. Kastiris E, Leleu X, Arnulf B, Zamagni E, Cibeira MT, Kwok F, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01285>
 16. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SDJ, Pinney JH, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival [Internet]. *Blood*. 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-10-388462>
 17. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, Bello N, Spong J, Reeder CB, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis [Internet]. *Blood*. 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390930>
 18. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar

- AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis [Internet]. New England Journal of Medicine. 2021. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoaz2028631>
19. Palladini G. Advances in the treatment of light chain amyloidosis: Current Opinion in Oncology [Internet]. LWW. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000881>
20. Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study [Internet]. Blood Cancer Journal. Nature Publishing Group; 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00529-w>

Quimioterapia más inmunoterapia como tratamiento neoadyuvante en el cáncer de pulmón de células no pequeñas CPCNP: caso clínico de un superviviente con enfermedad limítrofe para resecabilidad al diagnóstico

Chemotherapy plus immuno therapy as neoadjuvant treatment in non-small cell lung cancer NSCLC: case report of a long-term survivor with borderline disease for resectability at diagnosis.

» Aylen Vanessa Ospina Serrano MD. ^{1,2}

» Virginia Calvo de Juan MD. PhD. ²

» Mariano Provencio Pulla MD. PhD. ^{1,2}



¹ Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana.

² Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Recibido el 19 de mayo de 2023; aceptado el 21 de febrero de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.516>

Resumen

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa la principal causa de mortalidad asociada al cáncer a nivel mundial. La base de tratamiento curativo es la resección quirúrgica completa, sin embargo, aproximadamente el 70 % de los pacientes debutan con enfermedad avanzada o localmente avanzada irresecable. Históricamente, el manejo estándar en la etapa temprana ha sido la administración de 3 a 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basado en platino pre o post quirúrgicamente. Con este tratamiento se ha demostrado un beneficio de aproximadamente un 5 % en la supervivencia a cinco años. Recientemente, dados los resultados positivos en el contexto metastásico, se ha estudiado la utilidad del esquema de inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico más quimioterapia (IQ_t), como tratamiento neoadyuvante del CPCNP potencialmente resecable. Esto ha llevado a obtener evidencia científica que apoya que este tratamiento aumenta significativamente las tasas de respuesta y la supervivencia, lo cual ha permitido la

* **Autor para correspondencia:** Vanessa Ospina. Médica especialista en Medicina Interna y Oncología Clínica. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Correo electrónico: avospina@hotmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.516>

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/>

aprobación de esta indicación por las agencias regulatorias de medicamentos y la inclusión en guías de manejo. **Caso clínico:** se describe un caso clínico de largo seguimiento, como ejemplo ilustrativo del abordaje de un paciente con CPCNP con un tumor con criterios limítrofes de resecabilidad, que presentó muy buena respuesta al tratamiento con el nuevo esquema de IQT neoadyuvante; además, resalta la importancia del abordaje y valoración de los pacientes con CPCNP localmente avanzado en el marco de un equipo multidisciplinar oncológico. **Conclusión:** esta aproximación terapéutica presenta un perfil de seguridad predecible y manejable que no genera retrasos en el tratamiento quirúrgico y muestra un impacto positivo en la supervivencia global.

Palabras clave: cáncer de pulmón temprano; quimioterapia; cirugía oncológica; inmunoterapia; inhibidores de punto de chequeo inmunológico.

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related mortality worldwide. The mainstay of curative treatment is complete surgical resection; however, approximately 70% of the patients have advanced or locally advanced unresectable disease at the time of diagnosis. Historically, the standard of care in the early setting has been the administration of 3 to 4 cycles of cisplatin-based chemotherapy before or after surgery. This approach has demonstrated a 5-year survival benefit of approximately 5%. More recently, given the positive results in the metastatic setting, the utility of the immunotherapy regimen of checkpoint inhibitors plus chemotherapy (IQT) as neoadjuvant treatment of potentially resectable NSCLC has been investigated. Scientific evidence has shown that this intervention significantly increases response rates and survival, which has supported the approval of this indication by regulatory agencies and its inclusion in treatment guidelines. **Clinical case:** A clinical case with a long follow-up is described below as an illustrative example of the approach of a patient with NSCLC with a tumor with borderline criteria for resectability who showed a very good response to treatment with the new neoadjuvant IQT regimen and also highlights the importance of approaching and evaluating patients with locally advanced NSCLC in the context of a multidisciplinary oncology team. **Conclusion:** this therapeutic approach presents a predictable and manageable safety profile that does not generate delays in surgical treatment and has a positive impact on overall survival.

Keywords: early lung cancer; chemotherapy; oncological surgery; immunotherapy; checkpoint inhibitors.

Introducción

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) constituye la principal causa de mortalidad específica por cáncer a nivel mundial. En el 2020 causó aproximadamente 1.8 millones de muertes globalmente. En los Estados Unidos se presentan más de 230.000 nuevos casos y

130.000 muertes al año.^{1,2} Durante los últimos años la supervivencia ha mejorado debido a los avances en la detección y el tratamiento con nuevos agentes, como la terapia dirigida y la inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico.^{3,4}

La base de tratamiento curativo del CPCNP es

la resección oncológica, sin embargo, con frecuencia no es posible porque aproximadamente el 70 % de los pacientes presenta al diagnóstico enfermedad avanzada o localmente avanzada con criterios de irresecabilidad y solo son candidatos a intervenciones con intención paliativa.^{2,3}

En general, los casos de CPCNP susceptibles de tratamiento quirúrgico son los que presentan estadios I y II, así como algunos estadios III/localmente avanzados según el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), versión 8ª. Este último grupo es muy heterogéneo, globalmente se subclasifica en IIIA, IIIB y IIIC, considerando los IIIA y algunos IIIB (T3N2) potencialmente resecables y los IIIC, irresecables. El estadio localmente avanzado del CPCNP por sus características de compromiso anatómico local y regional, se beneficia de una intervención multimodal que incluye cirugía, quimioterapia y radioterapia, según la etapa clínica específica. En los estadios III, históricamente ha sido motivo de controversia definir los criterios de resecabilidad en forma precisa; se han considerado parámetros como la presencia de afectación de los ganglios mediastínicos como un factor determinante.^{4,5}

Con respecto al pronóstico de la enfermedad temprana, se ha descrito que aproximadamente el 25 % de los pacientes con estadio IB, del 35 al 50 % con estadio II y casi el 70 % de los estadios III presentan recurrencia y mueren a causa de la neoplasia después del manejo quirúrgico. Por esta razón, se recomienda la administración de tratamiento sistémico adyuvante a los pacientes con mayor riesgo de recidiva.⁶

Históricamente, el estándar de manejo ha sido la administración de 3 a 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino en el contexto neoadyuvante o adyuvante, sin disponer de evidencia científica derivada de ensayos aleatorizados prospectivos para definir cuál estrategia es mejor. Con este tratamiento se ha obtenido un beneficio de aproximadamente un

5 % en la supervivencia a los cinco años, sin mayores cambios en este tipo de abordaje durante mucho tiempo.^{6,8}

Durante los últimos años debido al aumento significativo de la supervivencia como resultado de la incorporación de la inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico al tratamiento del CPCNP avanzado, se ha estudiado también esta alternativa en los casos de enfermedad temprana. Actualmente se dispone de evidencia científica que apoya que la adición de la inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico (anti PD1 y anti PDL1) a la quimioterapia estándar aumenta las tasas de respuesta y aumenta la supervivencia, lo cual ha permitido la aprobación de esta aproximación terapéutica por agencias regulatorias de medicamentos como la Food and Drugs Administration (FDA) y la recomendación en guías internacionales como las del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y las del National Institute for Health and Care Excellence (NICE).^{7,9-17}

A continuación, se describe el caso clínico de un paciente con CPCNP cuya enfermedad presentaba criterios de resecabilidad limítrofe, por esto generaba controversia acerca de la posibilidad de resección completa. Fue tratado con quimioterapia más inmunoterapia IQT en el escenario neoadyuvante dentro del ensayo clínico NADIM, y completa cinco años de seguimiento como un ejemplo ilustrativo de la eficacia del tratamiento. Adicionalmente refuerza la importancia de la participación conjunta del equipo multidisciplinar oncológico, para la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con CPCNP localmente avanzado.

Presentación del caso

Hombre de 61 años con profesión trabajador social a quien en imágenes de seguimiento realizadas en julio de 2017 por tumor carcinoide gástrico tratado con gastrectomía parcial y pan-

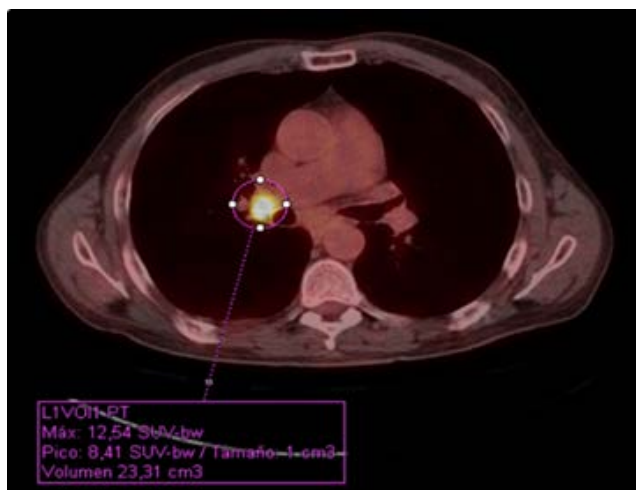
createctomía en el 2005, específicamente en una resonancia magnética de abdomen superior, se evidenció una masa parahiliar pulmonar derecha sospechosa. Presentaba antecedentes de cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio manejado con stent en arteria descendente anterior en el 2001; asintomático desde el punto de vista cardiovascular, en seguimiento por cardiología y en tratamiento con ácido acetilsalicílico, enalapril y atorvastatina. Adicionalmente, síndrome ansioso-depresivo e historia de fumador de un paquete de cigarrillos al día desde los 14 hasta los 61 años, con índice paquete año (IPA) de 47.

