

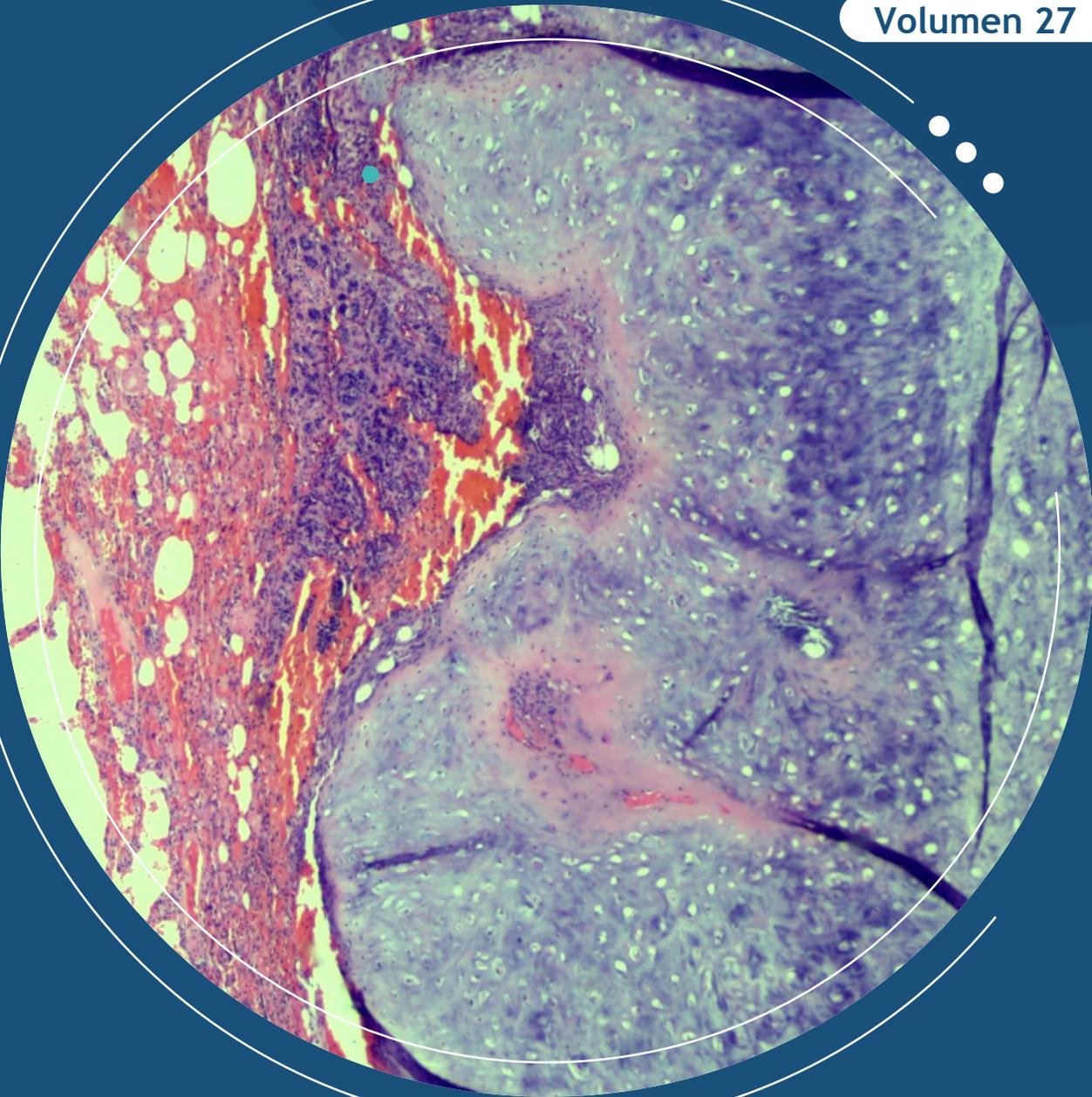
# Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015  
e-ISSN 2346-0199

Enero - Marzo / 2023

Núm. 1

Volumen 27



Instituto Nacional  
de Cancerología  
Colombia  
Por el control del cáncer

### Imagen de portada

Hamartoma pulmonar primario en contacto con un carcinoma mamario metastático. Hematoxilina eosina 40x tomada con la cámara Olympus EP50. Foto tomada por el Grupo de Patología Oncológica del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

En este artículo: Castro-Quiroga PC, Fajardo-Idrobo BV, Caicedo-Ruiz DM, Franco-Mira JA, Carvajal-Fierro CA, Romero-Rojas AE, *et al.* Metástasis tumor a tumor en pulmón: reporte de tres casos y revisión de la literatura. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):107-13. <https://doi.org/10.35509/01239015.858>

### Cover image

Primary pulmonary hamartoma in contact with a metastatic breast carcinoma. Hematoxylin eosin 40x taken on the Olympus EP50 camera. Photo taken by the Oncological Pathology Group of the Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

In this issue: Castro-Quiroga PC, Fajardo-Idrobo BV, Caicedo-Ruiz DM, Franco-Mira JA, Carvajal-Fierro CA, Romero-Rojas AE, *et al.* Tumor-to-tumor metastasis in the lung: report of three cases and review of the literature. Rev Col Cancerol. 2023;27(1): 107-13. <https://doi.org/10.35509/01239015.858>

## COMITÉ EDITORIAL

### Editores asociados

**María Mercedes Bravo**

Grupo Biología del Cáncer  
Instituto Nacional de Cancerología,  
Colombia

**Ricardo Bruges**

Facultad de Medicina, Posgrado  
Oncología, Universidad el Bosque,  
Colombia. Servicio de Oncología,  
Hospital San Ignacio,  
Colombia

**Enrique Cadena-Piñeros**

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

**Carlos Andrés Carvajal**

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

**Luis Carvajal**

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

**M. Constanza Camargo**

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

**Carlos Alfonso Duarte**

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

**Carmen García-Macias**

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

**Herney Andrés García**

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

**Juan Esteban García**

División de Hematología y Oncología,  
Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, Estados  
Unidos

**Carlos Arturo Hernández**

Instituto Nacional de Salud, Colombia

**Mónica Molano**

Medical Scientist. The Royal Women's  
Hospital. Australia

**Raúl Murillo**

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

**Marion Piñeros**

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

**Sandra Milena Quijano**

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

**Ricardo Sánchez**

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

**Luis Felipe Torres**

Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto  
Nacional de Cancerología. Colombia

**Jean Paul Vernot**

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

**Stefano Vinaccia Alpi**

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

**Jovanny Zabaleta**

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

### Editora jefe

**Carolina Wiesner Ceballos**

Instituto Nacional de Cancerología  
Colombia

### Editora asistente

**Martha Patricia Rojas Hurtado**

Instituto Nacional de Cancerología  
Colombia

### Secretaria del Comité Editorial

**María Esperanza Garzón Rodríguez**

Instituto Nacional de Cancerología  
Colombia

### Corrección de estilo

**Bernardo Rengifo**

Colombia

### Diseño y diagramación

**Luz Ángela Aguilar Ortigoza**

Instituto Nacional de Cancerología  
Colombia

## Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

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

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4905 - Página web: [www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co) - correo electrónico: [revista@cancer.gov.co](mailto:revista@cancer.gov.co)

Tarifa postal reducida No 2009-392

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

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

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

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

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

### Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología

Calle 1 No. 9-85

Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4905



Instituto Nacional  
de Cancerología  
Colombia  
Por el control del cáncer

### La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



## • SUMARIO •

### 76 Editorial

**Cáncer de pulmón: ¿cuál es la mejor estrategia para cambiar desenlaces?**

*Ana Milena Callejas-Gutiérrez*

### Artículos originales

**80 Análisis de la coexpresión de HER2/GRB7 y su asociación con variables clinicopatológicas en un grupo de mujeres colombianas con diagnóstico de cáncer de mama invasivo**

*Lina María Bejarano-Rivera, Mayra Alejandra Ramírez-Díaz, Laura Rey-Vargas, Juan Carlos Mejía-Henao, María Carolina Sanabria-Salas, Silvia Juliana Serrano-Gómez*

**91 Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico, que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia**

*Andrea Marcela Zuluaga-Liberato, Carlos Eduardo Bonilla-González, Fernando Contreras-Mejía, José Alexander Carreño-Dueñas*

### Reportes de casos

**103 Apendicitis aguda como manifestación clínica secundaria a metástasis de un carcinoma de células escamosas del cérvix. Reporte de caso**

*Rafael Parra-Medina, Patricia López-Correa, Marwil Pacheco, Alfredo E. Romero-Rojas*

**107 Metástasis tumor a tumor en pulmón: reporte de tres casos y revisión de la literatura**

*Paula Cristina Castro-Quiroga, Blanca Viviana Fajardo-Idrobo, Diana Marcela Caicedo-Ruiz, Julieth Alexandra Franco-Mira, Carlos Andrés Carvajal-Fierro, Alfredo E. Romero-Rojas, Rafael Parra-Medina*

**114 Tumor de músculo liso uterino de potencial maligno incierto (STUMP): reporte de caso y revisión de la literatura**

*Oscar Fernando Serrano-Ortiz, Jairo Alonso Hernández-Gómez, Diana Jimena Santana, Carlos Fernando Bonilla, Amaury García-Burgos, Joaquín Luna*

**121 Tumor de células epitelioides perivasculares (PEComa) uterino en una paciente pediátrica: reporte de caso**

*Santiago Vieira-Serna, Claudia Rojas Salamanca, Diana Jimena Santana-Ballesteros, Oscar Fernando Serrano-Ortiz, Lina María Caicedo-Páez, David Andrés Viveros-Carreño*

### Artículos de revisión

**126 Tamizaje de cáncer de pulmón**

*Juan David Botero-Bahamón, Alejandra Cañas-Arboleda, Paulina Oliveros-Metrio*

**140 Caracterización del consumo de tabaco en población adulta en Colombia: propuestas de mejora**

*Alexandra Giraldo-Osorio, Alberto Ruano-Ravina, Nelson Enrique Arias-Ortiz, Mónica Pérez-Ríos*

**150 CD20, generalidades básicas-moleculares y su posible relación como marcador de mal pronóstico en leucemia**

*Andrea Natali Bastidas-Sánchez, Gabriele Davide Bigoni-Ordóñez*

## CONTENTS

### Editorial

- Lung cancer: ¿what is the best strategy to change outcomes?** 76  
*Ana Milena Callejas-Gutiérrez*

### Original articles

- Analysis of HER2/GRB7 co-expression and its association with clinicopathological variables in a group of Colombian women diagnosed with invasive breast cancer** 80  
*Lina María Bejarano-Rivera, Mayra Alejandra Ramírez-Díaz, Laura Rey-Vargas, Juan Carlos Mejía-Henao, María Carolina Sanabria-Salas, Silvia Juliana Serrano-Gómez*

- Prognostic factors for survival in patients with metastatic skin melanoma, receiving first-line treatment with anti-PD-1 or anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy regimen at the Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia)** 91  
*Andrea Marcela Zuluaga-Liberato, Carlos Eduardo Bonilla-González, Fernando Contreras-Mejía, José Alexander Carreño-Dueñas*

### Case report

- Acute appendicitis secondary to metastatic uterine cervix squamous-cell carcinoma. Case report** 103  
*Rafael Parra-Medina, Patricia López-Correa, Marwil Pacheco, Alfredo E. Romero-Rojas*

- Tumor-to-tumor metastasis in the lung: report of three cases and review of the literature** 107  
*Paula Cristina Castro-Quiroga, Blanca Viviana Fajardo-Idrobo, Diana Marcela Caicedo-Ruiz, Julieth Alexandra Franco-Mira, Carlos Andrés Carvajal-Fierro, Alfredo E. Romero-Rojas, Rafael Parra-Medina*

- Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP): case report and literature review** 114  
*Oscar Fernando Serrano-Ortiz, Jairo Alonso Hernández-Gómez, Diana Jimena Santana, Carlos Fernando Bonilla, Amaury García-Burgos, Joaquín Luna*

- Uterine perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) in a pediatric patient: case report** 121  
*Santiago Vieira-Serna, Claudia Rojas Salamanca, Diana Jimena Santana-Ballesteros, Oscar Fernando Serrano-Ortiz, Lina María Caicedo-Páez, David Andrés Viveros-Carreño*

### Review articles

- Lung cancer screening** 126  
*Juan David Botero-Bahamón, Alejandra Cañas-Arboleda, Paulina Oliveros-Metrio*

- Characterization of tobacco consumption in the adult population in Colombia: proposals for improvement** 140  
*Alexandra Giraldo-Osorio, Alberto Ruano-Ravina, Nelson Enrique Arias-Ortiz, Mónica Pérez-Ríos*

- CD20, basic-molecular generalities, and its possible relationship as a marker of poor prognosis in leukemia** 150  
*Andrea Natali Bastidas-Sánchez, Gabriele Davide Bigoni-Ordóñez*

## EDITORIAL

### Cáncer de pulmón, ¿cuál es la mejor estrategia para cambiar los desenlaces?

#### Lung cancer: ¿what is the best strategy to change outcomes?

<https://doi.org/10.35509/01239015.964>

En el día a día de la atención en salud vemos cómo el cáncer de pulmón sigue siendo una de las patologías oncológicas con peor pronóstico: su tasa global de supervivencia de solo el 20,0%. Esto se debe, en parte, a que en la mayoría de los casos su diagnóstico se hace en estadios avanzados, cuando ya no hay muchas opciones de tratamiento, más allá de medidas paliativas. A diferencia de otros tipos de cáncer —como el de cuello uterino, el de mama o el de próstata—, en los cuales existen estrategias de tamizaje y prevención asequibles y que favorecen un mejor pronóstico, en el de pulmón no ha sido posible implementar a gran escala tales intervenciones, lo cual ha favorecido el pobre pronóstico de la enfermedad y ha contribuido a que siga siendo la principal causa de muerte por cáncer en el mundo (1).

De acuerdo con las estadísticas del *Global Cancer Observatory (GloboCan)* para el 2020, en la población general el cáncer de mama fue el cáncer más comúnmente diagnosticado (11,7%), seguido por el cáncer de pulmón (11,4%), con 2,2 millones de casos nuevos. Sin embargo, el cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte en el mismo año, con el 18,0% (1,8 millones de defunciones), lo cual equivale casi a 1 de cada 5 muertes por cáncer. En hombres, el de pulmón constituye la principal causa de morbilidad y muerte por cáncer, mientras que en mujeres es la tercera en incidencia, después del de mama y del colorrectal, y la segunda en mortalidad después del cáncer de mama (2). Para Colombia se estima una prevalencia de 7,9 casos por 100 000 habitantes, con una incidencia estandarizada de 10,1/100 000 habitantes y una mortalidad de 2,5 casos por 100 000 habitantes (2,3).