Fue valorado por neumología y se complementó el estudio con una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax el 28/07/2017 en la cual se evidenció una masa pulmonar hiliar inferior derecha que obliteraba el bronquio lobar inferior con un colapso del segmento 7, originando broncopatía distal (flecha roja). Longitud aproximada de 5 cm transversal x 2.4 cm anteroposterior; se extiende a la pared de aurícula izquierda a través de la vena pulmonar inferior (T4). Presentaba mínimo derrame pleural ipsilateral, que por su tamaño se decidió mantener en observación. Adicionalmente, en la tomografía con emisión de positrones (PET SCAN) del 14/08/2017, se evidenció una masa hiliar derecha con captación patológica (SUV máximo 20,4). Extensión de la captación hacia mediastino contactando con la aurícula izquierda. Adenopatía hiliar derecha de 14 mm con captación (SUV máximo 12,5) sospechosa. Adenopatías paratraqueales bajas derechas y subcarinal, sin captación patológica. Las imágenes basales de estadificación se presentan en la Figura 1.

Figura 1.
Imágenes basales de estadificación



A) TAC de tórax del 28/08/2017: masa pulmonar hiliar inferior derecha que oblitera el bronquio lobar inferior con un colapso del segmento 7, originando broncopatía distal (flecha roja). Longitud aproximada de 5 cm transversal x 2.4 cm anteroposterior; se extiende a la pared de aurícula izquierda a través de la vena pulmonar inferior (flecha verde).



B. PET SCAN del 14/08/2017: masa pulmonar hiliar inferior derecha que oblitera el bronquio lobar inferior, con un colapso del segmento 7 originando broncopatía distal. La masa, de aproximadamente 5 cm transversal x 2.4 cm AP, se extiende a la pared de aurícula izquierda a través de la vena pulmonar inferior, extendiendo su contenido a dicha cavidad.

Se realizó broncoscopia con toma de biopsias el 8/08/2017 en la que se documentó estenosis completa del bronquio del lóbulo inferior derecho, condicionada por compresión extrínseca neoplásica. El reporte de anatomía patológica confirmó carcinoma escamoso con inmunohistoquímica positiva para CK40 (citokeratina 40) y negativa para 1 TTF1 (Thyroid Transcription Factor 1). En la biopsia por aspiración (BAG) de adenopatía subcarinal se observó ausencia de celularidad neoplásica. Adicionalmente, se realizó estudio con punción por aspiración con aguja fina (PAAF) del ganglio linfático subcarinal, que también fue negativa para células tumorales malignas.

El paciente fue remitido a valoración por oncología médica, consulta en la cual se encontró al examen físico en muy buenas condiciones generales, sin síntomas respiratorios. Se decidió complementar los estudios con ecocardiograma transtorácico, y pruebas sanguíneas basales de función global orgánica, así como hemograma, electrolitos, pruebas de función respiratoria y serología para virus de hepatitis B, C y VIH. En el ecocardiograma realizado el 17 de agosto de 2017 se evidenció ausencia de derrame pericárdico, aquinesia apical y de la parte apical de segmentos anterior y septal inferior con buena contractibilidad de los demás segmentos y contractilidad global conservada con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) calculada de 55.6 %, aurícula izquierda levemente dilatada. Todas las pruebas bioquímicas, estudios serológicos virales y el hemograma fueron normales. La evaluación de la función respiratoria mostró adecuada reserva, presentando volumen espiratorio forzado en 1 segundo FEV1/ Capacidad vital forzada FVC: 79, FEV1: 85 %, FVC: 110 % y dilución de monóxido de carbono DLCO: 91 %.

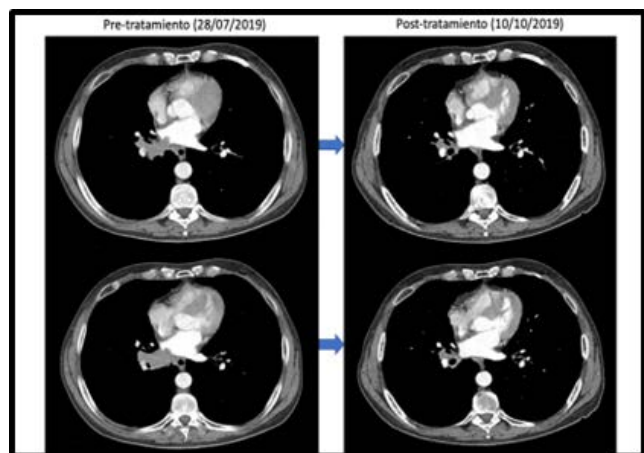
Se evaluó el caso en el comité semanal multidisciplinar de tumores torácicos y se consideró que el paciente presentaba un CPCNP tipo carcinoma escamoso T4cN1Mo (estadio IIIA-TNM 8ª

edición) potencialmente resecable, por lo cual se inició tratamiento neoadyuvante dentro del ensayo clínico NADIM con paclitaxel (200 mg/m²), carboplatino (área bajo la curva AUC 6; 6 mg/mL por minuto) más nivolumab (360 mg) el día 1 en ciclos de 21 días por 3 ciclos, antes de la resección quirúrgica.

El paciente recibió el primer ciclo el 30 de agosto de 2017 y completó el tercer ciclo el 09/10/2017, con adecuada tolerancia, sin toxicidad ni retrasos. En la TAC de tórax control del 10/10/2017 se evidenció respuesta parcial con disminución del 30 % en la suma de los diámetros de la lesión primaria, con un tamaño de la masa infrahiliar derecha con extensión a aurícula de 3 cm (previo 5 cm) y presencia de adenopatía hiliar derecha de 1.3 cm (previo 1.5 cm) (Figura 2).

Figura 2.

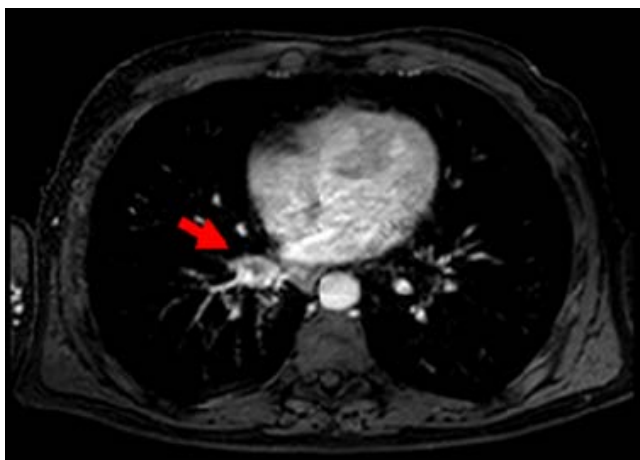
Seguimiento de respuesta en TAC de tórax post-tratamiento neoadyuvante



En el estudio de resonancia magnética cardíaca post neoadyuvancia del 31/10/2017 se observó que persistía en la región infrahiliar derecha una zona de contornos mal definidos no medible, que en el estudio angiográfico obliteraba la vena pulmonar inferior derecha. En las secuencias de función cardíaca, se evidenció que la pared de la aurícula izquierda tenía un movimiento libre sin signos infiltración tumoral (Figura 3).

Figura 3.

Resonancia magnética cardíaca posterior al tratamiento neoadyuvante



Resonancia magnética cardíaca del 10/10/2017: persiste en la región infrahiliar derecha una zona de contornos mal definidos no medible, que en el estudio angiográfico ocluye la vena pulmonar inferior derecha. En las secuencias de función cardíaca, se evidenció que la pared de la aurícula izquierda tenía un movimiento libre sin signos infiltración tumoral.

Con estos resultados se revisó nuevamente el caso en el comité semanal multidisciplinar de tumores torácicos y se decidió ofrecer tratamiento quirúrgico dada la buena respuesta al tratamiento sistémico.

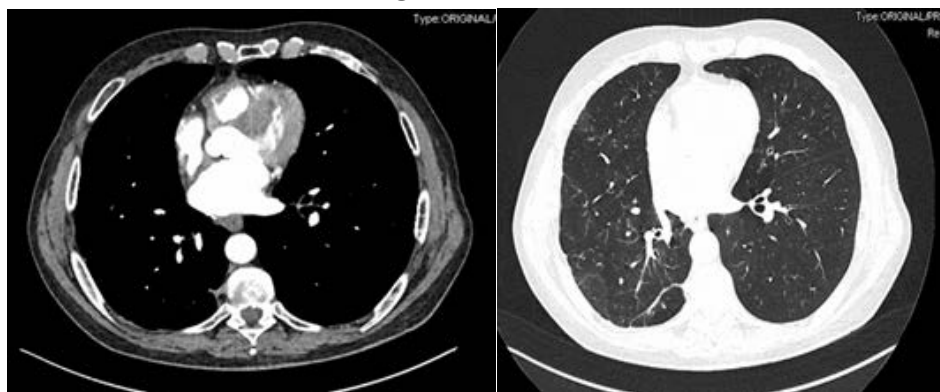
Se realizó al paciente lobectomía inferior derecha el 11/12/2017. En el reporte de anatomía

patológica se informó ausencia morfológica de neoplasia, extensa reacción linfoplasmocitaria peritumoral y fibrosis atribuibles al tratamiento de inducción. Margen quirúrgico bronquial libre de infiltración tumoral. Estadío TNM8: ypTo No.

El 8 de enero de 2018 fue valorado por oncología médica con TAC de tórax del 5/01/2018, que mostró alteraciones postquirúrgicas parenquimatosas en lóbulo medio y en región basal del lóbulo superior derecho junto a pequeñas colecciones pleurales basales sin lesiones neoplásicas. Se continuó el tratamiento dentro del estudio clínico NADIM con la fase adyuvante, que incluía nivolumab 240 mg C/2 semanas por cuatro meses, seguido de nivolumab 480 mg C/4 semanas por ocho meses. El paciente terminó este tratamiento el 10/12/2018 con adecuada tolerancia, sin toxicidad inmunorelacionada. En el TAC de tórax de fin de tratamiento en diciembre de 2018, sin evidencia de lesiones neoplásicas. Se inició seguimiento clínico y con imágenes en forma trimestral hasta cumplir dos años y luego semestral. Durante estos años el paciente ha permanecido clínicamente estable, asintomático, refiriendo que tiene una vida normal. Asistió al último control por oncología médica el 19 de febrero de 2024, con TAC de tórax del 14/02/2024 sin datos recidiva neoplásica (Figura 4). Se indicó nuevo control clínico, paraclínico y de imágenes en octubre de 2024.

Figura 4.

TAC de tórax a los 74 meses de seguimiento



TAC de tórax del 14/02/2024: sin hallazgos de recidiva neoplásica. Estabilidad de afectación bronquial/peribronquial de predominio en pulmón derecho concordante con bronquiolitis. Sin cambios significativos con el estudio previo.

Discusión

En Colombia, según los últimos datos de la cuenta de alto costo el cáncer de pulmón es el séptimo más frecuente. Se notificaron 1243 casos nuevos y 1412 muertes durante el año 2022. Esto significa que representa dos casos nuevos y tres fallecimientos por 100.000 habitantes. El 75 % de los casos se diagnostican en estado avanzado/estadio IV, seguido del estadio III (16 %) y existe marcada heterogeneidad en el acceso al sistema de salud, según el régimen de salud de los pacientes, siendo mayor la mortalidad, el diagnóstico de estadios avanzados y localmente avanzados y el tiempo para acceso al tratamiento en el régimen subsidiado.¹⁸ Ante estos datos, es altamente importante intervenir a los pacientes con CPCNP en estadios tempranos para poder ofrecer intervenciones con intención curativa e impacto en la supervivencia.

El estadio III del cáncer de pulmón de célula no pequeña CPCNP ha representado un reto terapéutico oncológico durante muchos años. Dada la heterogeneidad de la enfermedad y la dificultad para su clasificación, ha sido muy complejo unificar los criterios de su tratamiento y los resultados clínicos no han sido los mejores.

Históricamente el cáncer de pulmón en estadio III se ha definido como enfermedad locoregionalmente avanzada, debido a la extensión del tumor primario a estructuras extrapulmonares (T3 o T4) o a la afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos (N2 o N3), sin evidencia de metástasis a distancia (M0). La clasificación de la enfermedad TNM ha variado durante los últimos años. En la octava edición, siendo la última disponible, se introdujeron modificaciones que incluyen que entre los cánceres de pulmón en estadio III también se consideran los tumores de más de 5 cm de tamaño con afectación ganglionar hilar, intrapulmonar o peribronquial (T3N1) o tumores de más de 7 cm (T4), indepen-

dientemente de la afectación ganglionar. Adicionalmente, se desarrolló una nueva categoría, estadio IIIC, para aquellos con enfermedad T3/T4, N3, mientras que aquellos con estos tumores que tienen afectación mediastínica ipsilateral N2 se estadian actualmente como IIIB, a diferencia del estadio IIIA que se manejaba en la séptima edición.⁵

En comparación con la rápida evolución en el tratamiento del CPCNP metastásico, los avances en el tratamiento de la etapa inicial del CPCNP han sido más lentos y el estándar terapéutico durante las últimas dos décadas se había mantenido en la administración de 3 a 4 ciclos de un doblete de quimioterapia basada en platino pre o postquirúrgicamente, según el estadio tumoral.⁸

En el pasado, los estudios de quimioterapia citotóxica neoadyuvante no tuvieron suficiente poder estadístico, ya que se cerraron cuando los estudios con quimioterapia adyuvante demostraron más rápidamente una ventaja de supervivencia. Sin embargo, durante los últimos años, dado el éxito de un enfoque terapéutico basado en biomarcadores en los casos de CPCNP avanzado y reconociendo la necesidad de mejorar los resultados de supervivencia de la enfermedad en etapa temprana, se han generado nuevas estrategias de abordaje para la enfermedad en estado inicial, que incluyen la adición de la inmunoterapia al esquema convencional de quimioterapia basada en platinos.^{7,9-17}

Se han desarrollado varios ensayos fase II de tratamiento neoadyuvante con agentes inhibidores del punto de chequeo inmunológico anti PDL1 como agente único o en combinación con agentes anti CTLA4. Estos han demostrado que el tratamiento no causa demoras para el desarrollo de la cirugía y respuesta patológica completa (PCR) hasta en 16 % de los casos con agente único y 29 % con doblete de inmunoterapia. La combinación de inmunoterapia con tres

ciclos de nivolumab y una dosis única de ipilimumab en el ensayo NEOSTAR, mostró un aumento de la respuesta patológica mayor MPR y PCR, en comparación con nivolumab monoagente (38 % frente a 24 % y 29 % vs. 9 %, respectivamente). Sin embargo, también se documentó mayor toxicidad, reportando más de 33 % de efectos adversos inmunorelacionados grado 3.¹⁰

Varias combinaciones de ICI con quimioterapia han sido exploradas para mejorar los resultados del tratamiento neoadyuvante, sobre la base de la justificación biológica de que la lisis tumoral inducida por la quimioterapia, mejora la liberación de antígeno tumoral y la respuesta inmune, y por consiguiente aumenta el beneficio de la respuesta tumoral, independientemente de la expresión del PD-L1.^{19,20}

El estudio NADIM, un ensayo de fase II de un solo brazo, exploró el uso de tres ciclos de nivolumab más carboplatino y paclitaxel, seguido de resección quirúrgica y un año de nivolumab adyuvante. De los pacientes con CPCNP en estadio IIIA, 54 % tenía enfermedad múltiple N2. Cuarenta y uno (89 %) de 46 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, todos con resección Ro y en ningún caso se observó progresión de la enfermedad durante el tratamiento. El 83 % de los pacientes sometidos a cirugía lograron MPR, y el 63 % PCR. En particular, las respuestas patológicas excedieron las tasas de respuestas radiológicas según criterios RECIST 1.1. La supervivencia libre de progresión (PFS) a los 24 meses, como desenlace principal del estudio, fue del 77.1 % (IC del 95 %, 59.9 a 87.7). Este estudio también ha permitido replantear criterios de resecabilidad tales como la presencia de afectación de los ganglios mediastínicos en más de una estación, gracias a la buena respuesta tumoral con el tratamiento neoadyuvante que ha aumentado las tasas de resecabilidad.¹³ Entre los datos de seguimiento de este estudio con una mediana de 26.1 meses, se reportó una

tasa de supervivencia libre de progresión del 66.6 % con nivolumab más quimioterapia frente a 42.3 % con quimioterapia ([CRI]= 0.48; $p=0.025$).²¹ La adición de nivolumab neoadyuvante a la quimioterapia también mejoró significativamente la tasa de supervivencia global frente a la quimioterapia tanto a los doce meses (98.2 % frente a 82.1 %; $p=0.007$) como a los 24 meses (84.7 % frente a 63.4 %; $p=0.014$). La tasa de supervivencia global a tres años se ha reportado como del 81.9 % en la población por intención de tratamiento ITT y 91.0 % en la población por protocolo PPP.^{22,23}

Derivado de la evidencia disponible en estudios fase II, se desarrolló el ensayo aleatorizado abierto de fase 3 CheckMate 816 para definir el impacto de la combinación de inmunoterapia más quimioterapia, en el manejo del CPCNP operable. Los objetivos primarios fueron la respuesta patológica completa (PCR) y supervivencia libre de eventos (EFS). La supervivencia global fue un objetivo secundario. Se evaluó la seguridad en todos los pacientes tratados. Se incluyeron 358 pacientes desde estadio IB (tumor mayor o igual a 4 cm) hasta IIIA, sin mutación de EGFR o de ALK. Los individuos fueron asignados aleatoriamente para recibir nivolumab más quimioterapia con doblete de platino basada en histología vs. solo quimioterapia, durante tres ciclos, seguidos por cirugía. Se observó que la quimioinmunoterapia aumentó el porcentaje de pacientes que se sometieron a cirugía definitiva desde 75 % a 83 %, así como también mejoró la tasa de PCR del 2 % al 24 % ($p<0.0001$) y la MPR (37 % frente a 9 %, independientemente del estadio clínico, niveles de PD-L1 o carga tumoral mutacional (TMB). La mediana de supervivencia libre de eventos EFS fue de 31.6 vs. 20.8 meses, con un HR de 0.63 (IC del 95 %, 0.43 a 0.91; $p=0.005$) a favor del brazo experimental. Para la supervivencia global (OS) los resultados fueron inmaduros en el primer análisis intermedio (OS media no alcanzada en ambos grupos

de tratamiento.^{14,15} Recientemente después de completar tres años de seguimiento, los análisis exploratorios mostraron que las tasas de EFS fueron superiores con nivolumab más quimioterapia frente a quimioterapia, tanto entre los pacientes tratados con cirugía mínimamente invasiva (67 % frente a 53 %) como entre los que recibieron toracotomía o cirugía de conversión (61 % frente a 51 %). Las mejoras en la tasa de EFS a tres años con nivolumab más quimioterapia frente a quimioterapia, no dependieron de la extensión de la resección (con tasas del 64 % frente al 49 % para lobectomía y del 67 % frente al 48 % para neumonectomía) y fueron evidentes en pacientes con resección completa (Ro) (con tasas del 64 % frente al 51 %). Entre los pacientes sometidos a cirugía, las tasas de recurrencia fueron del 28 % en los que recibieron nivolumab más quimioterapia y del 42 % en los que recibieron quimioterapia sola. Estos resultados se han considerado de alta relevancia por asumir que la EFS es un subrogado de la supervivencia global.²⁴