En sus fases iniciales, esta enfermedad tiene un curso silencioso. Al momento de presentar síntomas —disnea, tos, hemoptisis y síndrome constitucional—, la

condición se encuentra ya en estadios avanzados. Un estudio del Instituto Nacional de Cancerología evaluó pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en el periodo 2013-2018 y encontró que de 392 pacientes con información completa, el 88,2% ingresó en estadios clínicos avanzados y solo el 6,7% lo hizo en estadios tempranos, lo cual no dista de la situación en la mayoría de los países latinoamericanos (4).

Dado el escenario poco esperanzador, debemos preguntarnos: ¿cuáles son las estrategias para mejorar los desenlaces? Considero que la respuesta puede implicar múltiples intervenciones, algunas de las cuales serán desarrolladas en este número de la revista: a) efectuar intervenciones encaminadas a la prevención primaria, controlando el consumo de tabaco como principal factor de riesgo asociado; b) garantizar para la población objeto el acceso a la mejor estrategia de tamizaje, con herramientas diagnósticas actualmente avaladas y teniendo en cuenta nuestro perfil epidemiológico; c) mejorar la capacitación del personal de salud para implementar estrategias de cesación tabáquica y de búsqueda de población objeto para tamizaje, así como crear grupos multidisciplinarios para el manejo de estos pacientes; d) posiblemente la más importante, facilitar el acceso de los pacientes a las respectivas estrategias y su direccionamiento a la ruta de atención en cáncer de pulmón.

Cerca de dos tercios de las muertes por cáncer de pulmón en el mundo son atribuibles al tabaquismo; por esto se considera que la enfermedad podría prevenirse con políticas efectivas de control y regulación de la distribución y consumo de tabaco. Para ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir del Convenio Marco para el Control del Tabaco, firmado en el 2005, creó la estrategia MPOWER para su instauración en los países miembros, la cual consta

de diferentes acciones que deben implementar los entes gubernamentales para regular el acceso y el consumo de tabaco. Dichas acciones son: M: monitorizar el uso de tabaco y las políticas de prevención, P: proteger a las personas del consumo de tabaco, O: ofrecer ayuda para suspender el uso de tabaco, W (*warning*): alertar sobre los daños causados por el tabaco, E (*enforcé*): hacer cumplir las normas sobre advertencias, promoción y prevención de tabaquismo y R (*raising*): aumentar los impuestos al tabaco (5,6).

Con la adopción de esta estrategia, muchos países han logrado disminuir el consumo de tabaco y se espera que ello se refleje en cambios en la prevalencia de enfermedades relacionadas con el tabaco. El *Global Burden of Disease Study (GBD)* del 2019 demostró un descenso progresivo en la prevalencia del tabaquismo respecto a 1990.

La implementación de la estrategia MPOWER en diferentes países ha contribuido a reducir la prevalencia global de consumo de tabaco en 27,5% para hombres y 37,5% para mujeres, con tasas de éxito representativas, como la de Brasil, donde se alcanza un descenso en el consumo de hasta el 73,0%; la de Noruega, que ha disminuido 50,0%, y la de Colombia, 48,0%. Sin embargo, dado el crecimiento poblacional a gran escala, los porcentajes de cambio no han tenido un impacto real en el número total de consumidores, por lo que se espera que la implementación de las medidas de control por parte de los gobiernos y entes de salud sea más estricta y facilite el acceso a ellas si se desea que realmente impacten en la prevalencia global de enfermedades como cáncer de pulmón o neumopatías crónicas (7).

En Colombia, si bien se han implementado políticas en salud pública, desafortunadamente aún es difícil el acceso de la población general a estrategias de cesación tabáquica. Esto se debe a barreras de aseguramiento, poca implementación de clínicas de cesación —y, por ende, dificultades para el seguimiento de las intervenciones—, pobre capacitación del personal médico para manejo de la adicción al tabaco y sus derivados, y dificultades en el acceso a los medicamentos avalados para cesación, entre otras limitaciones.

La problemática es mayor para los habitantes de zonas periféricas a los grandes centros urbanos y para la población de bajos ingresos económicos, grupo donde, además, se tienen las mayores tasas

de consumo, menor acceso a servicios de salud oportunos y, por lo tanto, mayor probabilidad de terminar en diagnósticos tardíos de la enfermedad oncológica (8).

El tamizaje es otro de los aspectos que se deben considerar con miras a reducir la prevalencia del cáncer de pulmón. Las características de una técnica óptima de tamizaje requieren que esta sea de bajo riesgo, reproducible, accesible, costo-efectiva y con una baja tasa de falsos positivos (9). En la actualidad, la herramienta utilizada para ello es la tomografía axial computarizada de baja dosis (*LDCT*, por sus iniciales en inglés), la cual —a partir de investigaciones como el *National Lung Screening Trial (NLST)* y el *NELSON Study*— ha mostrado que disminuye la mortalidad por cáncer de pulmón hasta en 20,0-25,0% cuando se realiza en grupos poblacionales específicos y de la mano de los programas de cesación tabáquica. Además, esta es la intervención avalada por grupos internacionales, como el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y la *US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (9-12)*.

Aunque el tamizaje con *LDCT* ha confirmado ser útil, su uso ha sido controversial en países en desarrollo, dado que es una propuesta que nace de programas de países de altos ingresos, donde el perfil de morbimortalidad y el balance costo-efectividad son diferentes. Esto podría ser una barrera para su implementación en países como Colombia, donde la disponibilidad de tomografía axial computarizada (TAC) en ciudades periféricas no es fácil ni económica (1).

Otro aspecto que se debe considerar son los falsos positivos que puede tener la estrategia. El *NLST* mostró un alto porcentaje de falsos positivos, si bien estos no terminaron en un mayor número de intervenciones quirúrgicas confirmatorias con respecto a la población no tamizada. Se desconoce, de momento, cuál pueda ser el perfil de falsos positivos en la población colombiana, donde se espera un mayor porcentaje de nódulos en TAC secundarios a tuberculosis, antracosis por combustión de biomasa y silicosis por actividades ocupacionales, que el observado en países desarrollados.

Hoy en día algunos países latinoamericanos, como Brasil, Chile y México, adelantan sus propias experiencias en lo que a tamizaje en cáncer de pulmón se refiere. El *Brazilian Lung Cancer*

*Screening Trial (BRELT 1)* buscó realizar tamizaje con *LDCT* siguiendo los criterios del *NLST* y logró identificar el 80,0% de los pacientes con cáncer en estadios IA y IB, con una tasa de falsos positivos de 39,4%, frente al 23,3% observado en el *NLST*, varios asociados a enfermedad granulomatosa. Si bien la tasa fue mayor, no implicó aumento en el número de intervenciones invasivas ni morbilidad asociada a estas (1). Este es, posiblemente, uno de los estudios que más nos aproximan a la utilidad de la herramienta en una población similar a la colombiana en cuanto a su perfil epidemiológico, ya que demostró detectar en estadio temprano la mayoría de los pacientes diagnosticados mediante el *LDCT* con un buen balance costo-efectividad.

Cabe mencionar que el tamizaje con *LDCT* está en la Guía de práctica clínica de cáncer de pulmón avalada por el Ministerio de Salud y se requiere implementarla en los diferentes ámbitos de atención, con mayor accesibilidad y socialización de la ruta de atención para estos pacientes.

Es importante capacitar a los profesionales de la salud en las estrategias de prevención primaria para cáncer de pulmón, pero son pocas las universidades que tienen un espacio específico para hablar sobre este tema y, por ende, el conocimiento que ellos tienen al respecto es escaso, lo cual redundaría en que sean también pocos los pacientes que llegan a beneficiarse de las estrategias descritas.

Así mismo, es primordial fomentar la investigación en temas como detección temprana en población con cáncer no asociado a tabaco, la cual no está incluida en los estudios que avalaron el *LDCT* para tamizaje y que podría estar más relacionado con exposiciones ocupacionales, predisposición genética, exposición al radón o contaminación ambiental (13,14). Es posible que en el futuro el uso de biomarcadores en este grupo pueda tener alguna utilidad, pero hasta el momento no existe evidencia que sustente su uso.

Finalmente, es importante destacar la necesidad de fortalecer los grupos multidisciplinarios para el abordaje y el manejo de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón, buscando optimizar tiempos y evitar retrasos en el proceso de diagnóstico y estadificación. De esta manera se podrá garantizar el inicio oportuno del tratamiento personalizado, enfoque que garantiza mejorías significativas en sobrevida y en calidad de vida.

En el Instituto Nacional de Cancerología buscamos disminuir la alta mortalidad por cáncer de pulmón apostándoles a estas intervenciones, sobre las cuales se puede trabajar desde los diferentes ámbitos de la atención en salud, con miras a tener un impacto real en el pronóstico y en la calidad de vida de nuestros pacientes.

Ana Milena Callejas Gutiérrez<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Unidad Funcional Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>2</sup> Docente neumología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

## Referencias

1. Raez LE, Nogueira A, Santos ES, Dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA, et al. Challenges in lung cancer screening in Latin America. *J Glob Oncol.* 2018(4):1-10. <https://doi.org/10.1200/JGO.17.00040>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Acuña L, Fuentes JC, Ramírez PX, Gil AM, Castillo J, Castillo A. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2018 [internet]. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2018 [citado: 14 mar 2023]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia/>
4. Alarcón ML, Bruges R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. *Rev. Colomb. Cancer.* 2021;25(2):103-9. <https://doi.org/10.35509/01239015.706>
5. Dubray J, Schwartz R, Chaiton M, O'Connor S, Cohen JE. The effect of MPOWER on smoking prevalence. *Tob Control.* 2015;24(6):540-2. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2014-051834>
6. Levy DT, Yuan Z, Luo Y, Mays D. Seven years of progress in tobacco control: An evaluation of the effect of nations meeting the highest level MPOWER measures between 2007 and 2014. *Tob Control.* 2018;27(1):50-7. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2016-053381>
7. Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, Abbafati C, Abbasi-Kangevari M, Abdoli A, et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2021;397(10292):2337-60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01169-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01169-7)

8. Zabert G, Chatkin JM, Ponciano-Rodríguez G. Reflexiones sobre oportunidades de intervención en tabaquismo en Latinoamérica. *Salud pública Méx.* 2010;52(Suppl 2):S283-7. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342010000800025&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342010000800025&lng=es)
9. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, *et al.* Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325(10):971-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0377>
10. Wood DE, Kazerooni EA, Baum SL, Eapen GA, Ettinger DS, Ferguson JS, *et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Lung Cancer Screening Version 1.2020 [Internet]. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2019 [citado: 14 mar 2023]. Disponible en: [https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung\\_screening-patient.pdf](https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/lung_screening-patient.pdf)
11. Heuvelmans MA, Vliegenthart R, de Koning HJ, Groen HJM, van Putten MJAM, Yousaf-Khan U, *et al.* Quantification of growth patterns of screen-detected lung cancers: The NELSON study. *Lung Cancer.* 2017;108:48-54. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.021>
12. The National Lung Screening Trial Research Team. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732-42. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.044>
13. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: Epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.10.001>
14. Huang J, Deng Y, Tin MS, Lok V, Ngai CH, Zhang L, *et al.* Distribution, risk factors, and temporal trends for lung cancer incidence and mortality: A global analysis. *Chest.* 2022;161(4):1101-11. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.655>

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Análisis de la coexpresión de HER2/GRB7 y su asociación con variables clinicopatológicas en un grupo de mujeres colombianas con diagnóstico de cáncer de mama invasivo

#### Analysis of HER2/GRB7 co-expression and its association with clinicopathological variables in a group of Colombian women diagnosed with invasive breast cancer

Lina Maria Bejarano-Rivera<sup>1</sup>, Mayra Alejandra Ramírez-Díaz<sup>1</sup>, Laura Rey-Vargas<sup>1</sup>, Juan Carlos Mejía-Henao<sup>1</sup>, Maria Carolina Sanabria-Salas<sup>1</sup>, Silvia Juliana Serrano-Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Fecha de sometimiento: 14/06/2022

Fecha de aceptación: 07/09/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

#### Citación:

Bejarano-Rivera LM, Ramírez-Díaz MA, Rey-Vargas L, Mejía-Henao JC, Sanabria-Salas MC, Serrano-Gómez SJ. Análisis de la coexpresión de HER2/GRB7 y su asociación con variables clinicopatológicas en un grupo de mujeres colombianas con diagnóstico de cáncer de mama invasivo. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):80-90. <http://dx.doi.org/10.35509/01239015.885>

#### Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

#### Correspondencia:

Silvia Juliana Serrano-Gómez

Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: [sserrano@cancer.gov.co](mailto:sserrano@cancer.gov.co)

## Abstract

**Objective:** To analyze differences in the presentation of clinicopathological variables according to GRB7 protein expression in HER2-positive tumors in Colombian patients with invasive ductal breast carcinomas diagnosed between 2013 and 2015 at the Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia).

**Methods:** A total of 158 breast cancer patients were included with a confirmed diagnosis of invasive ductal carcinoma. A single pathologist evaluated the protein expression of hormone receptors (estrogen (ER) and progesterone receptor (PR)), HER2, Ki67, and GRB7 by immunohistochemistry (IHC). The chi-square and Fisher's exact tests were used to assess differences between categorical variables, as well as the Mann-Whitney/Kruskal-Wallis U test for numerical variables. Overall (OS) and disease-free (DFS) survival were evaluated according to HER2/GRB7 co-expression using the Kaplan-Meier method and log-rank test.

**Results:** GRB7 expression was observed exclusively in HER2-positive tumors (luminal B/HER2+ and HER2-enriched:  $p < 0.001$ ). HER2+/GRB7+ cases showed higher Ki67 expression (40% vs. 27.5%,  $p = 0.029$ ) and a tendency to present a smaller tumor (30 mm vs. 51 mm,  $p = 0.097$ ) compared to HER2+/GRB7- tumors. However, no differences in OS or DFS were observed by HER2/GRB7 co-expression (OS:  $p = 0.6$ ; DFS:  $p = 0.07$ ).

**Conclusions:** Our results in Colombian patients indicate that GRB7 expression in HER2-positive breast tumors is not associated with unfavorable clinicopathological features.