Las reacciones adversas más comunes reportadas (incidencia ≥ 20 %) con el tratamiento de quimioterapia más inmunoterapia en el CheckMate 816 fueron náuseas, estreñimiento, fatiga, disminución del apetito y erupción cutánea. La adición de nivolumab a la quimioterapia no resultó en retrasos o cancelaciones más frecuentes de la cirugía. La duración media de las estancias hospitalarias después de la cirugía definitiva y las tasas de reacciones adversas identificadas como complicaciones quirúrgicas fueron similares para los pacientes de ambos brazos del ensayo.^{14,15}

Por estos resultados, la combinación de doblete de quimioterapia basada en platino y nivolumab fue aprobada en marzo de 2022 por la FDA para el tratamiento neoadyuvante de los pacientes con CPCNP resecable en marzo de 2022.¹⁶ Igualmente ha sido recomendada en guías inter-

nacionales como las del National Institute for Health and Care Excellence NICE en marzo de 2023.¹⁷ Durante el último año también se han obtenido resultados de otros ensayos clínicos evaluando la IQT neoadyuvante y perioperatoria como el KEYNOTE 671, el AEGEAN y el NEOTORHC, utilizando agentes como durvalumab, pembrolizumab y toripalimab respectivamente, que han replicado el beneficio en supervivencia de este esquema de tratamiento.²⁵⁻²⁷

Dados estos nuevos datos el pembrolizumab también recibió aprobación de la FDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con dupleta de quimioterapia y adyuvante como monoagente, para los pacientes con CPCNP (tumores mayores o igual a 4 cm o con ganglios positivos) en octubre de 2023.²⁸

El paciente del caso expuesto representa un ejemplo de los beneficios del tratamiento con quimioterapia más inmunoterapia en el contexto neoadyuvante reportados en los recientes ensayos clínicos. De la misma forma, argumenta la utilidad de la revisión de los casos de los pacientes en forma recurrente en un comité multidisciplinar de tumores torácicos para la toma de decisiones. Si el caso de este paciente no hubiera sido discutido recurrentemente en el equipo multidisciplinar, hubiera podido ser desestimado del tratamiento quirúrgico por el compromiso T4 de la masa primaria que presentaba. Esto resalta la importancia de promover este tipo de abordaje para los pacientes con CPCNP localmente avanzado, donde los criterios de reseca-bilidad e intervención han sido históricamente heterogéneos y con la información obtenida últimamente en los ensayos clínicos recientes pueden ser replanteados. Adicionalmente el paciente del caso ha presentado una larga supervivencia sin efectos secundarios inmuno relacionados agudos ni tardíos, lo cual también apoya la seguridad de la administración de la inmunoterapia en este escenario.

Conclusión

La posibilidad de ofrecer la combinación de inmunoterapia con inhibidores del punto de chequeo inmunológico más doblete de quimioterapia basada en platino es una nueva opción de tratamiento neoadyuvante para los pacientes con CPCNP. Esta aproximación terapéutica presenta un perfil de seguridad predecible y manejable que no genera retrasos en el tratamiento quirúrgico y presenta un impacto positivo en la supervivencia global y por esto ha planteado el cambio en el estándar del tratamiento de los pacientes con estadio localmente avanzado del CPCNP.

La adecuada selección de los pacientes candidatos a este tratamiento debe realizarse en una valoración multidisciplinaria que incluya a los especialistas en oncología clínica, radioterapia oncológica y cirugía de tórax, teniendo en cuenta las características del paciente, que incluyen su función respiratoria, el estado funcional, los antecedentes médicos, las terapias concomitantes, las comorbilidades y la posibilidad de cumplimiento con el seguimiento y cuidado de los eventos adversos.

Aspectos éticos

Se obtuvo consentimiento informado del paciente de acuerdo a los requerimientos del comité de ética en investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro, para autorizar la publicación de este reporte de caso.

Fuente de financiación

Recursos propios de los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no hay relaciones de

interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la búsqueda, redacción y realización, así como en las correcciones del artículo.

Biografía de autores

Aylen Vanessa Ospina Serrano MD, Especialista en Medicina Interna y Oncología Clínica. Doctorando en Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. Investigadora Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Servicio Oncología médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Virginia Calvo De Juan MD PhD. Especialista en Oncología Médica. Facultativo Especialista Adjunto de Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. Profesora Asociada de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Coinvestigadora estudio NADIM.

Mariano Provencio-Pulla MD PhD. Especialista en Oncología Médica. Jefe de Servicio Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. Director Científico del Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Investigador principal estudio NADIM.

Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Can-

- cer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2021 May 4; 71(3):209–49. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2021 Jan 12; 71(1):7–33. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
3. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. (2020). The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. [Internet]. *The New England journal of medicine*, 383(7):640–649. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>
4. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. [Internet]. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011 Feb; 6(2):244–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
5. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al (Eds), Springer, Chicago 2017
6. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario, & American Society of Clinical Oncology. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non-small-cell lung cancer guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Internet]. 2007 25(34), 5506–5518. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.1226>
7. NCCN Guidelines Version 2.2024 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
8. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Internet]. 2008 26(21), 3552–3559. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9030>
9. Saw SPL, Ong BH, Chua KLM, Takano A, Tan DSW. Revisiting neoadjuvant therapy in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2021 Nov; 22(11):e501–16. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00383-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00383-1)
10. Cascone T, Hamdi H, Zhang F, Poteete A, Li L, Hudgens CW, et al. Abstract 1719: Superior efficacy of neoadjuvant compared to adjuvant immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2018 Jul 1; 78(13_Supplement):1719–1719.
11. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. [Internet]. *New England Journal of Medicine*. 2022 May 26; 386(21):1973–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
12. Liu J, Blake SJ, Yong MCR, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. [Internet]. *Cancer Discov*. 2016 Dec 1; 6(12):1382–99. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0577>
13. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicenter single-arm, phase 2 trial. [Internet]. *Lancet Oncol*. 2020; 21:1413–1422. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30453-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30453-8)
14. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Nivolumab (NIVO) 1 platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment

- (tx) for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial. [Internet]. *Cancer Res.* 2021; 81(13 Suppl):CT003 (suppl; abstr CT003). Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT003>
15. Spicer J, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) 1 platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). [Internet]. *J Clin Oncol.* 2021; 39:15s (suppl; abstr 8503). Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8503
 16. FDA approves neoadjuvant nivolumab and platinum-doublet chemotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-nivolumab-and-platinum-doublet-chemotherapy-early-stage-non-small-cell-lung>.
 17. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance Published: 22 March 2023. NICE National Institute for Health and Care Excellence Guidance. [Internet]. (Cited April 30, 2023). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta876.
 18. Libro Cuenta Alto Costo Colombia 2022. Situación del cáncer. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2022/>
 19. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* [Internet]. 2018 May 24; 378(21):1976–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1716078>
 20. Reuss JE, Anagnostou V, Cottrell TR, Smith KN, Verde F, Zahurak M, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab in resectable non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* [Internet]. 2020 Sep 13; 8(2):e001282. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001282>
 21. Provencio M, Serna R, Nadal E, et al: Progression free survival and overall survival in NADIM II study. 2022 World Conference on Lung Cancer. [Internet]. Abstract PL03.12. Presented August 8, 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.014>
 22. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* [Internet]. 2022 40(25), 2924–2933. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02660>
 23. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* [Internet]. 2023 Aug 10; 389(6):504-513. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2215530>
 24. Girard N, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. *European Lung Cancer Congress 2023*, Abstract 840
 25. Heymach JV., Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Abstract CT005: AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res.* [Internet]. 2023 May 29; 83(8_Supplement):CT005–CT005. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-CT005>
 26. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.*

Utilidad diagnóstica y pronóstica de la clasificación molecular en gliomas de alto grado

Molecular classification's diagnostic and prognostic utility in high-grade gliomas.

» León Darío Ortiz Gómez MD. MSc. PhD.^{1,2}

» Sara Vélez Gómez.²

» Juliana María Martínez Garro MSc.³

» Ronald Guillermo Peláez Sánchez MSc. PhD.³



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

² Grupo de Investigación en Ciencias de la Vida y la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia.

³ Grupo de Investigación Biología CES, Facultad de Ciencias y Biotecnología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Recibido el 2 de noviembre de 2023; aceptado el 9 de enero de 2024

<https://doi.org/10.51643/22562915.677>

Resumen

De acuerdo con la 5ª edición (2021) de la Clasificación de los Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud, para categorizar de manera adecuada estas neoplasias, es necesario evaluar tanto las características histológicas como las moleculares. **Casos clínicos:** se implementó un estudio descriptivo para una serie de cuatro casos con diagnóstico histológico de glioma de alto grado, en quienes se realizó secuenciación de próxima generación, lo que llevó a una comparación entre las metodologías, y a resaltar la importancia del uso de la biología molecular para la clasificación de estas neoplasias. Se generó una modificación en la clasificación taxonómica inicial realizada por histopatología, dando como resultado un cambio no solo en el diagnóstico sino también en el pronóstico. **Conclusión:** la nueva clasificación molecular de los gliomas de alto grado precisa el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: neoplasias del sistema nervioso central; histología; patología; molecular; análisis mutacional de ADN.

* **Autor para correspondencia:** León Ortiz. Médico Neurólogo-Oncólogo, Magíster en Epidemiología, Magíster en Bioética, PhD Ciencias de la Salud, Farmacogenómica. Grupo de Investigación en Ciencias de la Vida y la Salud, Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia. Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: leonortizgomez@gmail.com

<https://doi.org/10.51643/22562915.677>

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

According to the 5th edition (2021) of the World Health Organization Classification of Primary Tumors of the Central Nervous System, to adequately categorize these neoplasms, it is necessary to evaluate both histological and molecular characteristics. **Clinical cases:** a descriptive study was implemented for a series of 4 cases with histological diagnosis of high-grade glioma, in whom next-generation sequencing was performed, which led to a comparison between methodologies and highlighting the importance of the use of biology molecular basis for the classification of these neoplasms. A modification was generated in the initial taxonomic classification carried out by histopathology, resulting in a change not only in the diagnosis but also in the prognosis. **Conclusion:** the new molecular classification of high-grade gliomas specifies the diagnosis and prognosis of patients.

Keywords: central nervous system neoplasms; histology; pathology; molecular; DNA mutational analysis.

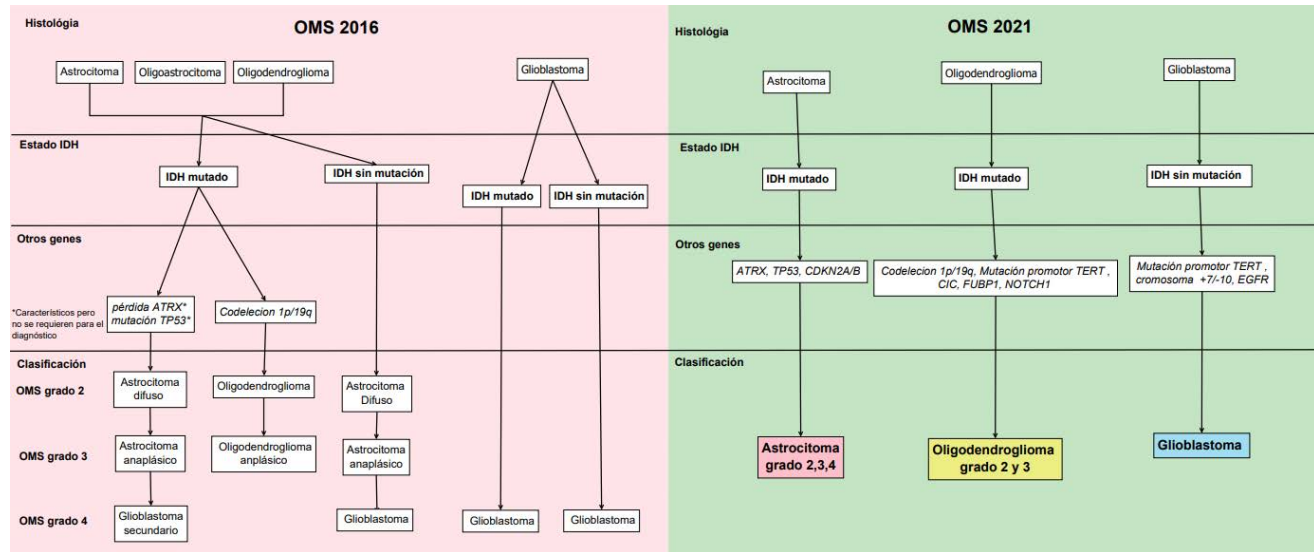
Introducción

Los gliomas son las neoplasias intraaxiales más comunes y representan alrededor del 25 % de todos los tumores primarios¹ y el 77 % de todos los tumores primarios malignos del sistema nervioso central (SNC).² La incidencia de cáncer de cerebro y SNC en Colombia osciló entre 3.5-4.2/100.000 habitantes, según datos obtenidos entre los años 2003-2016. Mientras que la mortalidad osciló entre 2.1-2.5/100.000 habitantes, entre los años 1997-2020 (<https://infocancer.co/>).³ Se han descrito diferentes factores para evaluar la supervivencia de los pacientes con gliomas, entre ellos la edad, el estado funcional, el tamaño tumoral, el grado de resección y el tipo celular, entre otros.⁴

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2016 marcó un hito en la caracterización de los gliomas, ya que indicó la necesidad de involucrar el perfil genético para obtener una correcta identificación del tumor. La quinta edición de la clasificación del 2021 propuesta por la OMS, reafirmó la importancia de la biología molecular con la incorporación de nuevos genes y alteraciones epigenéticas en el diagnóstico de los tumores primarios del SNC, e introduce algoritmos que facilitan el diagnóstico, agregando nuevas clasificaciones, pero también excluyendo algunos estilos taxonómicos, como los oligoastrocitomas (Figura 1).⁵

Figura 1.

Paralelo entre la clasificación de la OMS 2016 y 2021, a) algoritmo de clasificación de la OMS para el año 2016 tomado y modificado de Louis y cols., 2016;6 b) algoritmo de clasificación de la OMS para el año 2021 tomado y modificado de Louis y cols., 20217.



La nueva metodología propuesta en 2021 incorpora la búsqueda de un grupo de marcadores genéticos a través de técnicas como la secuenciación de nueva generación (NGS), para identificar taxonómicamente y subclasificar cada uno de los grupos histológicos que pertenecen a los gliomas difusos del adulto, como las mutaciones del promotor de TERT y del gen EGFR; la trisomía del cromosoma 7 y la monosomía del 10 para los glioblastomas (GB); las mutaciones de IDH1/2, ATRX, TP53 y CDKN2A/B para astrocitomas que ahora se denominan astrocitomas mutados para IDH y sin codeleción 1p/19q y que va del grado 2 al 4. La mutación del promotor de TERT y mutaciones en los genes CIC, FUBP1 y NOTCH1 para oligodendrogliomas ahora denominados oligodendroglioma mutado para IDH, con codeleción 1p/19q, que puede ser grado 2 y 3. Según esta nueva clasificación se podrían reordenar como gliomas de alto grado el GB sin mutación de IDH, el astrocitoma grado 3 y 4 mutado para IDH, sin codeleción 1p/19q y el oligodendroglioma grado 3 mutado para IDH y con codeleción 1p/19q.⁷ Teniendo en cuenta las modificaciones propuestas en la nueva classifica-

ción de la OMS, se plantea la posibilidad de que existan diferencias entre el diagnóstico previo basado en hematoxilina-eosina, inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación fluorescente in situ (FISH) para codeleción 1p/19q y el diagnóstico apoyado en el análisis genómico.

Presentación de casos

De la historia clínica se extrajeron los datos sociodemográficos y los datos clínicos de los pacientes (Tabla 1). El seguimiento a la cohorte se realizó en un periodo de dos años; se utilizaron los bloques de parafina de 31 pacientes para realizar la extracción de ADN, la secuenciación y el perfilamiento genético a través de FoundationOne®CDx (F1CDx).⁸ Se dispuso de los resultados entregados por esta plataforma para cada paciente, así como se utilizó el algoritmo de diagnóstico propuesto por la quinta edición de la clasificación de la OMS del 2021, lo que generó una reclasificación molecular de cada tumor (Tabla 1). Solo 4 de los 31 pacientes se reclasificaron.

Tabla 1.

Comparación entre el diagnóstico inicial y el diagnóstico molecular usando F1CDx

Diagnóstico inicial				Diagnóstico después del perfilamiento génico		Sobrevida		
	Edad (años)/ Sexo	Clasificación OMS 2016	Codeleción 1p/19q (FISH)	Mutaciones relacionadas a la enfermedad	Clasificación OMS 2021	primera recaída (meses)	segunda recaída (meses)	sobrevida global (meses)
1	60 / M	Oligoastrocitoma anaplásico	-	-IDH1 R132H CDH1 R335* -TP53 R175H	A ^{mut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4}	10.1	13.3	45
2	49 / F	Glioblastoma	-	-IDH1 R132H -TP53 Y236C	A ^{mut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4}	23.1	26.6	34
3	49 / M	Glioblastoma	-	-DH1 R132H -ATRX E453fs*15 -KEL R428C -TP53 V157F	A ^{mut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4}	18.4	28.8	vivo
4	51 / F	Astrocitoma Anaplásico	1p/19q+	-IDH1 R132H -SOX2 amplificación equivocada -CIC W269 -TERT promotor -146C>T	O ^{mut-IDH, codel-1p/19q, G3}	52.6	64.4	vivo

Caso 1

60 años, masculino, cuadro de dos meses de evolución reciente de cefaleas que aumentaban con la valsava y con obscuraciones visuales, evidenciándose papilitis y hemianopsia homónima derecha. En la resonancia magnética (RM) cerebral se evidenció una lesión ocupante de espacio (LOE) occipital izquierda; se llevó a cirugía con una resección aproximada del 70 %. La patología reportó un oligoastrocitoma anaplásico, con mutación para IDH1 por inmunohistoquími-

ca (IHQ) y metilación del promotor MGMT por PCR. No se buscó codeleción 1p/19q. A las tres semanas se inició y recibió radioterapia (RT) hasta 60 Gys con temozolomida (TMZ) adyuvante por cinco ciclos. Se documentó deterioro clínico y progresión imagenológica a los 10.1 meses y se inició TMZ a dosis metronómicas, con bevacizumab; tuvo una nueva progresión a los 13.3 meses y falleció a los 45 meses de la cirugía inicial. Basados en F-1 CDx se reclasificó como Amut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4.

Caso 2

49 años, femenina, cuadro de cefaleas que aumentaban con la valsalva; con cambios afectivo-comportamentales. Se documentó un minimental de 20/35 y déficit motor y sensitivo izquierdos. En RM cerebral se evidenció una LOE frontoparietal derecha. Se llevó a cirugía lográndose una resección aproximada del 80 %. La patología reportó un GB secundario IDH mutado por IHQ con metilación del promotor MGMT por PCR y no se hizo FISH buscando codeleción 1p/19q. A las cuatro semanas recibió RT 60 Gys con TMZ concomitante, seguido de doce ciclos de TMZ adyuvante. La primera recaída fue a los 23.1 meses. Se inició temozolomida metronómica con bevacizumab, de la cual recibe dos ciclos, y tuvo una nueva progresión a los 26.6 meses. Falleció a los 34 meses de la cirugía inicial. Basados en F-1 CDx se reclasificó como Amut-IDH, G3-4.