**Keywords:** Breast neoplasms; receptor, ErbB-2; GRB7 adaptor protein

## Resumen

**Objetivo.** Analizar las diferencias en la presentación de variables clinicopatológicas, de acuerdo con la expresión proteica de GRB7, en tumores HER2 positivos en mujeres colombianas con cáncer de mama invasivo, diagnosticado entre los años 2013 y 2015 en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

**Métodos.** Se incluyeron 158 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama ductal invasivo. Se evaluó la expresión de los receptores hormonales (receptor de estrógeno (RE) y de progesterona (RP)), HER2, Ki67 y GRB7,

mediante inmunohistoquímica (IHQ), y a partir de estos, se clasificaron los tumores en subtipos intrínsecos. Los análisis estadísticos incluyeron las pruebas de Chi-cuadrado/test exacto de Fisher para las variables categóricas, y la prueba U Mann Whitney/Kruskal Wallis para las variables cuantitativas. Se evaluó la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLR) según la coexpresión de HER2/GRB7 usando el método de Kaplan-Meier y el test de *log-rank*.

**Resultados.** La expresión de GRB7 se observó exclusivamente en tumores HER2-positivos (luminal B/HER2+ y HER2-enriquecidos:  $p < 0,001$ ). Los casos HER2+/GRB7+ mostraron una mayor expresión de Ki67 (40,0% vs. 27,5%,  $p = 0,029$ ), pero una tendencia a presentar un menor tamaño tumoral (30 mm vs. 51 mm,  $p = 0,097$ ), comparado con los tumores HER2+/GRB7-. No obstante, no se observaron diferencias en la supervivencia según la coexpresión de HER2/GRB7 (SG:  $p = 0,6$ ; SLR:  $p = 0,07$ ).

**Conclusiones.** En nuestra muestra de estudio, la expresión de GRB7 en tumores HER2+ no se asoció con características clínico-patológicas de pronóstico desfavorable.

**Palabras clave:** neoplasias de la mama, receptor ErbB-2, proteína adaptadora GRB7

## Introducción

El cáncer de mama presenta la mayor incidencia en mujeres a nivel mundial, lo que puede obedecer en parte a la implementación efectiva de pruebas de tamizaje como la mamografía (1,2) e incluso, relacionarse con cambios en el estilo de vida de las mujeres (3). Así mismo, en Colombia ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer dentro de la población femenina (4,5), considerándose actualmente como un problema de salud pública en el país (5).

El cáncer de mama se caracteriza por ser altamente heterogéneo a nivel histopatológico y molecular (6). Se han descrito principalmente cuatro subtipos moleculares: luminales (luminal A y luminal B), factor 2 de crecimiento epidérmico (HER2)-enriquecidos, basales o triples negativos, y de tipo normal (*normal-like*). La importancia de esta clasificación radica en la información que brinda cada subtipo para evaluar el pronóstico y guiar el tratamiento del paciente (7-9). Actualmente, en la práctica clínica de rutina, se utilizan sustitutos de clasificación basados en pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) donde se evalúa la expresión tumoral de los receptores hormonales (receptor de estrógeno (RE) y de progesterona (RP)), el HER2 y el marcador de proliferación celular Ki67, y se definen los subtipos intrínsecos según los lineamientos del panel de expertos de St. Gallen (10).

Se han reportado diferencias en la distribución de los subtipos de cáncer de mama entre diferentes grupos poblacionales (11,12). Se ha observado, en la población latina de Estados Unidos y Latinoamérica, una alta prevalencia de subtipos más agresivos como los HER2-positivos (luminal B/

HER2+ y HER2-enriquecido) y el triple negativo (13). Puntualmente, en Colombia se ha reportado que el subtipo más prevalente es el luminal B, a diferencia de otras poblaciones donde el más frecuente es el luminal A (14-17). Por otro lado, estudios realizados en Colombia, donde se ha evaluado la ancestría genética de las pacientes con cáncer de mama, han revelado que mujeres con tumores del subtipo luminal B y con una mayor fracción de ancestría indígena, presentan una mayor expresión del gen *ERBB2*, el cual codifica para la proteína HER2, así como de otros genes localizados en la misma región del cromosoma 17, como *GRB7* (18).

GRB7 es una proteína adaptadora, la cual se une a receptores tirosin-quinasa activados de la familia EGF (factor de crecimiento epidérmico), como HER2, mediando la transmisión de señales que activan vías de proliferación, migración y supervivencia celular (19,20). Dada la proximidad que presentan ambos genes (*HER2* y *GRB7*) en el cromosoma 17 (locus q12), la expresión de estos se encuentra altamente correlacionada, posiblemente por un evento de coamplificación, especialmente en los tumores HER2-positivos (21,22). Adicionalmente, debido a que la función biológica de estas proteínas está relacionada con la activación de vías de señalización que promueven la proliferación celular (23,24), su coamplificación en tumores de mama se ha asociado con resistencia a tratamientos y con un pronóstico menos favorable, en comparación con tumores que sobreexpresan exclusivamente HER2 (19,21,24).

Los resultados previos de nuestro grupo de investigación sugieren que las mujeres colombianas con cáncer de mama del subtipo luminal B y una alta fracción de ancestría indígena, presentan una mayor expresión de los genes *ERBB2* y *GRB7* (18).

Sin embargo, aún se desconoce si este evento en nuestra población también se podría correlacionar con la presentación de variables clínico-patológicas de pronóstico desfavorable. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue analizar las diferencias en la presentación de variables clínico-patológicas de acuerdo con la coexpresión de HER2/GRB7, en un grupo de mujeres colombianas con cáncer de mama de los subtipos luminal B y HER2-enriquecido.

## Metodología

### *Población de estudio*

Se realizó un estudio analítico retrospectivo, de corte transversal, que incluyó 158 mujeres con diagnóstico confirmado de cáncer de mama ductal invasivo entre los años 2013 y 2015, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) E.S.E., de los subtipos luminal B y HER2-enriquecido. Las pacientes incluidas cumplieron con los siguientes criterios: (1) diagnóstico confirmado de cáncer de mama ductal invasivo; (2) disponibilidad de bloques de tejido embebido en parafina y fijado en formalina (FFPE); (3) disponibilidad de las láminas histológicas provenientes de los productos de la cirugía (cuadrantectomía o mastectomía), y (4) presencia de al menos 10% de contenido tumoral invasivo. Este proyecto fue aprobado por el comité de ética institucional bajo el código C19010300-411, como un estudio sin riesgo, por lo que no fue necesaria la toma del consentimiento informado a los pacientes incluidos.

### *Inmunohistoquímica*

Las láminas histológicas correspondientes a los casos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron revisadas por el médico patólogo, quien confirmó el diagnóstico histopatológico y seleccionó el bloque de parafina con mayor contenido tumoral y menor contenido de fibrosis y necrosis.

A partir del bloque tumoral seleccionado, en el laboratorio de patología del INC, se realizaron ensayos de IHQ en secciones de 3  $\mu$ m de grosor, empleando anticuerpos monoclonales para la evaluación del RE (clon SP1 Roche 112 05278406001), RP (clon 1E2 Roche 05278392001), HER2 (clon 4B5 Roche 05278368001), Ki67 (clon 30-9 Roche 05278384001) y GRB7 (A-12 sc-376069, Santa Cruz Biotechnology) usando un sistema

automatizado de preparación de portaobjetos Benchmark XT de Roche (Roche Ltd., Suiza). Se incluyeron controles positivos y se utilizó 3,3' diaminobenzidina (DAB) como cromógeno.

La expresión de los receptores hormonales (RE y RP) se consideró positiva cuando al menos el 1% de las células presentó tinción nuclear. HER2 se evaluó bajo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)/Colegio Americano de Patólogos (CAP) (25). Los casos con resultado equívoco (2+) fueron excluidos del estudio, ya que no contaban con prueba confirmatoria FISH/CISH. La expresión de GRB7 se consideró positiva cuando más del 10% de las células tumorales presentó tinción a nivel de membrana celular y citoplasma. Adicionalmente, se evaluó la intensidad de marcación de GRB7 como negativa (0), débil (1+), moderada (2+), y fuerte (3+). La expresión del marcador de proliferación celular Ki67 se calculó como el porcentaje de células con tinción nuclear positiva.

De acuerdo con la expresión proteica de los receptores hormonales, Ki67 y HER2, se clasificaron los tumores en subtipos intrínsecos, teniendo en cuenta los lineamientos establecidos por el panel de expertos de St. Gallen del año 2013 (26).

### *Evaluación de variables clínico-patológicas*

Las variables clínico-patológicas fueron obtenidas a partir de la historia clínica de las pacientes y el resultado dado por el patólogo para la evaluación de los diferentes marcadores por IHQ (RE, RP, HER2 y Ki67). Estas variables fueron evaluadas como cualitativas o cuantitativas, dependiendo el caso. La categorización de edad, tamaño tumoral y número de ganglios comprometidos se realizó teniendo en cuenta el manual de estadificación del cáncer de mama, propuesto por el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), y la revisión de artículos científicos.

### *Análisis estadístico*

Se evaluaron las diferencias en la expresión de HER2 y GRB7 según la presentación de variables clínico-patológicas, usando la prueba de independencia Chi-cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Para las variables clínico-patológicas de carácter numérico,

se evaluó la distribución de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y según el comportamiento de los datos, se emplearon las pruebas no paramétricas U Mann Whitney y Kruskal Wallis, para evaluar las diferencias en su presentación entre los grupos de análisis.

Las diferencias en la supervivencia global (SG) y libre de recurrencia (SLR), de acuerdo con el estatus de coexpresión de HER2/GRB7, se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier y el test de *log-rank*. Los valores de  $p < 0,05$  fueron considerados como estadísticamente significativos. La SG se definió como el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de la última evaluación clínica o la fecha de muerte por cualquier causa, de acuerdo con datos obtenidos de la Registraduría Nacional del Estado Civil de Colombia, y la SLR se calculó desde el año de la cirugía hasta el año de la primera recurrencia. El periodo de seguimiento para estos datos se realizó hasta febrero de 2020.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en el programa SPSS versión 25 para Windows (Chicago, IL, USA) y el software R-Studio (versión 1.2.5033).

## Resultados

### 1. Descripción de las variables clínico-patológicas

Se incluyeron 158 casos de mujeres con cáncer de mama ductal invasivo de los subtipos luminal B (n=103), luminal B/HER2+ (n=34) y HER2-enriquecido (n=21), diagnosticadas en el INC entre los años 2013 y 2015. Las diferencias en las características clínico-patológicas según el subtipo intrínseco se encuentran descritas en la [Tabla 1](#). El grupo etario predominante entre los subtipos intrínsecos fue la población mayor de 50 años. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estadio clínico al diagnóstico, el grado de diferenciación y el tamaño tumoral al diagnóstico. Se observó un mayor porcentaje de pacientes en estadios clínicos avanzados III-IV en el subtipo HER2-enriquecido (HER2-enriquecido: 85,7% vs. luminal B/HER2+: 32,4% y luminal B: 43,7%;  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, se observó que los pacientes con tumores del subtipo HER2-enriquecido presentaron un mayor grado de Bloom-Richardson (BR III, HER2-enriquecido: 71,4% vs. luminal B/HER2+: 44,1% y luminal B: 33,3%,  $p = 0,026$ ) y un mayor tamaño tumoral (49 mm vs. luminal B/HER2+: 29,5 mm y luminal B: 32,5 mm,  $p = 0,043$ ) al diagnóstico.

**Tabla 1.** Diferencias en la presentación de las variables clínico-patológicas de acuerdo con el subtipo intrínseco de cáncer de mama.

Subtipos intrínsecos CM	Luminal B (n=103) Valor (%)	Luminal B/HER2+ (n=34) Valor (%)	HER2-enriquecido (n=21) Valor (%)	p valor
<b>Edad de diagnóstico</b>				
≤ 50 años	20 (19,4)	9 (26,5)	7 (33,3)	0,31 <sup>b</sup>
> 50 años	83 (80,6)	25 (73,5)	14 (66,7)	
<b>Estadio clínico al diagnóstico</b>				
I/II	58 (56,3)	23 (67,6)	3 (14,3)	<0,001 <sup>b</sup>
III/IV	45 (43,7)	11 (32,4)	18 (85,7)	
<b>Bloom Richardson</b>				
I	6 (5,9)	2 (5,9)	0 (0,0)	0,026 <sup>b</sup>
II	62 (60,8)	17 (50,0)	6 (28,6)	
III	34 (33,3)	15 (44,1)	15 (71,4)	
No hay registro*	1	0	0	
<b>Compromiso ganglios linfáticos al diagnóstico</b>				
Sí	65 (63,1)	17 (50)	11 (52,4)	0,327 <sup>a</sup>
No	38 (36,9)	17 (50)	10 (47,6)	
<b>Tamaño del tumor al diagnóstico (mm)</b>				
Mediana [IQR]	32,5 [20,0-50,0]	29,5 [20,0-46,2]	49,0 [30,0-58,5]	0,043 <sup>c</sup>

Subtipos intrínsecos CM	Luminal B (n=103) Valor (%)	Luminal B/HER2+ (n=34) Valor (%)	HER2-enriquecido (n=21) Valor (%)	p valor
<b>Administración de neoadyuvancia</b>				
Sí	54 (52,4)	15 (44,1)	13 (61,9)	0,432 <sup>a</sup>
No	49 (47,6)	19 (55,9)	8 (38,1)	
<b>Manejo quirúrgico</b>				
Cuadrantectomía	45 (43,7)	16 (47,1)	3 (14,3)	0,03 <sup>a</sup>
Mastectomía	58 (56,3)	18 (52,9)	18 (85,7)	
<b>Recurrencia</b>				
Sí	29 (29,6)	5 (16,1)	7 (38,9)	0,18 <sup>a</sup>
No	69 (70,4)	26 (83,9)	11 (61,1)	
No hay registro*	5	3	3	
<b>Tipo de recurrencia</b>				
Local-Regional	5 (17,2)	3 (60)	1 (14,3)	0,115 <sup>b</sup>
Sistémica	24 (82,8)	2 (40)	6 (85,7)	
No hay registro*	5	3	3	
No presentó recurrencia**	69	26	11	
<b>Estado vital</b>				
Fallecida	24 (23,5)	6 (17,6)	7 (33,3)	0,427 <sup>b</sup>
Viva	78 (76,5)	28 (82,4)	14 (66,7)	
No hay registro*	1	0	0	

CM: cáncer de mama; IQR: índice intercuartílico.

Pruebas estadísticas: <sup>a</sup> Prueba Chi-cuadrado, <sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>c</sup> Prueba Kruskal Wallis.

Las categorías No hay registro\* y No presentó recurrencia\*\* no se tuvieron en cuenta en los análisis estadísticos.