Caso 3

49 años, masculino, presentó una crisis de inicio focal con conciencia preservada de tipo motor con patrón jacksoniano derecho y disfasia. Al EF con un minimental de 30/35 y déficit motor y sensitivo derechos. En la RM cerebral se evidenció una LOE parietal izquierda. Se llevó a cirugía lográndose una resección aproximada del 20 %. La patología reportó un GB. A las cuatro semanas inició RT 60 Gys con TMZ concomitante, seguido de seis ciclos de TMZ adyuvante. La primera recaída fue a los 18.4 meses. Se inició temozolomida metronómica de la cual recibió seis ciclos y la segunda recaída fue a los 28.8 meses. Estaba con vida a los 24 meses de la cirugía inicial. Basados en F-1 CDx se reclasificó como Amut-IDH, no codel-1p/19q, G3-4.

Caso 4

51 años, femenina, consultó por cefaleas y crisis de inicio desconocido de tipo motor tónico-clónica. Al EF con un minimental de 30/35. En la RM cerebral se evidenció una LOE temporal derecha. Se llevó a cirugía lográndose una resección aproximada del 60 %. La patología reportó un astrocitoma anaplásico, IDH mutado por IHQ, con codeleción 1p/19q por FISH. No se hizo PCR buscando metilación del promotor de la MGMT. A las cinco semanas inició quimiorradiación recibiendo RT 60 Gys con TMZ concomitante, seguido de ocho ciclos de TMZ adyuvante. La primera recaída fue a los 52.6 meses y se inició temozolomida metronómica, de la cual recibió diez ciclos concomitantes con bevacizumab. La segunda recaída fue a los 64.4 meses y continuaba con vida a los 24 meses de la cirugía inicial. Basados en F-1 CDx se reclasificó como Omut-IDH, codel-1p/19q, G3.

Discusión

La quinta edición de la clasificación de tumores del SNC de la OMS, publicada en el 2021, introduce cambios que promueven el uso del diagnóstico molecular como herramienta complementaria para la clasificación taxonómica. Los cambios en el diagnóstico de los pacientes con gliomas de alto grado, de la 4ª edición de la OMS del 2016 a la 5ª edición del 2021, tienen implicaciones pronósticas. Ejemplo de ello son: en el caso 1 con un oligoastrocitoma, término ya no utilizado debido a que la nueva clasificación de los tumores de SNC, 5ª edición 2021, no consideraba los tumores mixtos compuestos por astrocitos y oligodendrocitos. En este caso es evidente que era un tumor derivado solo de los astrocitos (astrocitoma), como se comprobó al efectuar el perfilamiento genómico. Ello explica por qué el desenlace se aproxima más a los observados en los astrocitomas que en los oligodendrogliomas, ya que este paciente tuvo una primera recaída a los 10.1 meses posterior a la cirugía inicial y después de recibir dosis metronómica de TMZ tuvo una segunda recaída a los 13.3 meses y una sobrevida global de 45 meses.

El caso 2 tenía un diagnóstico histológico de GB, pero posterior al perfilamiento genético y al aplicar el algoritmo de clasificación de la OMS 2021, se reclasificó como astrocitoma grado 4, el cual es considerado como un tumor menos severo comparado con los GB. Este paciente tuvo la primera recaída a los 23.1 meses y la segunda a los 26.6 meses, con un tiempo de sobrevida global de 34 meses, el cual es un desenlace más largo de lo esperado para un GB.

El tercer caso fue clasificado inicialmente como un GB, pero posterior al perfilamiento genético se reclasificó como un astrocitoma grado 4, con una primera recaída a los 18.4 meses y una segunda a los 28.8 meses, estando con vida a los 24 meses de la cirugía inicial, lo que indica que no tenía un tumor tan severo como son los GB.

El caso 4 tenía un diagnóstico inicial de un astrocitoma, pero después de realizar el perfilamiento molecular fue reclasificado como un oligodendroglioma, mutado para IDH y con codeleción 1p/19q, el cual cuenta con expectativas de vida más largas que los astrocitomas. No se modificó el tratamiento para ninguno de los casos.

La incorporación de la biología molecular al diagnóstico histológico de los gliomas de alto grado brinda ventajas a los pacientes y crea nuevas áreas como la histogenética. Esta combina la histopatología y el diagnóstico molecular con el objetivo de generar resultados más precisos, como los obtenidos con la nueva versión de la clasificación de los tumores del SNC.⁹ Teniendo en cuenta el nuevo algoritmo propuesto por la OMS, en este estudio el mayor cambio alcanzado fue en aquellos pacientes que previamente tenían un diagnóstico histológico de GB y fueron reclasificados como astrocitoma mutado para IDH, sin codeleción 1p/19q, lo que era de esperarse, ya que los GB no pueden tener el gen IDH1/2 mutado como lo indica la nueva guía.² Las implicaciones de una nueva reclasificación para el paciente son de gran importancia, ya

que dependiendo del tipo histológico del tumor se pueden generar variaciones en desenlaces de sobrevida.

En su reciente publicación, Merenzon y cols. afirman que las mutaciones en los genes ATRX/p53 y la codeleción 1p/19q son eventos moleculares mutuamente excluyentes, como fue evidenciado en uno de los pacientes, en los que su diagnóstico cambió a astrocitoma y que carecen de la codeleción, lo que hace que cada una de las variaciones genéticas se convierta en una parte fundamental para la identificación de oligodendrogliomas y astrocitomas.¹⁰

Para la correcta clasificación de un oligodendroglioma, es necesario identificar la codeleción 1p/19q y mutaciones en TERT, CIC y NOTCH1.¹¹ Desde la introducción de las técnicas de secuenciación como complemento al FISH, es posible identificar con mayor certeza la codeleción 1p/19q, lo que permite tener mayores argumentos pronósticos y seleccionar un tratamiento adecuado.¹² La variante 1p/19q que se encuentra en la mayoría de los oligodendrogliomas permite clasificar este tumor y, es de resaltar, que la pérdida parcial de los cromosomas 1 y 19 tiene un impacto sobre la sobrevida global.¹³

La nueva clasificación de la OMS supone una confirmación importante sobre la necesidad inherente de implementar la biología molecular en el diagnóstico de este tipo de neoplasias, dado que ayuda a minimizar las ambigüedades de la histopatología contribuyendo a tener un diagnóstico correcto para el paciente, lo que se ve reflejado en el pronóstico y tratamiento. En Colombia estas pruebas están aprobadas por el Plan de Beneficios en Salud (PBS), incentivando a que el número de laboratorios crezcan en capacidad técnico-científica para brindar un diagnóstico oportuno y acertado de la mano de la nueva clasificación, lo que conlleva a mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.

Conclusión

La última clasificación de la OMS del año 2021 ha generado un aporte en el diagnóstico taxonómico y clínico de los gliomas de alto grado, lo que se ve reflejado en un diagnóstico y pronóstico más preciso.

Aspectos éticos

Los datos demográficos y clínicos presentados en este artículo se obtuvieron bajo consentimiento informado, el cual se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de ética de la Universidad CES (sesión 122 del 5 de agosto de 2018) y el Instituto del Cáncer de las Américas-Clínica AUNA.

Fuente de Financiación

Estudio financiado por el Instituto de Cancerología de la Clínica las Américas-AUNA.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la escritura del manuscrito o la revisión crítica de su contenido intelectual. Adicionalmente León Darío Ortiz colaboró con la concepción del estudio, Sara Vélez con la interpretación de los resultados y Ronald Peláez con la adquisición e interpretación de los resultados.

Referencias

1. Low JT, Ostrom QT, Cioffi G, Neff C, Waite KA, Kruchko C, et al. Primary brain and other central nervous system tumors in the United States (2014-2018): A summary of the CBTRUS statistical report for clinicians [Internet]. *Neuro-Oncol Pract.* 2022;9(3):165-82. Disponible en <https://doi.org/10.1093/neuonc/noz150>
2. Palacios Paredes LF, Silva C, García Matamoros EK. Gliomas de Alto Grado del Adulto: Biología Molecular (Parte I): Revisión Narrativa [Internet]. *Oncol Ecuad.* 2020;30(3):249-79. Disponible en <https://doi.org/10.33821/494>
3. Gómez Vega JC, Ocampo Navia MI, De Vries E, Feo Lee O. Sobrevida de los tumores cerebrales primarios en Colombia [Internet]. *Univ Médica.* 2020;61(3). Disponible en: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/27985>
4. Valera-Melé M, Mateo Sierra O, Sola Vendrell E, Guzmán de Villoria L. JA, Carvajal Díaz L, Gil de Sagredo del Corral ÓL, et al. Evaluación del impacto del cambio diagnóstico de los gliomas aplicando la nueva clasificación de la OMS de 2016 sobre una serie de casos [Internet]. *Neurocirugía.* 2019;30(1):19-27. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.neucie.2018.09.003>
5. Komori T. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System [Internet]. *Lab Invest.* 2022;102(2):126-33. Disponible en <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00667-6>.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [Internet]. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;131(6):803-20. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.

7. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [Internet]. *Neuro-Oncol.* 2021;23(8):1231-51. Disponible en <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
8. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, Smith DL, Pattani V, Maxwell K, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne®CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. Voutsden G, editor [Internet]. *PLOS ONE.* 2022;17(3): e0264138. Disponible en <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264138>.
9. WHO, editor. Central nervous system tumours. 5th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021. 568 p. (World Health Organization Classification of tumours) ISBN-13978-92-832-4508-7.
10. Merenzon MA, Gómez Escalante JI, Prost D, Seoane E, Mazzón A, Rojas Bilbao É. Algoritmo para el diagnóstico integrado de los gliomas 2021. Nuestra experiencia [Internet]. *Medicina (B Aires).* 2022;82(3):370-375. PMID: 35639057.
11. Sharaf R, Pavlick DC, Frampton GM, Cooper M, Jenkins J, Danziger N, et al. FoundationOne CDx testing accurately determines whole arm 1p19q codeletion status in gliomas [Internet]. *Neuro-Oncol Adv.* 2021;3(1):vdab017. Disponible en <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab017>.
12. Omuro A. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review [Internet]. *JAMA.* 2013;310(17):1842. Disponible en <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>.
13. Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas: Impact of the World Health Organization 2021 update [Internet]. *Brain Pathol.* 2022;32(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bpa.13062>
14. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Nivolumab (NIVO) 1 platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo as neoadjuvant treatment (tx) for resectable (IB-IIIA) non-small cell lung cancer (NSCLC) in the phase 3 CheckMate 816 trial. [Internet]. *Cancer Res.* 2021; 81(13 Suppl):CT003 (suppl; abstr CT003). Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-CT003>
15. Spicer J, et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) 1 platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). [Internet]. *J Clin Oncol.* 2021; 39:15s (suppl; abstr 8503). Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8503
16. FDA approves neoadjuvant nivolumab and platinum-doublet chemotherapy for early-stage non-small cell lung cancer. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-nivolumab-and-platinum-doublet-chemotherapy-early-stage-non-small-cell-lung>.
17. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable non-small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance Published: 22 March 2023. NICE National Institute for Health and Care Excellence Guidance. [Internet]. (Cited April 30, 2023). Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta876.
18. Libro Cuenta Alto Costo Colombia 2022. Situación del cáncer. [Internet]. 2022. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2022/>
19. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer.

- New England Journal of Medicine. [Internet]. 2018 May 24; 378(21):1976–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1716078>
20. Reuss JE, Anagnostou V, Cottrell TR, Smith KN, Verde F, Zahurak M, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab in resectable non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer*. [Internet]. 2020 Sep 13; 8(2):e001282. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001282>
 21. Provencio M, Serna R, Nadal E, et al: Progression free survival and overall survival in NADIM II study. 2022 World Conference on Lung Cancer. [Internet]. Abstract PL03.12. Presented August 8, 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.014>
 22. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. [Internet]. 2022 40(25), 2924–2933. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02660>
 23. Provencio M, Nadal E, González-Larriba JL, Martínez-Martí A, Bernabé R, Bosch-Barrera J, et al. Perioperative Nivolumab and Chemotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. [Internet]. 2023 Aug 10; 389(6):504-513. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2215530>
 24. Girard N, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) + platinum-doublet chemotherapy (C) for resectable NSCLC: 3-y update from CheckMate 816. European Lung Cancer Congress 2023, Abstract 84O
 25. Heymach JV., Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Abstract CT005: AEGEAN: A phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab + chemotherapy followed by adjuvant durvalumab in patients with resectable NSCLC. *Cancer Res*. [Internet]. 2023 May 29; 83(8_Supplement):CT005–CT005. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-CT005>
 26. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. [Internet]. 2023 Aug 10; 389(6):491–503. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2302983>
 27. Lu S, Wu L, Zhang W, Zhang P, Wang W, Fang W, et al. Perioperative toripalimab + platinum-doublet chemotherapy vs chemotherapy in resectable stage II/III non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim event-free survival (EFS) analysis of the phase III NEOTORCH study. *Journal of Clinical Oncology*. [Internet]. 2023 Jun 1; 41(16_suppl):8501–8501. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8501
 28. FDA approves neoadjuvant/ adjuvant pembrolizumab for resectable non-small cell lung cancer. Disponible en: [da.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-adjuvant-pembrolizumab-resectable-non-small-cell-lung-cancer#:~:text=On%20October%2016%2C%202023%2C%20the,non-small%20cell%20lung%20cancer](https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-neoadjuvant-adjuvant-pembrolizumab-resectable-non-small-cell-lung-cancer#:~:text=On%20October%2016%2C%202023%2C%20the,non-small%20cell%20lung%20cancer)

Avances en la clasificación molecular de los tumores cerebrales

Advances in the molecular classification of brain tumors

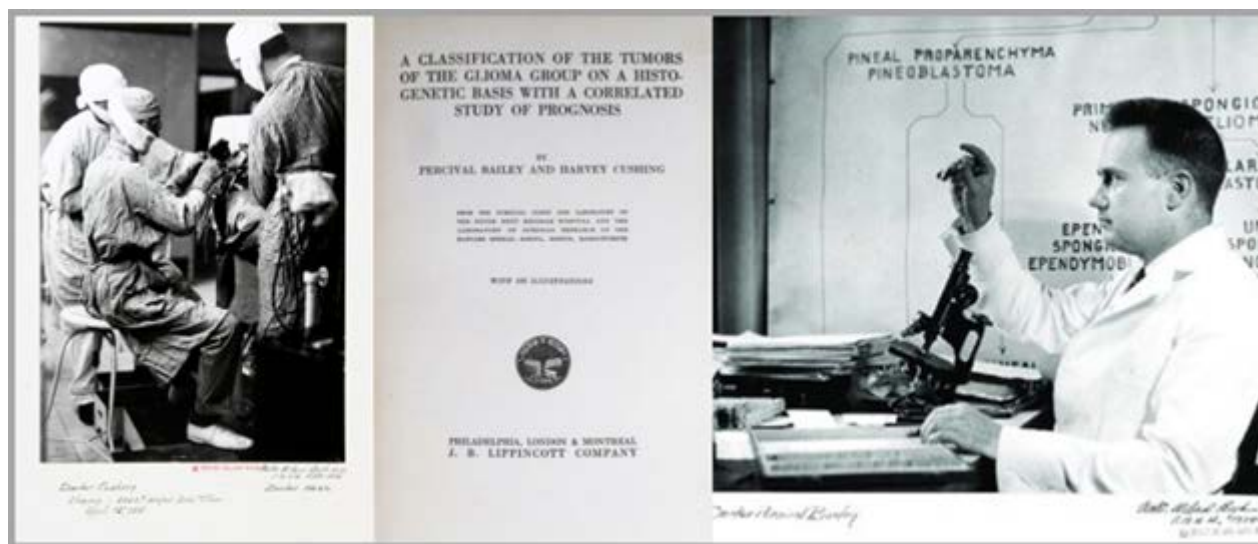
<http://doi.org/10.51643/22562915.698>

Al editor:

En 1918 Percival Bailey completó su entrenamiento médico, tras lo cual perseguía ansiosamente el esquivo conocimiento sobre la fisiología cerebral. Con la esperanza de continuar su formación, Percival Bailey envió cartas a dos miembros destacados de la comunidad médica, un psiquiatra y, el otro, un neurocirujano. Harvey Cushing le respondió primero, por lo que Bailey se reunió con él en el Hospital Brigham de Boston, lugar donde había acumulado un extenso depósito de muestras de tumores cerebrales. Tiempo después, valorando las piezas, ambos médicos descubrieron que algunas lesiones agresivas crecían rápidamente, mientras que otras seguían un curso benigno. Durante la evaluación macroscópica, Bailey agrupó 400 especímenes según el tiempo de supervivencia, correlacionando su apariencia con los resultados clínicos después del procedimiento neuroquirúrgico. Después de dos mil cirugías, Cushing y Bailey demostraron que la estructura celular de un tumor podía guiar el tratamiento inicial y el pronóstico. Este enfoque se empleó sistemáticamente desde 1926, siguiendo una base histogénética asociada a la morfología, ubicación y al pronóstico (Figura 1).¹ Posteriormente, Kernohan en 1949 y Ringertz en 1953 propusieron la clasificación de los gliomas basada en criterios citológicos. Este concepto fundamental se mantuvo por más de 60 años, hasta dar paso al sistema de clasificación y gradación de los tumores del sistema nervioso central generada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuya primera edición fue presentada por Zülch y colaboradores en 1979.⁴ Esta notación se basó principalmente en la valoración por microscopía óptica en sección teñida con hematoxilina y eosina. Tiempo después se incluyó el fenotipo por inmunohistoquímica, así como algunos cambios por microscopía electrónica. Este sistema se convirtió en el estándar internacional para el diagnóstico de las neoplasias cerebrales, incluyendo revisiones periódicas en los años 1993, 2000 y 2016.

Figura 1.

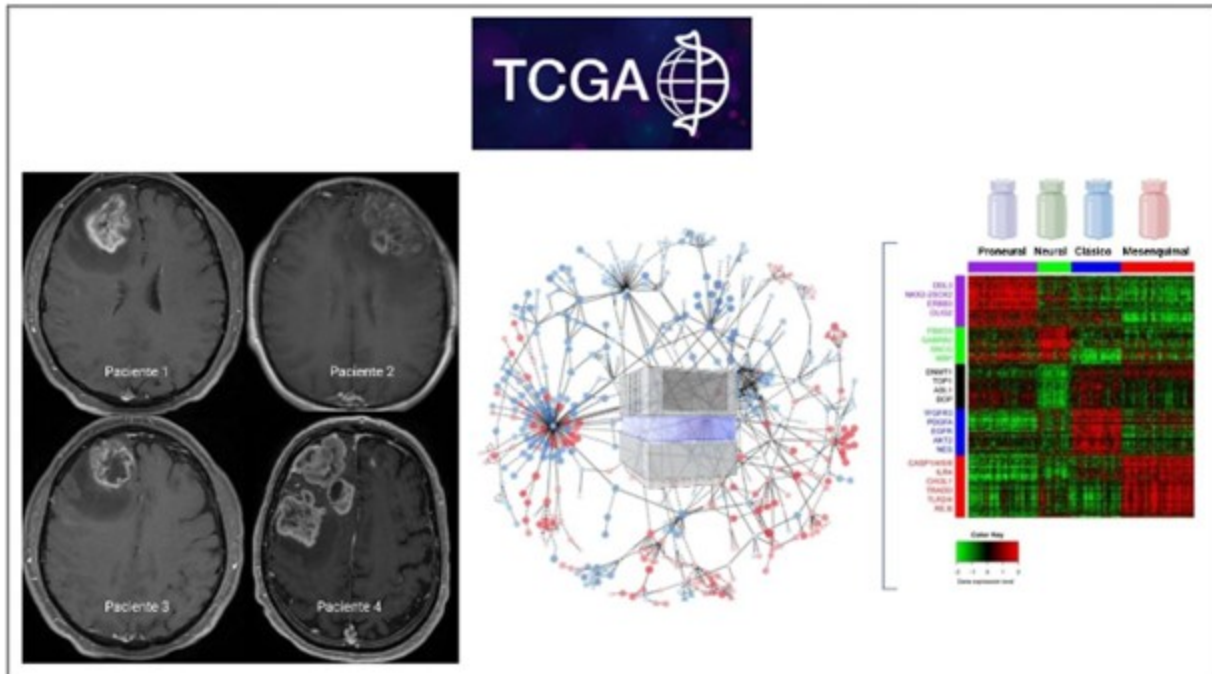
El trabajo de Harvey Cushing y Percival Bailey demostró que la estructura celular de un tumor puede guiar el tratamiento y el pronóstico. Aquí, Cushing operó el tumor cerebral número 2000 verificado, el 15 de abril de 1931. Imagen de la primera clasificación de los tumores cerebrales y de Bailey explicando su sintaxis (Foto de Walter W. Boyd, Universidad de Yale, Biblioteca Médica Harvey Cushing y John Hay Whitney, 1932).