Respecto al manejo terapéutico, la mayoría de las mujeres con tumores del subtipo HER2-enriquecido recibieron neoadyuvancia (61,9%) y manejo quirúrgico por mastectomía (85,7%), a diferencia de las pacientes con subtipo luminal B y luminal B/HER2+, que presentaron porcentajes equiparables en el tratamiento con neoadyuvancia y en el manejo quirúrgico por mastectomía y cuadrantectomía.

Por otro lado, se observó que los tumores del subtipo HER2-enriquecido presentaron una mayor expresión de Ki67 en comparación con los otros subtipos (50,0% vs. luminal B/HER2+: 30,0% y luminal B: 20,0%,  $p=0,001$ ). Así como se ha reportado previamente en la literatura (21,27), la expresión de GRB7 se observó exclusivamente en tumores HER2-positivos, con una prevalencia similar entre los subtipos HER2-enriquecido (66,7%) y luminal B/HER2+ (67,6%) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Diferencias en la expresión de Ki67 y GRB7 según el subtipo intrínseco de cáncer de mama.

Expresión de los receptores hormonales	Luminal B (n=103) Valor (%)	Luminal B/HER2+ (n=34) Valor (%)	HER2-enriquecido (n=21) Valor (%)	p valor
Ki67 (Mediana [IQR])	20 [20-40]	30 [20- 40]	50 [30-70]	0,001 <sup>a</sup>
<b>Expresión de GRB7</b>				
Positivo	0 (0,0)	23 (67,6)	14 (66,7)	<0,001 <sup>b</sup>
Negativo	101 (100,0)	11 (32,4)	7 (33,3)	
No hay registro*	2	0	0	

IQR: índice intercuartílico

Prueba estadística: <sup>a</sup> Prueba Kruskal Wallis, <sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher

La categoría No hay registro\* no se tuvo en cuenta en los análisis estadísticos.

## 2. Diferencias clínico-patológicas según la expresión tumoral de GRB7

Teniendo en cuenta que nuestros resultados indican que la expresión de GRB7 es exclusiva de tumores HER2-positivos, pero que también hay un grupo de tumores que no expresa GRB7, se analizaron las diferencias en la presentación de variables clínico-patológicas de acuerdo con la expresión de GRB7, exclusivamente en los grupos luminal B/HER2+ y HER2-enriquecido (Tabla 3).

Se observó una mayor expresión de Ki67 en los casos con expresión positiva de GRB7 en comparación con los GRB7-negativos (40,0% vs. 27,5%,  $p=0,029$ ). Por otra parte, se observó una tendencia en los casos GRB7-negativos a presentar con mayor frecuencia recurrencias (41,2% vs. 15,6%,  $p=0,07$ ), y un mayor tamaño tumoral (51 mm vs. 30 mm,  $p=0,097$ ), comparado con los casos GRB7-positivos.

**Tabla 3.** Diferencias en la presentación de variables clínico-patológicas según la expresión tumoral de GRB7, en tumores HER2-positivos

Expresión GRB7	GRB7 positivo (n=37) Valor (%)	GRB7 negativo (n=18) Valor (%)	p valor
<b>Edad de diagnóstico</b>			
≤ 50 años	11 (29,7)	5 (27,8)	0,31 <sup>b</sup>
> 50 años	26 (70,3)	13 (72,2)	
<b>Estadio clínico al diagnóstico</b>			
I/II	19 (51,4)	7 (38,9)	0,561 <sup>a</sup>
III/IV	18 (48,6)	11 (61,1)	
<b>Bloom Richardson</b>			
I	2 (5,4)	0 (0)	0,320 <sup>b</sup>
II	13 (35,1)	10 (55,6)	
III	22 (59,5)	8 (44,4)	
<b>Compromiso ganglios linfáticos al diagnóstico</b>			
Sí	19 (51,4)	8 (44,4)	0,847 <sup>a</sup>
No	18 (48,6)	10 (55,6)	
<b>Tamaño del tumor al diagnóstico (mm)</b>			
(Mediana [IQR])	30 [25- 50]	51 [30-70]	0,097 <sup>c</sup>
<b>Administración de neoadyuvancia</b>			
Sí	18 (48,6)	10 (55,6)	0,847 <sup>a</sup>
No	19 (51,4)	8 (44,4)	
<b>Manejo quirúrgico</b>			
Cuadrantectomía	15 (40,5)	4 (22,2)	0,29 <sup>a</sup>
Mastectomía	22 (59,5)	14 (77,8)	
<b>Recurrencia</b>			
Sí	5 (15,6)	7 (41,2)	0,18 <sup>a</sup>
No	27 (84,4)	10 (58,8)	
No hay registro	5	1	
<b>Tipo de recurrencia</b>			
Local-Regional	1 (9,1)	3 (42,9)	0,115 <sup>b</sup>
Sistémica	4 (90,9)	4 (57,1)	
No hay registro*	5	1	
No presentó recurrencia**	27	10	
<b>Estado vital</b>			
Fallecida	8 (21,6)	5 (27,8)	0,737 <sup>b</sup>
Viva	29 (78,4)	13 (72,2)	
Ki67 (Mediana [IQR])	40 [30-60]	27,5 [20,0-37,5]	0,029 <sup>c</sup>

GRB7: proteína adaptadora; IQR: índice intercuartílico

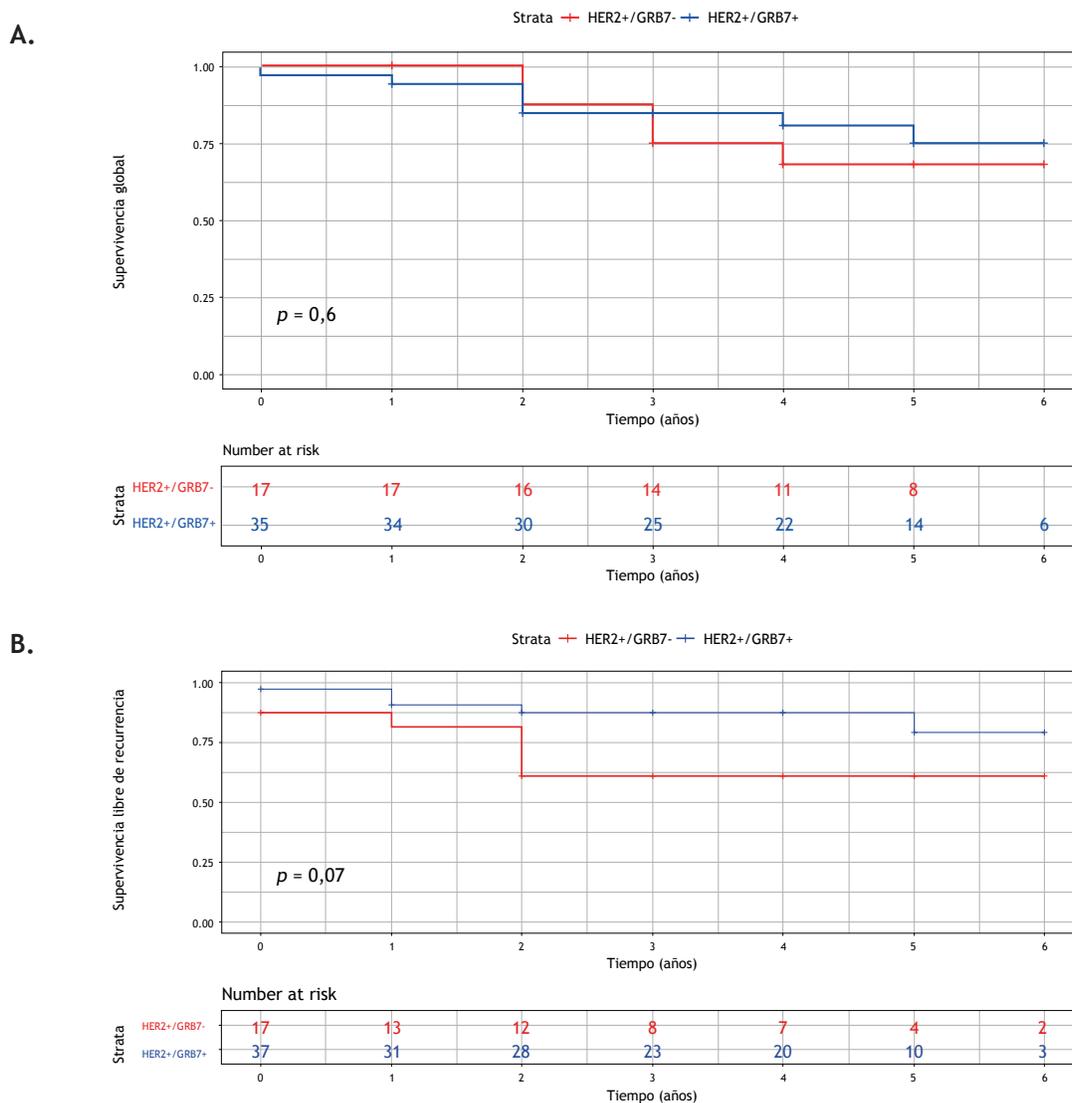
Pruebas estadísticas: <sup>a</sup> Prueba Chi-cuadrado, <sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher, <sup>c</sup> Prueba U Mann Whitney

Para los análisis estadísticos no se tuvieron en cuenta las categorías No hay registro\* y No presentó recurrencia\*\*.

También se evaluaron las diferencias en la presentación de las variables clínico-patológicas de acuerdo con la intensidad de tinción de GRB7 (débil (1+) vs. moderada (2+) vs. fuerte (3+)) en tumores HER2-positivos; no obstante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de análisis (datos no mostrados).

### 3. Supervivencia global y libre de recurrencia según la expresión de GRB7

Se evaluaron las diferencias en los tiempo de SG y SLR de acuerdo con la expresión de GRB7 en pacientes con cáncer de mama HER2-positivos (Figuras 1A-B). Este análisis no mostró diferencias estadísticamente significativas en la SG (5,9 vs. 5,6 años,  $p=0,6$ ) ni SLR (5,3 años vs. 4,1 años,  $p=0,070$ ) entre los grupos HER2+/GRB7+ y HER2+/GRB7-. No obstante, opuesto a lo reportado en la literatura (22,28), fue posible observar una tendencia en los tumores GRB7-positivos a presentar una media de SLR mayor que los GRB7-negativos (Figura 1B).



**Figura 1.** A. Supervivencia global (SG). B. Supervivencia libre de recurrencia (SLR) de acuerdo con la expresión de GRB7 en tumores HER2-positivos.

## Discusión

Estudios previos de cáncer de mama en la población colombiana han reportado una alta prevalencia del subtipo luminal B, con porcentajes que varían entre el 30,0% y 40,0%, comparados con lo reportado en otros grupos poblacionales (16,27,29). Este subtipo, al presentar menor expresión del RP, mayor índice de proliferación celular, y en algunos casos, la amplificación del gen *ERBB2*, se asocia con un pronóstico menos favorable, comparado con el luminal A (30-36). Un comportamiento similar se ha descrito para el subtipo HER2-enriquecido (37-39). Estudios en cáncer de mama han reportado una alta correlación de la expresión de *GRB7* con la amplificación de *ERBB2*, como resultado de la proximidad genética de ambos genes en el cromosoma 17 región q12 (20,21,24). No obstante, otros estudios realizados en población femenina estadounidense y líneas celulares, también han reportado que la proteína GRB7 puede expresarse, en menor medida, de manera independiente en tumores triple negativos y luminales/HER2 negativos (40-42). La coexpresión de HER2/GRB7 en tumores de mama se ha reportado asociada con un pronóstico desfavorable de la enfermedad (22). Este evento se ha atribuido a la acción conjunta de estas proteínas en el crecimiento tumoral, y al rol regulador de GRB7 en la señalización de HER2 (20,24,43).

Teniendo esto en cuenta, el objetivo de este estudio fue evaluar las diferencias en la presentación de variables clínico-patológicas de acuerdo con la coexpresión de HER2/GRB7 en un grupo de mujeres colombianas con cáncer de mama de los subtipos luminal B y HER2-enriquecido. Nos enfocamos particularmente en estos dos subtipos teniendo en cuenta que estudios previos en nuestra población han demostrado una mayor prevalencia del subtipo luminal B (14,15), que nuestros estudios previos sugieren una expresión diferencial de *ERBB2* y *GRB7* de acuerdo con la ancestría genética (18) y que además se ha observado una mayor prevalencia de los tumores HER2-positivos en mujeres latinas (13,44). Adicionalmente, los resultados de nuestro estudio muestran que la expresión de GRB7 es exclusiva de tumores HER2-positivos, razón por la cual se llevó a cabo el análisis de la expresión de GRB7, y su asociación con la presentación de variables clínico-patológicas, exclusivamente en estos subtipos.

Nuestros resultados mostraron una mayor expresión del índice de proliferación celular Ki67 en tumores GRB7-positivos. Esto se relaciona con el papel

biológico de GRB7, el cual interactúa con HER2 a través de su dominio SH2, para la activación de vías de señalización involucradas en procesos de tumorigénesis como, por ejemplo, las vías HER2-Akt-mTOR y HER2/GRB7/RAS (19,20,24,43). Por las implicaciones que tiene la activación de estas vías de señalización en la tasa de crecimiento del tumor, una mayor expresión de Ki67 se considera un marcador de relevancia clínica (26,42). Diferentes estudios en cáncer de mama (28), y en otros modelos como cáncer de cérvix (45), han reportado un mayor tamaño tumoral en casos con expresión positiva de GRB7. No obstante, nuestros resultados mostraron la tendencia contraria. Aunque no fue estadísticamente significativo, los casos GRB7-negativos presentaron una media de tamaño tumoral mayor, comparado con los casos GRB7-positivos. Un estudio reciente evaluó el papel de GRB7 mediante ensayos de inhibición de su actividad en líneas celulares de cáncer de mama triple negativo y HER2-positivo, y reportaron que esta proteína interviene principalmente en procesos de supervivencia e inhibición de apoptosis, más que en procesos de proliferación celular (40,41), lo cual puede explicar en parte los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Con respecto al impacto de la coexpresión de HER2/GRB7 en el desenlace, para cáncer de mama se han reportado menores tiempos de supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia en casos con la coexpresión de HER2/GRB7, comparados con los pacientes con expresión exclusiva de HER2 o de HER2 y un bajo nivel de expresión de GRB7 (22,28). En este caso, nuestros resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los desenlaces evaluados en tumores HER2-positivos, de acuerdo con la expresión de GRB7. Sin embargo, aunque no fue estadísticamente significativo, se observaron mayores tiempos de SLR en los casos GRB7-positivos, comparados con los negativos. Es posible que este evento se relacione con la mayor sensibilidad que tienen los tumores HER2+/GRB7+, con alta capacidad proliferativa, y al efecto de los agentes quimioterapéuticos (34,46-48). Adicionalmente, el uso de terapias blanco-dirigidas al HER2 con anticuerpos monoclonales, ha mejorado de forma significativa la supervivencia de los pacientes con tumores HER2-positivos (49,50), lo que podría explicar en parte nuestros resultados, ya que no observamos diferencias en la supervivencia entre los grupos evaluados. Por lo tanto, aún es necesario realizar estudios que determinen si las diferencias en los desenlaces en tumores HER2-positivos según

la expresión de GRB7 puede relacionarse con la administración del tratamiento adyuvante.

Finalmente, en el análisis de comparación de las variables clínico-patológicas según la intensidad de tinción de GRB7, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Estudios que han comparado la factibilidad de determinar el porcentaje de positividad vs. la intensidad de tinción para diferentes marcadores de IHQ, como por ejemplo p53, EGFR, APC, y  $\beta$ -catenina, han mostrado una baja reproducibilidad en la evaluación de la intensidad de la tinción entre patólogos (51), lo que sugiere que esta medida de expresión proteica debería ser reevaluada en caso de que quisiera usarse como una medida que se correlacione con el pronóstico de la enfermedad.

Este trabajo es el primero en evaluar las diferencias en la presentación de variables clínico-patológicas según a la coexpresión de HER2/GRB7 en mujeres colombianas con cáncer de mama. Aún así, se reconoce la presencia de algunas limitantes, principalmente relacionadas con el tamaño de la muestra (n=158). Debido a la baja representación de tumores HER2-positivos en este estudio, es posible que los grupos de coexpresión de HER2/GRB7 no alcanzaran a brindar el suficiente poder estadístico para encontrar las asociaciones reportadas en otros estudios. Por otro lado, los análisis realizados no fueron controlados por covariables como el tratamiento; es por esto que aún se requieren estudios futuros que puedan dar solución a estas limitantes.

## Conclusión

Los resultados reportados en nuestro estudio sugieren que los tumores de mama que coexpresan HER2/GRB7 presentan mayores índices de proliferación celular. No obstante, nuestros resultados no mostraron diferencias en el desenlace de la enfermedad según la coexpresión de estos marcadores en pacientes colombianas con cáncer de mama.

## Consideraciones éticas

La realización de este trabajo siguió las recomendaciones para investigar con seres humanos, promulgadas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, y por consideración del Comité de Ética en Investigaciones del INC, este estudio se consideró sin riesgo, por lo que no se requirió la aplicación de consentimiento informado.

## Fuentes de financiación

Este proyecto (C19010300-411) fue financiado por el Instituto Nacional de Cancerología, con recursos de inversión-nación, convocatoria 217 de 2017.

## Referencias

- Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(3):409-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011>
- Di Sibio A, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Female breast cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S110-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.08.010>
- Lei S, Zheng R, Zhang S, Chen R, Wang S, Sun K, *et al*. Breast cancer incidence and mortality in women in China: temporal trends and projections to 2030. *Cancer Biol Med*. 2021;18(3):900-9. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0523>
- Barbieri RL. Chapter 10 - Breast. Strauss JF, Barbieri RL, Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition). Elsevier. 2019;248-255.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00010-X>
- Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa Ó. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Cuarta edición. Bogotá D. C. Instituto Nacional de Cancerología, 2017, v.1. p. 124. Disponible en: [https://www.cancer.gov.co/recursos\\_user/files/libros/archivos/ATLAS\\_de\\_Mortalidad\\_por\\_cancer\\_en\\_Colombia.pdf](https://www.cancer.gov.co/recursos_user/files/libros/archivos/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf)
- Turashvili G, Brogi E. Tumor heterogeneity in breast cancer. *Front Med*. 2017;4:1-11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00227>
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, *et al*. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(6):619-26. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0627>
- Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, *et al*. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS*. 2001;98(19): 10869 -74. <https://doi.org/10.1073/pnas.191367098>
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1736-47. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr304>
- DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):31-42. <https://doi.org/10.3322/caac.21320>
- Troester MA, Sun X, Allott EH, Geradts J, Cohen SM, Tse CK, *et al*. Racial differences in PAM50 subtypes in the Carolina Breast Cancer Study. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(2):1-7. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx135>
- Hines LM, Risendal B, Byers T, Mengshol S, Lowery J, Singh M. Ethnic disparities in breast tumor phenotypic subtypes in hispanic and non-hispanic white women. *J Women's Heal*. 2011;20(10):1543-50. <https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2558>

14. Gómez R, Ossa CA, Montoya ME, Echeverri C, Ángel G, Ascuntar J, et al. Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on chemosensitivity and survival in Hispanic breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy. *E Cancer Med Sci*. 2015;9:562. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.562>
15. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernández-Suarez G, García O, Silva C, Romero A, et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*. 2016;37(7):669-76. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw043>
16. Pinto JA, Saravia CH, Flores C, Araujo JM, Martínez D, Schwarz LJ, et al. Precision medicine for locally advanced breast cancer: Frontiers and challenges in Latin America. *E Cancer Med Sci*. 2019;13:896. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.896>
17. Pérez-Rodríguez G, Aranda-Moreno C, Olivares-Corichi IM, García-Sánchez JR. The association of subtypes of breast cancer with tumour characteristics and reproductive factors in 1326 Mexican women. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(6):462-6. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.56652>
18. Serrano-Gómez SJ, Sanabria-Salas MC, Garay J, Baddoo MC, Hernández-Suarez G, Mejía JC, et al. Ancestry as a potential modifier of gene expression in breast tumors from Colombian women. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183179>
19. Nencioni A, Cea M, Garuti A, Passalacqua M, Raffaghello L, Soncini D, et al. Grb7 upregulation is a molecular adaptation to HER2 signaling inhibition due to removal of Akt-mediated gene repression. *PLoS One*. 2010;5(2):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009024>
20. Pradip D, Bouzyk M, Dey N, Leyland-Jones B. Dissecting GRB7-mediated signals for proliferation and migration in HER2 overexpressing breast tumor cells: GTP-ase rules. *Am J Cancer Res*. 2013;3(2):173-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23593540> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3623837>
21. Bivin WW, Yergiyev O, Bunker ML, Silverman JF, Krishnamurti U. GRB7 expression and correlation with HER2 amplification in invasive breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(8):553-8. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000349>
22. Nadler Y, González AM, Camp RL, Rimm DL, Kluger HM, Kluger Y. Growth factor receptor-bound protein-7 (Grb7) as a prognostic marker and therapeutic target in breast cancer. *Ann Oncol*. 2009;21(3):466-73. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp346>
23. McCann KE, Slamon DJ. Chapter 1 - The molecular biology of HER2 and HER2-Targeted therapies. In: Hurvitz S, McCann K. *HER2-Positive breast cancer*. Elsevier. 2019. p. 1-11. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-58122-6.00001-5>
24. Luoh SW, Wagoner W, Wang X, Hu Z, Lai X, Chin K, et al. GRB7 dependent proliferation of basal-like, HER-2 positive human breast cancer cell lines is mediated in part by HER-1 signaling. *Mol Carcinog*. 2019;58(5):699-707. <https://doi.org/10.1002/mc.22963>
25. Wolff AC, Elizabeth Hale Hammond M, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists Clinical Practice Guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105-22. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.8738>
26. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-23. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt303>
27. Vallejos CS, Gómez HL, Cruz WR, Pinto JA, Dyer RR, Velarde R, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemistry markers: Subtypes and association with clinicopathologic variables in a Peruvian hospital database. *Clin Breast Cancer*. 2010;10(4):294-300. <http://dx.doi.org/10.3816/CBC.2010.n.038>
28. Ramsey B, Bai T, Hanlon Newell A, Troxell M, Park B, Olson S, et al. GRB7 protein over-expression and clinical outcome in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(3):659-69. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1010-0>
29. Simon SD, Bines J, Werutsky G, Nunes JS, Pacheco FC, Segalla JG, et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. *Breast*. 2019;44:113-9. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.008>
30. Kim J, Lee Y, Yoo T, Kim J, Hyun J, Park I, et al. Organ-specific recurrence or metastatic pattern of breast cancer according to biological subtypes and clinical characteristics. *J Breast Dis*. 2019;7(1):30-7. <https://doi.org/10.14449/jbd.2019.7.1.30>
31. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24(Suppl 2):S26-35. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008>
32. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: A collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*. 2010;7(5):e1000279. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000279>
33. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):736-50. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp082>
34. Choi N, Lee SW, Lim Y, Kang E, Kim EK, Kim YJ, et al. Failure patterns between HER2-Negative and HER2-Positive luminal B breast cancer. *Ann Breast Cancer*. 2019;2(1):1-6. Available from: <https://meddocsonline.org/annals-of-breast-cancer/failure-patterns-between-her2-negative-and-her2-positive-luminal-B-breast-cancer.pdf>
35. Ding NH, Liu CF, Hu C, Yuan JQ, Liao WH, Xiao Z. Prognostic factors for luminal B-like breast cancer. *Curr Med Sci*. 2019;39(3):396-402. <https://doi.org/10.1007/s11596-019-2049-8>
36. Hashmi AA, Aijaz S, Khan SM, Mahboob R, Irfan M, Zafar NI, et al. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. *World J Surg Oncol*. 2018;16(1):1-6. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1299-9>
37. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, et al. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast*. 2012;21(1):50-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2011.07.008>
38. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8500-5. PMID: [26339424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26339424/)
39. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F, Rakhit R, Cardoso F, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5700-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.2025>
40. Giricz O, Calvo V, Pero SC, Krag DN, Sparano JA, Kenny PA. GRB7 is required for triple-negative breast cancer cell invasion and survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(2):607-15. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1822-6>

41. Lim RCC, Price JT, Wilce JA. Context-dependent role of Grb7 in HER2+ve and triple-negative breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143(3):593-603. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2838-5>
42. Sparano JA, Goldstein LJ, Childs BH, Shak S, Brassard D, Badve S, *et al.* Relationship between quantitative GRB7 RNA expression and recurrence after adjuvant anthracycline chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7194-203. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3357>
43. Bai T, Luoh SW. GRB-7 facilitates HER-2/Neu-mediated signal transduction and tumor formation. *Carcinogenesis.* 2008;29(3):473-9. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgm221>
44. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, *et al.* US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5): dju055. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>
45. Zhao HB, Zhang XF, Jia XL, Wang H Bin. Grb7 is over-expressed in cervical cancer and facilitate invasion and inhibit apoptosis in cervical cancer cells. *Pathol Res Pract.* 2017;213(9):1180-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2017.05.013>
46. Petit T, Wilt M, Velten M, Millon R, Rodier JF, Borel C, *et al.* Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2004;40(2):205-11. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(03\)00675-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(03)00675-0)
47. Tao M, Chen S, Zhang X, Zhou Q. Ki-67 labeling index is a predictive marker for a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9384. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009384>
48. Li X, Krishnamurti U, Bhattarai S, Klimov S, Reid MD, O'Regan R, *et al.* Biomarkers Predicting pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(6):871-8. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw045>
49. Mendes D, Alves C, Afonso N, Cardoso F, Passos-Coelho JL, Costa L, *et al.* The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer - a systematic review. *Breast Cancer Res.* 2015;17(140):1-14. <http://dx.doi.org/10.1186/s13058-015-0648-2>
50. Rinnerthaler G, Gampenrieder SP, Greil R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20,1115:1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms20051115>
51. Zlobec I, Terracciano L, Jass JR, Lugli A. Value of staining intensity in the interpretation of immunohistochemistry for tumor markers in colorectal cancer. *Virchows Arch.* 2007;451:763-9. <https://doi.org/10.1007/s00428-007-0466-8>

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico, que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

#### Prognostic factors for survival in patients with metastatic skin melanoma, receiving first-line treatment with anti-PD-1 or anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy regimen at the Instituto Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia)

Andrea Marcela Zuluaga-Liberato<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Bonilla-González<sup>2</sup>, Fernando Contreras-Mejía<sup>1</sup>, José Alexander Carreño-Dueñas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup>Fundación CTIC - Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup>Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Fecha de sometimiento: 27/07/2022

Fecha de aceptación: 16/11/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

#### Citación:

Zuluaga-Liberato AM, Bonilla-González CE, Contreras-Mejía F, Carreño-Dueñas JA. Factores pronósticos de la supervivencia en pacientes con melanoma de piel metastásico, que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):91-102. <https://doi.org/10.35509/01239015.903>

#### Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

#### Correspondencia:

Andrea Marcela Zuluaga Liberato  
Unidad de Oncología Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.  
Correo electrónico: [azuluaga89@gmail.com](mailto:azuluaga89@gmail.com)

## Abstract

**Introduction:** In metastatic melanoma, one of the standard treatments is anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy. This research aimed to determine prognostic factors associated with the survival of patients with metastatic melanoma who started first-line treatment with anti-PD-1 or anti-PD-1 and anti-CTLA-4 immunotherapy at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) (Bogotá, Colombia).

**Methods:** A total of 63 medical records from the INC were reviewed from January 2016 to April 2020. A survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method, log-rank test, and Cox regression.

**Results:** Most patients were women (58.7%); 47.6% had acral lentiginous subtype, 17.4% BRAF-mutated melanoma, 20.6% CNS involvement, 50.8% received nivolumab, 41.3% pembrolizumab, and 7.9% nivolumab + ipilimumab. Median progression-free survival (PFS) was 7.3 months with a rate at 1, 2, and 3 years of 38%, 22%, and 12%, respectively, while median overall survival (OS) was 12.2 months with a rate of 50%, 25%, and 19% at 1, 2, and 3 years, respectively. A protective prognostic factor for PFS was to receive nivolumab compared to pembrolizumab (HR=0.427; CI<sub>95%</sub> 0.21-0.86), and for OS, functional status at diagnosis (ECOG 2 HR=12.38; CI<sub>95%</sub> 2.20-69.45).

**Conclusion:** PFS and OS were lower than those of randomized clinical trials in the Caucasian population, but similar to those found in studies that include a higher proportion of the acral lentiginous histological subtype, such as ours. The type of immunotherapy used and functional status at diagnosis were found as prognostic factors.

**Keywords:** Skin neoplasms, melanoma, neoplasm metastasis, immune checkpoint inhibitors, prognosis, survival analysis

## Resumen

**Introducción.** En melanoma metastásico, uno de los estándares de tratamiento es la inmunoterapia anti-PD-1 y anti-CTLA-4. El objetivo de esta investigación fue determinar factores pronósticos asociados con la supervivencia de pacientes con melanoma metastásico, con primera línea con inmunoterapia anti-PD-1 o anti-PD-1 y anti-CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

**Métodos.** Se revisaron 63 historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología de enero de 2016 a abril de 2020. Se realizó un análisis de supervivencia con método de Kaplan-Meier, prueba *log-rank* y regresión de Cox.