Con la secuenciación completa del genoma humano y la mejora continua de las tecnologías de alto rendimiento, se hizo factible realizar estudios exhaustivos del genoma tumoral. El Atlas del Genoma del Cáncer (por su sigla en inglés, TCGA) tiene como objetivo catalogar y descubrir las principales alteraciones genómicas que dan origen a la enfermedad a través de un análisis multidimensional integrado.⁵ El primer cáncer estudiado por el TCGA fue el glioblastoma, encontrando alteraciones en la regulación de la señalización de diversos factores de crecimiento mediante la amplificación y activación de genes que codifican receptores de tirosin-quinasa. Además, la activación anómala de la vía de la fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K) y la inactivación de PS3 y de RB1. En adición, se demostró una notable heterogeneidad filogénica y la existencia de subtipos moleculares que definen con mayor precisión el pronóstico y definen potenciales modalidades terapéuticas.⁶ En 2014 Brennan y colaboradores publicaron el resultado de la secuenciación exómica de 291 pacientes con gliomas de alto grado. En general, se identificaron 21.540 mutaciones somáticas, con una tasa promedio de 2.2 mutaciones/Mb y 20.448 variantes de un solo nucleótido (SNVs). También se identificaron 39 mutaciones de dinucleótidos y 1.153 inserciones y deleciones (indels). Las alteraciones genómicas incluyeron 5.379 mutaciones por silenciamiento (silencing), 3.901 missense, 831 nonsense, 360 por splicing y 760 resultantes de algún cambio en el marco de lectura (frame shift). Usando los algoritmos de bioinformática de MutSig e InVEx se definieron 71 genes con influencia significativa en la evolución de los tumores gliales, siendo los más representativos PTEN, TP53, EGFR, PIK3CA, PIK3R1, NF1, RB1, IDH1 y PDGFRA. Además, ambos algoritmos identificaron al regulador transcripcional-1 similar a la leucina (LZTR1), como gen mutado en diez muestras, y que aparece relacionado con el síndrome de DiGeorge6 (Figura 2).

Figura 2.

Representación gráfica de la evaluación poligénica desarrollada por el TCGA en pacientes con glioblastoma



Gracias a la evolución de la genómica tumoral, durante la última década se ha producido un cambio de paradigma diagnóstico de los tumores cerebrales. En la clasificación de la OMS de 2016 se introdujeron varias alteraciones moleculares para el estudio de algunos tumores primarios, estableciendo un diagnóstico integrado en capas que consideró los hallazgos histopatológicos y la información molecular.^{7,8} El mayor progreso en la tipificación molecular de los gliomas de bajo y alto grado, generó la necesidad de una actualización que condujo a la fundación del CIMPACT-NOW (Consortio para informar los enfoques moleculares y prácticos de la taxonomía de los tumores del sistema nervioso central) con el objetivo de comunicar los descubrimientos más recientes e importantes para la práctica clínica antes de la edición de la OMS de 2021 (WHO CNS5).⁹ En cualquier caso, el CNS5 de la OMS representa un compendio en evolución que destaca las actualizaciones clínicas, patológicas y genómicas más relevantes.

La aplicación de la última clasificación de la OMS debe ser global para comparar los desenlaces clínicos y las estrategias de tratamiento, considerando el marco de cumplimiento y la variabilidad geográfica. Sin embargo, preocupa la concentración de neuropatólogos expertos en los países con ingresos bajos y medios, el nivel de penetración de las pruebas moleculares de alto costo y la implementación de la bioinformática necesaria para su análisis.¹⁰ Recientemente la Sociedad Asiática y de Oceanía de Neuropatología generó algunas directrices para la aplicación de la quinta revisión de la clasificación en entornos con bajos recursos.¹¹ Un análisis realizado en esta población demostró limitaciones para el análisis de los tumores gliales y embrionarios en más del 40 % de los casos, en espe-

cial, por los costos para la ejecución de las pruebas genómicas que no alteraron significativamente las decisiones terapéuticas. Además, según los requisitos impuestos por los criterios esenciales y deseables de la edición de 2021, el doble de los tumores fue designado como NOS debido a limitaciones de acceso para las pruebas requeridas.¹² Esto generó discusiones equívocas y confusión al momento de tomar las decisiones clínicas más relevantes. De igual forma, el estudio notó el déficit estructural para la ejecución de varias de las alteraciones genómicas de mayor complejidad, lo que incrementó el costo en casi ocho veces el valor previo por diagnóstico. Este hecho resultó especialmente relevante cuando se incluyó la metilación del promotor de la MGMT. A pesar de las ventajas percibidas en la comprensión de la biología de los tumores cerebrales, persiste la duda sobre el impacto real sobre la práctica, más allá del pronóstico sobre la capacidad predictiva de los biomarcadores. En nuestro país, menos de la cuarta parte de los casos tienen acceso al mejor escenario diagnóstico (datos no publicados), evento que limita la gestión terapéutica y el seguimiento. En el presente número de la Revista Colombiana de Hematología y Oncología, Ortiz y colaboradores realizan un resumen objetivo sobre los principales cambios incluidos en la clasificación de la OMS de 2021. Su implementación requerirá el trabajo conjunto e interdisciplinario de patólogos, oncólogos, neuropatólogos, oncólogos clínicos y neurooncólogos, así como la educación integrada de estas disciplinas.

Andrés F. Cardona, MD MSc PhD MBA.

Unidad Funcional de Neurooncología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC)

Cra. 14 #169-49, Bogotá, Colombia

acardona@fctic.org

Javier Jacobo, MD.

Unidad Funcional de Neurooncología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

Jorge Aristizábal, MD.

Unidad Funcional de Neurooncología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

Referencias

1. Bailey P, Cushing H. (1926) A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlated study of prognosis. Lippincott JB, Philadelphia.
2. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of gliomas. [Internet]. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1949 Feb 2;24(3):71-5. PMID: 18111063. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18111063/>
3. Ringertz N. Grading of gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand. 1950;27:51-64. PMID: 15406242. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15406242/>
4. Zülch KJ (1979) Histological typing of tumours of the central nervous system. World Health Organization, Geneva.
5. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways [Internet]. Nature. 2008 Oct 23;455(7216):1061-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature07385>.
6. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al; TCGA Research Network. The somatic genomic landscape of glioblastoma [Internet]. Cell. 2013 Oct 10;155(2):462-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>.
7. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al.; International Society Of Neuropathology--Haarlem. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading [Internet]. Brain Pathol. 2014 Sep;24(5):429-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bpa.12171>.
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [Internet]. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
9. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [Internet]. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
10. Armocida D, Pesce A, Santoro A, Salvati M, Frati A. Letter to the editor: "the neurosurgical perspective for the 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A missed opportunity?" [Internet]. World Neurosurg. 2021;155:203-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.07.149>
11. Soylemezoglu F, Oz B, Egilmez R, Pekmezci M, Bozkurt S, Danyeli AE, et al. Towards Development of a Standard Terminology of the World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System in the Turkish Language, and a Perspective on the Practical Implications of the WHO Classification for Low and Middle Income Countries [Internet]. Turk Patoloji Derg. 2022;38(3):185-204. Disponible en: <https://doi.org/10.5146/tjpath.2022.01584>.
12. Köy Y, Ceylan O, Kahraman A, Cangı S, Özmen S, Tihan T. A retrospective analysis of practical benefits and caveats of the new WHO 2021 central nervous system tumor classification scheme in low-resource settings: "A perspective from low- and middle-income countries" [Internet]. Neuropathology. 2023 Nov 29. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/neup.12953>.



Agradecimientos a los evaluadores

<http://doi.org/10.51643/22562915.700>

La *Revista Colombiana de Hematología y Oncología* agradece el trabajo de revisión realizado por los evaluadores para esta edición.

José William Martínez.	Universidad Tecnológica de Pereira
William Bárcenas.	Instituto de Investigaciones Hematooncológicas
Heidy Johanna Contreras.	Universidad CES
Mauricio Lema Medina	Clínica Soma
Oscar Javier Peña.	Clínica de Marly
Leonardo Rojas Puentes	Fundación Centro de Investigación y Tratamiento Sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo
Juan Pablo Saldarriaga	Universidad del Tolima
Rosendo de Jesús Pérez Fontalvo	Instituto de Cancerología Las Américas
Esteban Jaramillo Jiménez.	Instituto Neurológico de Colombia
Carlos Jaime Yepes Sánchez.	Clínica Las Americas
Diego Mauricio González.	Clínica Las Americas.
Noiver Graciano Vera	AUNA
Claudia Patricia Niño Rodríguez	Universidad de Ibagué
Miller Lasso Carlosama	Instituto Nacional de Cancerología
Carlos Arturo Ramírez Sierra	Hospital Universitario San Ignacio
Amaranto Suárez Mattos	Instituto Nacional de Cancerología
Adriana Linares Ballesteros.	Universidad Nacional de Colombia



ACHO

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