**Resultados.** La mayoría de los pacientes fueron mujeres (58,7%); 47,6% tenían subtipo lentiginoso acral, 17,4% BRAF mutado, 20,6% compromiso en SNC, 50,8% recibieron nivolumab, 41,3% pembrolizumab y 7,9% nivolumab + ipilimumab. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses, con una tasa a 1, 2 y 3 años de 38,0%, 22,0% y 12,0% respectivamente; la mediana de supervivencia global fue 12,2 meses con una tasa a 1, 2 y 3 años de 50,0%, 25,0% y 19,0%. Como factor pronóstico protector para SLP se encontró el recibir nivolumab en comparación con pembrolizumab (HR=0,427; IC95% 0,21-0,86) y para SG el estado funcional al diagnóstico (ECOG 2 HR=12,38; IC<sub>95%</sub> 2,20-69,45).

**Conclusión.** La SLP y SG fueron menores a la de ensayos clínicos aleatorizados en población caucásica, pero similar a la encontrada en estudios que incluyen mayor proporción del subtipo histológico lentiginoso acral, como la nuestra. Se encontraron como factores pronósticos el tipo de inmunoterapia utilizada y el estado funcional al diagnóstico.

**Palabras clave:** neoplasias cutáneas, melanoma, metástasis de la neoplasia, inhibidores de puntos de control inmunológico, pronóstico, análisis de supervivencia

## Introducción

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo. Según estimativos de GLOBOCAN 2020, a nivel mundial representa cerca del 1,7% de los casos nuevos de cáncer y 0,6% de las muertes por cáncer (1). En Colombia se estiman cerca de 1805 casos nuevos que corresponden al 1,6% de casos nuevos de cáncer, y 490 muertes al año atribuidas a esta enfermedad, que representa el 0,89% de todas las muertes por cáncer (2). En la enfermedad localizada, la probabilidad de supervivencia a 5 años es cercana al 90%, pero en el escenario metastásico cae a menos del 20% (3-5).

En la enfermedad metastásica, la quimioterapia convencional tiene un papel muy limitado; la dacarbazina en monoterapia fue, durante varias décadas, el estándar de tratamiento, con tasas de respuesta cercanas al 10% y medianas de supervivencia de 6 a 7,5 meses (6).

La inmunoterapia es otra de las modalidades de tratamiento del cáncer, la cual ha ganado popularidad recientemente, por el desarrollo de nuevos y más efectivos agentes como los llamados inhibidores de punto de chequeo inmunológico (*checkpoint inhibitors*), especialmente los anticuerpos contra el receptor CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) como ipilimumab o tremelimumab, y los anticuerpos anti PD-1 (*programmed cell death 1 receptor*) como nivolumab o pembrolizumab, los cuales

han demostrado ser efectivos en pacientes con melanoma avanzado y hacen parte del tratamiento estándar de esta enfermedad (7-12).

En casos de mutaciones de la proteína BRAF V600, otra opción de tratamiento para estos pacientes es la terapia blanco dirigida con la inhibición del BRAF o BRAF más MEK, que también ha mostrado ser de utilidad (13-15), aunque dos ensayos clínicos recientes sugieren que es mejor brindar inmunoterapia como manejo inicial, reservando la terapia blanco para la segunda línea de tratamiento (16,17).

Dentro de los factores pronósticos más importantes en melanoma están el estadio tumoral (3-5), algunas firmas de micro ARN (18), ADN circulante (19), la diversidad del repertorio de receptores TCR en sangre (20), inestabilidad microsatelital (21), la comorbilidad (22), la tasa de positividad ganglionar (relación entre ganglios comprometidos y ganglios resecaados) (23), eventos adversos inmunomediados (24), recuento total de linfocitos en sangre ( $\geq 1500/\text{mm}^3$  es protector) (25), relación neutrófilo/linfocito ( $\geq 4$  es factor pronóstico adverso) (26) y niveles de deshidrogenasa láctica (3), entre otros.

El objetivo del estudio fue determinar los factores pronósticos asociados con la supervivencia de los pacientes con melanoma de piel metastásico, que iniciaron primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, donde se evaluaron los factores pronósticos asociados a la supervivencia en pacientes de cualquier edad con confirmación histopatológica de melanoma maligno de piel metastásico, que iniciaron tratamiento con inmunoterapia con anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, en el INC, entre enero de 2016 y abril del 2020. Se empleó un cálculo de tamaño de muestra requerido para una tasa de falla exponencial y poder estimar la cantidad de pacientes que debían ser seguidos en un tiempo de 12 meses hasta que presentaran el evento de interés (supervivencia). El tamaño de muestra mínimo fue de 62 pacientes. Se excluyeron pacientes con otro tipo de cáncer (segundo tumor primario) al momento del diagnóstico, pacientes con melanoma de mucosas y quienes hubiesen recibido previamente terapia sistémica para melanoma metastásico.

La información clínica se obtuvo directamente de la historia clínica y del paciente o familiares. El tiempo de supervivencia global se tomó desde la fecha de inicio de tratamiento con inmunoterapia anti PD1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4 hasta la fecha de muerte del paciente o en caso de que este evento no hubiese ocurrido, se tomó hasta la fecha del último seguimiento. El tiempo de supervivencia libre de progresión se estimó desde la fecha de inicio de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4 hasta la fecha de muerte o progresión documentada por imágenes o biopsia. En los casos de pseudoprogresión, se tomó como fecha de progresión la evaluación que se consideró confirmatoria de progresión y que llevó a un cambio de tratamiento. Con el fin de disminuir el sesgo de pérdida de seguimiento para el desenlace de mortalidad, se tomó como fecha de fallecimiento el día en que se registró la muerte en el certificado de defunción, por registros de defunción institucionales, historia clínica o el día del fallecimiento mencionado por el familiar en caso de que se hubiese requerido verificación telefónica.

Esta investigación cumplió con los lineamientos establecidos por la Declaración de Helsinki y las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y con los parámetros establecidos por la normatividad nacional; adicionalmente, fue aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones del INC (en la reunión realizada el 02 de junio de 2021, según Acta N° 0013-

21, radicado R00470-21) y fue vigilado por un equipo de monitoreo independiente que verificó la validez de la información registrada en RedCap (*Research Electronic Data Capture*). La fuente primaria de información fue el registro de historias clínicas de SAP bajo los códigos C431 hasta C439 del manual CIE10.

## Análisis estadístico

Para describir las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento, se estimaron frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas; para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviaciones estándar y rangos intercuartílicos). Las descripciones del tiempo de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión/muerte (SLP) se hicieron de forma gráfica y con funciones de tiempo al evento, estimadas mediante el método de Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba de *log-rank* en las curvas de Kaplan-Meier de algunas variables estratificadas para comparar el tiempo al evento. Para la búsqueda de posibles factores pronósticos para los desenlaces de supervivencia global y libre de la enfermedad se realizó mediante un modelo de regresión de Cox y para el cálculo de *Hazard Ratio* (HR) se tomaron como valores estadísticamente significativos los que tuvieron una  $p < 0,05$ .

Los datos perdidos o no válidos no fueron ignorados, aquellos con datos numéricos, campos de datos vacíos o campos con entradas no válidas se convirtieron a valores perdidos del sistema y se registraron respectivamente mediante un punto individual o como 9999 en RedCap. Adicionalmente, en las tablas se muestran como “sin información” y con su respectivo valor en número y en porcentaje. Los análisis se realizaron con SPSS licenciado.

## Resultados

Después de una revisión de historias clínicas de enero de 2016 a abril de 2020, se encontraron 63 registros que cumplieron criterios de elegibilidad, con una mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad metastásica de 68,8 años, diagnosticada como recaída de la enfermedad en 77,7% de los pacientes; 58,7% fueron mujeres, el 50,7% estaban vinculados al régimen contributivo de salud; con respecto al subtipo histológico, el lentiginoso acral fue el más frecuente en 47,6%, seguido de extensión superficial en 17,5%. Una proporción importante de reportes de patología no tenía información sobre la marcación por inmunohistoquímica; sin embargo, en las que sí

la reportaban, la mayoría eran positivas para HMB-45, Melan-A, S-100 y SOX-10; adicionalmente, los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) estuvieron presentes en el 19,0% de los pacientes, la citología predominante fue la epitelioide en 53,9% y el 90,0% fueron testeados para mutación BRAF, encontrando mutación en el 17,4% de los casos, principalmente BRAF V600E. Con respecto a las características clínicas, el 57,1% de los pacientes tenía comorbilidades, siendo en su mayoría hipertensión arterial; 46,0% se presentaron con 2 sitios de metástasis, 20,6% con compromiso en sistema nervioso central, con un promedio de nivel de LDH al diagnóstico de 396 u/L (VR 100-190 u/L). En cuanto a los regímenes utilizados: el 50,8% de pacientes recibió nivolumab, 41,3% pembrolizumab, y régimen combinado de nivolumab + ipilimumab el 7,9%; 9 pacientes tuvieron alguna toxicidad inmunomediada, siendo la endocrina la más común (3 casos). Con respecto a otros tipos de terapias, recibieron radioterapia paliativa la mitad de los pacientes, la mayoría durante la inmunoterapia, y de los pacientes que fueron diagnosticados inicialmente con enfermedad localizada, el 26,5% habían recibido terapia sistémica adyuvante, en su mayoría con Interferón alfa 2b (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas, clínicas y de tratamiento (n=63)

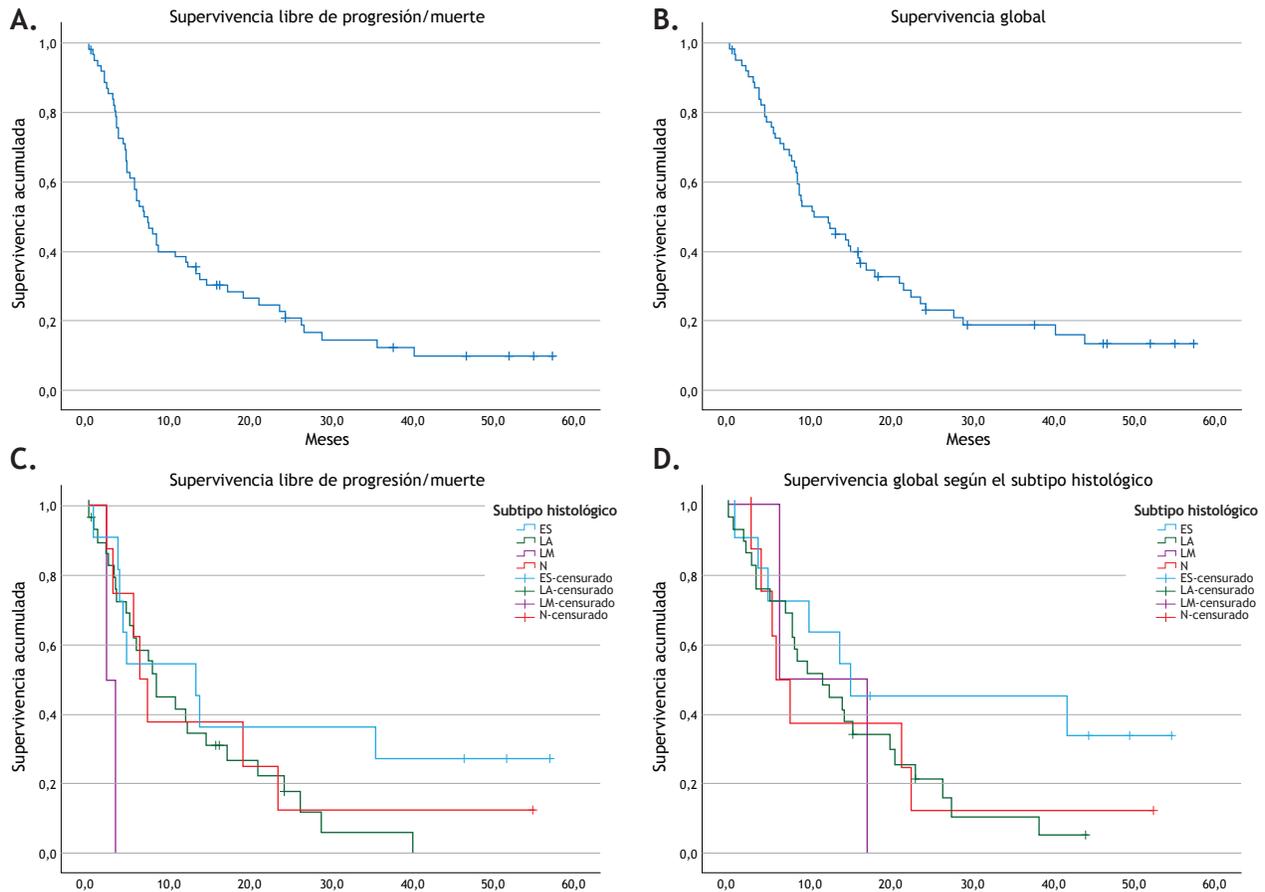
Características		n (%)
<b>Edad al diagnóstico de enfermedad metastásica</b>	Mediana/RIC	68,8 (25-84)
<b>Sexo</b>	Hombre	26 (41,3%)
	Mujer	37 (58,7%)
<b>Estrato socioeconómico</b>	1. Bajo-bajo	9 (14,3%)
	2. Bajo	9 (14,3%)
	3. Medio-bajo	9 (14,3%)
	Sin información	36 (57,1%)
<b>Régimen de seguridad social</b>	Contributivo	32 (50,8%)
	Subsidiado	30 (47,6%)
	Sin información	1 (1,6%)
<b>Subtipo histológico</b>	Lentiginoso acral	30 (47,6%)
	Sin información	12 (19,0%)
	Extensión superficial	11 (17,5%)
	Nodular	8 (12,7%)
	Lentigo Maligno	2 (3,2%)
<b>Índice de mitosis (mm<sup>2</sup>)</b>	Media/stD	7,03 / 5,5
<b>Ki-67 (%)</b>	Media/stD	41,6 / 19,4
<b>Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)</b>	Ausente	34 (54,0%)
	Presente	12 (19,0%)
	Sin información	17 (27,0%)

Características		n (%)
<b>Citología Predominante</b>	Epitelioide	34 (54,0%)
	Mixto	7 (11,1%)
	Fusiforme	1 (1,6%)
	Sin información	21 (33,3%)
<b>Mutación de BRAF</b>	No	46 (73,1%)
	Sí	11 (17,4%)
	Sin información	6 (9,5%)
<b>Tipo de mutación BRAF</b>	V600E	10 (90,9%)
	V600R	1 (9,1%)
<b>Estado funcional inicial</b>	ECOG 0	9 (14,3%)
	ECOG 1	49 (77,8%)
	ECOG 2	4 (6,3%)
	ECOG 3	1 (1,6%)
<b>Comorbilidades</b>	Sí	36 (57,1%)
	No	26 (41,3%)
	Sin información	1 (1,6%)
<b>Cuáles comorbilidades</b>	HTA	28 (77,8%)
	DM2	2 (5,5%)
	Otros	6 (16,7%)
<b>Compromiso metastásico</b>	Recaída metastásica	49 (77,8%)
	De novo	14 (22,2%)
<b>Número de sitios de metástasis</b>	1	18 (28,6%)
	2	29 (46,0%)
	3	9 (14,3%)
	4	3 (4,8%)
	5	4 (6,3%)
<b>Metástasis cerebrales</b>	No	42 (66,7%)
	Sí	13 (20,6%)
	Sin información	8 (12,7%)
<b>IO en 1ª línea para enfermedad, metastásica</b>	nivolumab	32 (50,8%)
	nivolumab + ipilimumab	5 (7,9%)
	pembrolizumab	26 (41,3%)
<b>Toxicidad inmunomediada</b>	No	54 (85,7%)
	Sí	9 (14,3%)
<b>Tipo de toxicidad inmunomediada</b>	Dermatológica	2
	Endocrina	3
	Hepática	2
	Neurológica	2
<b>Radioterapia paliativa</b>	No	32 (50,8%)
	Sí	31 (49,2%)
<b>Momento de la radioterapia paliativa</b>	Antes de la inmunoterapia	11 (17,5%)
	Después de la inmunoterapia	3 (4,8%)
	Durante la inmunoterapia	17 (27%)
<b>Diagnóstico inicial como enfermedad localizada</b>	Sí	49 (77,8%)
	No	14 (22,2%)
<b>Tratamiento adyuvante</b>	No	36 (73,5%)
	Sí	13 (26,5%)
<b>Tipo de tratamiento adyuvante previo</b>	Interferón alfa 2b	11 (84,6%)
	nivolumab	2 (15,4%)

RIC: Rango intercuilítico; stD: Desviación estándar; HTA: Hipertensión arterial; DM2: Diabetes mellitus tipo 2

Durante el seguimiento, 53 pacientes presentaron un evento de supervivencia libre de progresión (84,1%) y 50 pacientes tuvieron desenlace de muerte (79,4%).

Aplicando el modelo no paramétrico del límite del producto, se realizaron las curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de progresión y supervivencia global para cada una de las variables. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,3 meses con una tasa a 1, 2 y 3 años de 38,0%, 22,0% y 12,0% respectivamente; y la mediana de supervivencia global fue de 12,2 meses con una tasa a 1, 2 y 3 años de 50,0%, 25,0% y 19,0% respectivamente ([Figuras 1A y 1B](#)).



ES: Extensión superficial; LA: Lentiginoso acral; LM: Lentigo maligno; N: Nodular

**Figura 1.** A. Supervivencia libre de progresión. B. Supervivencia global. C. Supervivencia libre de progresión según el subtipo histológico. D. Supervivencia global según el subtipo histológico.

### Supervivencia libre de progresión

Los factores asociados a la supervivencia libre de progresión fueron el subtipo histológico (mejor desenlace en extensión superficial y peor en lentigo maligno) ([Figura 1C](#)), el estado funcional (mejor desenlace a mejor estado funcional por ECOG), el tipo de inmunoterapia utilizado (mejor desenlace con nivolumab, seguido de pembrolizumab y nivolumab + ipilimumab) y el haber recibido radioterapia paliativa (mejor desenlace en quienes no recibieron tratamiento).

### Supervivencia global

Durante el seguimiento, 50 pacientes murieron (79,4%). En el análisis simple se encontraron factores asociados a la supervivencia global como el subtipo histológico (mejor desenlace en extensión superficial y peor en lentigo maligno, de manera similar a la supervivencia libre de progresión) ([Figura 1D](#)), estrato socioeconómico (mejor desenlace en estrato bajo-bajo y peor en medio-bajo), estado funcional (a mejor estado funcional, mejor desenlace), inmunoterapia

recibida (mejores desenlaces con nivolumab) y radioterapia recibida (mejor desenlace si no habían recibido irradiación). Por otro lado, aunque no fueron estadísticamente diferentes, se observó una menor supervivencia numérica en quienes tenían mutación de *BRAF*, recaída metastásica, debutaban con 4 o más sitios de metástasis,

presentaban metástasis cerebrales y quienes no tuvieron toxicidad inmunomediada.

Aplicando la prueba de *log-rank*, como estadístico de contraste de hipótesis para comparar las curvas de Kaplan-Meier, se encontraron los siguientes resultados ([Tabla 2](#)).

**Tabla 2.** Análisis simple de supervivencia libre de progresión/muerte y supervivencia global

Características		N	Mediana SLP (meses)	p*	Mediana SG (meses)	p*
Sexo	Hombre	26	8,6	0,181	15,0	0,280
	Mujer	37	5,1		8,3	
Edad	<65 años	26	6,8	0,247	12,4	0,193
	≥65 años	37	6,8		8,9	
Estrato Socioeconómico**	1. Bajo-bajo	9	8,6	0,073	21,5	0,036
	2. Bajo	9	10,7		14,8	
	3. Medio-bajo	9	5,9		7,6	
Régimen de seguridad social	Contributivo	32	7,4	0,192	13,0	0,381
	Subsidiado	30	5,9		8,6	
Subtipo histológico	Extensión superficial	11	13,3	0,035	15,9	0,413
	Lentiginoso acral	30	8,3		12,2	
	Nodular	8	6,3		6,3	
	Lentigo Maligno	2	2,2		6,7	
Linfocitos infiltrantes de tumor (TILs)	Ausente	34	7,9	0,319	13,0	0,486
	Presente	12	5,7		7,6	
Citología Predominante	Epitelioide	34	5,9	0,370	10,2	0,500
	Mixto	7	24,3		24,3	
	Fusiforme	1	19,1		22,5	
Mutación de <i>BRAF</i>	No	46	8,3	0,428	13,0	0,601
	Sí	11	3,7		8,9	
Estado funcional inicial	ECOG 0	9	12,2	<0,001	14,8	<0,001
	ECOG 1	49	7,3		12,4	
	ECOG 2	4	0,5		0,6	
	ECOG 3	1	6,8		8,2	
Comorbilidades	Sí	36	5,9	0,425	10,2	0,164
	No	26	7,9		12,4	
Compromiso metastásico	Recaída metastásica	49	4,6	0,611	8,2	0,538
	De novo	14	8,4		14,4	
Número de sitios de metástasis	1	18	7,4	0,483	13,0	0,314
	2	29	7,3		10,5	
	3	9	6,8		8,2	
	4	3	3,0		3,0	
	5	4	4,6		7,6	

Características		N	Mediana SLP (meses)	p*	Mediana SG (meses)	p*
Metástasis cerebrales	No	42	7,9	0,214	10,2	0,329
	Sí	13	4,2		10,5	
Inmunoterapia	nivolumab	32	14,5	<0,001	21,0	<0,001
	pembrolizumab	26	5,6		8,6	
	nivolumab + ipilimumab	5	1,5		1,5	
Toxicidad inmunomediada	No	54	6,8	0,703	10,2	0,466
	Sí	9	10,7		16,1	
Radioterapia paliativa	No	32	12,0	0,007	16,1	0,008
	Sí	31	5,1		8,6	

SLP: Supervivencia libre de progresión/muerte; SG: Supervivencia global; p\* por *log-rank test*; \*\*Estratificación socioeconómica urbana por servicios públicos domiciliarios

En el análisis multivariado, se encontraron como factores pronósticos para supervivencia libre de progresión el haber recibido inmunoterapia con nivolumab vs. pembrolizumab como factor protector. Para supervivencia global, se encontró como factor de riesgo el tener un pobre estado funcional con ECOG de 2 vs. ECOG de 0, y el haber recibido nivolumab-ipilimumab vs. pembrolizumab ([Tabla 3](#)).

**Tabla 3.** Análisis multivariado de supervivencia libre de progresión/muerte y supervivencia global

Características		HR de SLP	IC <sub>95%</sub>	HR de SG	IC <sub>95%</sub>
Sexo	Hombre	0,605	0,29-1,23	0,79	0,38-1,60
	Mujer	1			
Edad	<65 años	1		1,67	0,83-3,37
	≥65 años	1,54	0,78-2,99		
Estado funcional inicial	ECOG 0	1		12,38	2,20-69,45
	ECOG 1	0,52	0,17-1,55		
	ECOG 2	4,63	0,95-22,43		
	ECOG 3	1,37	0,14-12,99		
Metástasis cerebrales	No	1		1,21	0,54-2,69
	Sí	1,11	0,46-2,63		
Inmunoterapia	nivolumab	0,43	0,21-0,86	3,79	1,19-12,01
	nivolumab + ipilimumab	2,79	0,88-8,76		
	pembrolizumab	1			
Radioterapia paliativa	No	1		1,67	0,77-3,59
	Sí	1,85	0,80-4,25		

HR: *Hazard Ratio*; SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global; IC: Intervalo de confianza

## Discusión

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo y la supervivencia global a 5 años en enfermedad metastásica es menor del 20,0% (3-5); sin embargo, el desarrollo de nuevos medicamentos como los inhibidores de puntos de chequeo inmunológico o la terapia blanco anti BRAF/MEK han empezado a cambiar este panorama. La literatura reportada en Colombia sobre las características epidemiológicas, histológicas y clínicas del melanoma cutáneo muestran una incidencia que ha venido en aumento, pero con gran variabilidad entre regiones del país, siendo en su mayoría series de casos y análisis poblacionales (27-34). Hay dos trabajos de base poblacional con análisis de supervivencia en melanoma cutáneo en pacientes de dos regiones de Colombia: Manizales y Bucaramanga, que incluyeron todos los estadios de la enfermedad y analizaron años desde el 2000 hasta el 2015, siendo uno de ellos un trabajo de tesis (27,33). El presente estudio es el primero en Colombia que busca evaluar factores pronósticos de la SLP y SG en pacientes con melanoma de piel metastásico que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4.

En la presente cohorte, se encontró una mediana de edad al diagnóstico de 68,8 años y fue más frecuente en mujeres, hallazgo similar al reportado por otras publicaciones en Colombia y otros países de Latinoamérica (27-31,33,34). Estos factores no impactaron de forma estadísticamente significativa la SLP o la SG. A diferencia de lo encontrado en poblaciones caucásicas, predominó el subtipo lentiginoso acral, encontrado casi en la mitad de la población, seguido del subtipo de extensión superficial y nodular. La mejor SLP y SG se encontró en el subtipo extensión superficial con medianas de 13,3 y 15,9 meses, respectivamente.

Con respecto a las características de patología, se encontraron linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en el 19,0% de los pacientes, hallazgo que ha estado históricamente asociado con una mejor SG (35); sin embargo, en nuestro estudio no se encontró como un factor pronóstico independiente, posiblemente por los pocos pacientes con este hallazgo y por datos ausentes en los informes de patología.

La mediana de SLP y SG fue 7,3 meses y 12,2 meses, respectivamente, con una tasa de SG a 2 años de 25,0%, siendo un poco mayor a la reportada en el estudio realizado en población colombiana, de 15,3% (33) y menor a la del estudio brasilero de Vázquez et al de 40,0% (36). Adicionalmente, estos resultados obtenidos son menores que los reportados en los

ensayos clínicos aleatorizados con inmunoterapia en primera línea metastásica con nivolumab (11,12), pembrolizumab (9,10) y nivolumab + ipilimumab (7,8) (Tabla 4). Lo anterior podría explicarse, al menos en parte, por la alta frecuencia en población colombiana del subtipo lentiginoso acral (28), que tiene un peor pronóstico con respecto a otros subtipos debido a su baja carga mutacional, menor inmunogenicidad y menor sensibilidad a la inmunoterapia (37). Este subtipo histológico está subrepresentado en las publicaciones de ensayos clínicos aleatorizados fase III, en los que predomina la población europea y norteamericana de raza blanca. En un estudio retrospectivo con 193 pacientes japoneses con melanoma acral avanzado que recibieron en primera línea terapia anti-PD1 en el 74,0%, se reportó una mediana de SLP de 3,5 meses y de SG de 18,1 meses (38), acercándose un poco más a los resultados del presente estudio. Otra explicación a los pobres desenlaces puede ser el acceso limitado a servicios de salud en los países latinoamericanos (29), con frecuentes demoras en el inicio del tratamiento sistémico (96 días desde el diagnóstico al inicio del tratamiento en Bogotá, según los datos de la cuenta de alto costo para el 2022) (39), problemas para la continuidad del manejo y mayores dificultades para acceder a segundas o terceras líneas de tratamiento. Debe tenerse en cuenta que en la presente cohorte casi la mitad de los pacientes pertenecen al régimen de salud subsidiado.

Se han descrito diferentes factores pronósticos en melanoma metastásico, como el sitio de metástasis, los niveles de LDH, número de sitios de metástasis, estado funcional, estado mutacional, comorbilidades (3,40), eventos adversos inmunomediados (24), entre otros. En nuestro estudio encontramos como factores pronósticos para SLP el tipo de inmunoterapia y para SG, el estado funcional y el protocolo de inmunoterapia. Los pacientes que recibieron terapia con nivolumab tuvieron una mediana de SG de 21 meses, con pembrolizumab de 8,6 meses y con nivolumab + ipilimumab de 1,5 meses. El pobre desenlace del subgrupo que recibió nivolumab + ipilimumab podría explicarse porque para el periodo evaluado no se disponía de los datos finales del estudio Checkmate 067 (7,8) y en la práctica institucional se reservaba este esquema para pacientes con factores de mal pronóstico, como el compromiso en SNC, LDH elevada y alta carga tumoral; además, es una población subrepresentada en esta cohorte, con solo 5 pacientes. Ahora se sabe que posiblemente la combinación de nivolumab + ipilimumab o anti-PD1 + anti-LAG3 es la mejor opción para el melanoma cutáneo metastásico.

**Tabla 4.** Supervivencias de los ensayos clínicos aleatorizados.

Tratamiento	Estudio actual	Keynote 066	Checkmate 066	Checkmate 067
	Inmunoterapia	pembrolizumab	nivolumab	nivo + ipi
<b>SLP</b>				
Mediana (meses)	7,3	11,6	5,1	11,5
1 año	38,0%		43,0%	
2 años	22,0%	37,3%	35,0%	
3 años	12,0%	33,1%	32,0%	39,0%
5 años			28,0%	36,0%
<b>SG</b>				
Mediana (meses)	12,2	38,7	37,3	72,1
1 año	50,0%		71,0%	
2 años	25,0%	58,0%	58,0%	64,0%
3 años	19,0%	51,1%	51,0%	58,0%
5 años		43,2%	39,0%	52,0%
<b>EA G3-4</b>	14,3%*	17,0%	16,0%	59,0%

SLP: Supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global; EA G3-4: Eventos adversos grado 3-4.  
\*Eventos adversos inmunomediados.

### Consideraciones éticas

Se han descrito diferentes factores pronósticos en melanoma metastásico, como el sitio de metástasis, los niveles de LDH, número de sitios de metástasis, estado funcional, estado mutacional, comorbilidades (3,40), eventos adversos inmunomediados (24), entre otros. En nuestro estudio encontramos como factores pronósticos para SLP el tipo de inmunoterapia y para SG, el estado funcional y el protocolo de inmunoterapia. Los pacientes que recibieron terapia con nivolumab tuvieron una mediana de SG de 21 meses, con pembrolizumab de 8,6 meses y con nivolumab + ipilimumab de 1,5 meses. El pobre desenlace del subgrupo que recibió nivolumab + ipilimumab podría explicarse porque para el periodo evaluado no se disponía de los datos finales del estudio Checkmate 067 (7,8) y en la práctica institucional se reservaba este esquema para pacientes con factores de mal pronóstico, como el compromiso en SNC, LDH elevada y alta carga tumoral; además, es una población subrepresentada en esta cohorte, con solo 5 pacientes. Ahora se sabe que posiblemente la combinación de nivolumab + ipilimumab o anti-PD1

+ anti-LAG3 es la mejor opción para el melanoma cutáneo metastásico.

Por otro lado, fue sorprendente la diferencia de resultados entre las dos terapias anti-PD1, ya que si bien no hay ensayos clínicos aleatorizados que los comparen directamente, sí se han realizado comparaciones indirectas en estudios retrospectivos y en metaanálisis en red, sin encontrar diferencias en eficacia ni seguridad entre los dos medicamentos (41). Una hipótesis para esta diferencia podría ser que ante el intervalo de dosis mayor con pembrolizumab (dosis cada 3 o 6 semanas) vs. nivolumab (dosis cada 2 o 4 semanas) se formulase el primero en pacientes más enfermos, mayores o con problemas de acceso, lo que se reflejaría en un peor desenlace. Sin embargo, consideramos que este hallazgo podría ser multicausal por las diferencias poblacionales de factores clínicos e histológicos (mayor proporción de subtipo lentiginoso acral en nuestro medio), sumado a diferencias sociodemográficas, genéticas, de servicios de salud, sin dejar de lado el azar.

Estos resultados apuntan una vez más hacia la imperiosa necesidad de realizar más investigación

del cáncer y su tratamiento en población locorregional, dada la subrepresentación de ésta en ensayos clínicos aleatorizados. Se planea, en una publicación posterior, analizar el comportamiento de los valores de laboratorios con el fin de definir si son factores pronósticos en nuestra población.

Las limitaciones del estudio están condicionadas a la calidad de las historias clínicas, encontrando pérdida de ciertos datos, hecho que pudo haber afectado las estimaciones presentadas; sin embargo, se contó con un buen seguimiento de los pacientes hasta presentar el evento de interés. Por otro lado, es importante nombrar que los resultados de los factores pronósticos fueron de carácter exploratorio, debido a la falta de precisión en algunas estimaciones del modelo de Cox, tal como lo evidencian los intervalos de confianza. Este tipo de estudios no se comparan ni reemplazan los ensayos clínicos aleatorizados que cuentan con una metodología con menos probabilidad de sesgos, por lo que no se deben cambiar conductas clínicas con estos resultados.

## Conclusiones

Este es el primer estudio en Colombia sobre factores pronósticos de la supervivencia, en pacientes con melanoma de piel metastásico que reciben primera línea de tratamiento con inmunoterapia anti PD-1 o régimen con anti PD-1 y anti CTLA-4, encontrando características epidemiológicas, histológicas y clínicas similares a lo reportado previamente en población colombiana para melanoma invasivo. La SLP y SG encontrada fue menor a la reportada en ensayos clínicos aleatorizados en población caucásica, pero similar a la encontrada en estudios que incluyen una mayor proporción de subtipo histológico lentiginoso acral, como la nuestra. De forma llamativa, se encontró como factor pronóstico protector el recibir terapia con nivolumab para SLP en comparación con pembrolizumab y para SG se encontró como factor pronóstico el estado funcional al diagnóstico.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

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

## Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor para correspondencia.

## Fuente de financiación

Ninguna

## Referencias

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Cancer Today [Internet]. Global Cancer Observatory. 2021 [citado: 14 oct 2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
3. Keung EZ, Balch CM, Thompson JF, Kirkwood JM, Scolyer R, Sondak V, et al. Melanoma prognosis and staging. In: *Cutaneous melanoma.* Springer, Cham. 2020:271-97. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-05070-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05070-2_4)
4. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2105-10. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7>
5. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins M, Byrd D, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6199-6206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>
6. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al. Phase III multicenter randomized trial of the dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2745-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2745>
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>
8. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
9. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1239-51. <https://doi.org/10.1016/S1470-2045>

10. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob J-J, Mortier L, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2521-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>
11. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, *et al.* Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3937-46. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00000>
12. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>
13. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Lizskay G, Maio M, *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868>
14. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, *et al.* Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>
15. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, *et al.* Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1877-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406037>
16. Atkins M, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong T-G, *et al.* Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2022;41(2):186-97. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>
17. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V, *et al.* Sequencing of ipilimumab plus nivolumab and encorafenib plus binimetinib for untreated BRAF-Mutated metastatic melanoma (SECOMBIT): A randomized, three-arm, open-label phase II trial. *J Clin Oncol.* 2022; 41(2):212-21. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02961>
18. Stark MS, Klein K, Weide B, Haydu LE, Pflugfelder A, Tang YH, *et al.* The prognostic and predictive value of melanoma-related MicroRNAs using tissue and serum: A MicroRNA expression analysis. *EBioMedicine.* 2015;2(7):671-80. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.05.011>
19. Herbreteau G, Vallée A, Knol A, Théoleyre S, Quéreux G, Valey E, *et al.* Quantitative monitoring of circulating tumor DNA predicts response of cutaneous metastatic melanoma to anti-PD1 immunotherapy. *Oncotarget.* 2018;9(38):25265-76. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25404>
20. Hogan SA, Courtier A, Cheng PF, Jaberg-Bentele N, Godinger SM, Manuel M, *et al.* Peripheral blood TCR repertoire profiling may facilitate patient stratification for immunotherapy against melanoma. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(1):77-85. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0136>
21. Roncati L. Microsatellite instability predicts response to anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26(4):341-43. PMID: [30665488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665488/)
22. Bebe F, Hu S, Brown T, Tulp O. Role, extent, and impact of comorbidity on prognosis and survival in advanced metastatic melanoma: A review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(1):16-23. PMID: [30881572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30881572/)
23. Tas F, Erturk K. Lymph node ratio has impact on relapse and outcome in patients with stage III melanoma. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(6):721-26. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01410-4>
24. Indini A, Di Guardo L, Cimminiello C, Prisciandaro M, Randon G, de Braud F, *et al.* Immune-related adverse events correlate with improved survival in patients undergoing anti-PD1 immunotherapy for metastatic melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;145(2):511-21. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2819-x>
25. Urun Y, Yasar HA, Turna H, Esin E, Sedef AM, Alkan A, *et al.* Prognostic factors for survival in patients with metastatic malignant melanoma treated with ipilimumab: Turkish Oncology Group study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2019;25(7):1658-64. <https://doi.org/10.1177/1078155218805539>
26. Zhan H, Ma J-Y, Jian Q-C. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.* 2018;484:136-40. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.05.055>
27. Reyes E, Uribe C, de Vries E. Population-based incidence and melanoma-specific survival of cutaneous malignant melanoma in a Colombian population 2000-2009. *Int J Dermatol.* 2018;57(1):21-7. <https://doi.org/10.1111/ijd.13839>
28. Pozzobon F, Acosta A, Carreño A, Fierro E, *et al.* Características del melanoma cutáneo primario en el Instituto Nacional de Cancerología 2006-2010. *Rev Colomb Cancerol.* 2013;17(3):111-18. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/370/220>
29. Schmerling R, Loria D, Cinat G, Ramos W, Cardona AF, Sánchez J, *et al.* Cutaneous melanoma in Latin America: The need for more data. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;30(5):431-38. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892011001100005>
30. Pozzobon FC, Acosta AE. Epidemiological profile of primary cutaneous melanoma over a 15-year period at a private skin cancer center in Colombia. *Rev. Salud Pública.* 2018;20(2):226-31. <https://doi.org/10.15446/rsap.v20n2.65616>
31. Uribe P, Nova J, Colmenares C, Palma L, Gil-Quinones S. Características del melanoma cutáneo en dos instituciones de Bogotá, Colombia: Análisis 2012-2016. *Rev Colomb Cancerol.* 2021;25(4):188-95. <https://doi.org/10.35509/01239015.692>
32. Pozzobon F, Acosta E, Sebastián J. Cáncer de piel en Colombia: cifras del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2018;26:12-7. Disponible en: [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/4\\_cancer\\_de\\_piel\\_en\\_colombia\\_cifras\\_del\\_instituto\\_nacional\\_de\\_cancerologia.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/4_cancer_de_piel_en_colombia_cifras_del_instituto_nacional_de_cancerologia.pdf)
33. Rodríguez JD. Supervivencia de pacientes diagnosticados con melanoma cutáneo invasivo entre los años 2006 y 2015 en Manizales: Estudio de cohorte de base poblacional. Universidad de Caldas; 2021. Disponible en: <https://repositorio.ucaldas.edu.co/bitstream/handle/ucaldas/16945/Supervivencia%20de%20pacientes%20con%20melanoma%20cut%C3%A1neo%20en%20Manizales.%20JDRB.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
34. Botello-Mojica H, Insuasty-Moreno AP, Jaramillo-Ayerbe F. Caracterización del melanoma maligno en la clínica de tumores de piel y mucosas, Universidad de Caldas, 2005-2015. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2017;25(4):276-83. Disponible en: [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/caracterizacion\\_del\\_melanoma\\_maligno\\_en\\_la\\_clinica\\_de\\_tumores\\_de\\_piel\\_y\\_mucosas\\_universidad\\_de\\_caldas\\_2005-2015.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/caracterizacion_del_melanoma_maligno_en_la_clinica_de_tumores_de_piel_y_mucosas_universidad_de_caldas_2005-2015.pdf)
35. FuQ, ChenN, GeC, LiR, LiZ, ZengB, *etal.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Immunology.* 2019;8(7): e1593806. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2019.1593806>
36. Vazquez V, Silva TB, Vieira M, Torres de Oliveira A, Lisboa MV, Pinto de Andrade DA, *et al.* Melanoma characteristics in Brazil: Demographics, treatment, and survival analysis. *BMC Research Notes.* 2015;8(4):1-9. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-0972-8>
37. Mao L, Qi Z, Zhang L, Guo J, Si L. Immunotherapy in acral and mucosal melanoma: Current status and future directions. *Front. Immunol.* 2021;12:680407. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680407>

38. Nakamura Y, Namikawa K, Yoshino K, Yoshikawa S, Uchi H, Goto K, *et al.* Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma: A multicenter study of 193 Japanese patients. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1198-1206. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.031>
39. Cuenta de alto costo de melanoma en Colombia. Cuenta de alto costo Web site. Updated 2022. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/dia-mundial-del-melanoma-2022/>.
40. Weide B, Richter S, Büttner P, Leiter U, Forschner A, Bauer J, *et al.* Serum S100B, lactate dehydrogenase and brain metastasis are prognostic factors in patients with distant melanoma metastasis and systemic therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081624>
41. Al-Showbaki L, Nadler MB, Desnoyers A, Almugbel FA, Cescon DW, Amir E. Network meta-analysis comparing efficacy, safety and tolerability of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in solid cancers. *J Cancer*. 2021;12(14):4372-78. <https://doi.org/10.7150/jca.57413>

## CASE REPORT

### Acute appendicitis secondary to metastatic uterine cervix squamous cell carcinoma. Case report

### Apendicitis aguda como manifestación clínica secundaria a metástasis de un carcinoma de células escamosas del cérvix. Reporte de caso

Rafael Parra-Medina<sup>1,2,3</sup>, Patricia López-Correa<sup>1,2</sup>, Marwil Pacheco<sup>4</sup>, Alfredo E. Romero-Rojas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Oncological Pathology Group, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Department of Pathology, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Research Institute, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>4</sup> Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Louisville Hospital, Louisville, Kentucky, USA

Fecha de sometimiento: 25/11/2021

Fecha de aceptación: 14/07/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

## Resumen

Las neoplasias primarias y secundarias del apéndice son raras y se encuentran en aproximadamente el 1% de las muestras de apendicectomía quirúrgica. El carcinoma de células escamosas del cuello uterino (CECU) se disemina principalmente por invasión local directa de los tejidos y por vía linfática, y con menor frecuencia a través de los vasos sanguíneos. La diseminación de CECU por vía linfática ocurre de manera temprana y está presente en el 25-50% de los pacientes con carcinomas en estadio IB y II. Presentamos el caso de una mujer de 31 años con antecedente de CECU estadio IVB. La paciente recibió radioterapia paliativa (3 Gy fraccionada para un total de 30 Gy) y posteriormente quimioterapia (cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV y paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV). Dos meses después del inicio de la terapia con radioterapia y quimioterapia, ingresó al hospital presentando dolor abdominal, fiebre y vómitos. La laparotomía reveló apendicitis perforada y un absceso intraabdominal sin evidencia de compromiso de ovario o trompa de Falopio. El examen histopatológico del espécimen extirpado evidenció un proceso inflamatorio agudo severo y la presencia de CECU. En conclusión, describimos el segundo caso de apendicitis aguda secundaria a CECU metastásico, publicado en la literatura médica. Este es un caso interesante debido a la rareza de la apendicitis aguda asociada con el cáncer de cuello uterino metastásico en el apéndice a través de los vasos linfáticos. La historia previa de CECU tuvo un papel importante para definir el diagnóstico histopatológico.

**Palabras clave:** apéndice, carcinoma de células escamosas, metástasis de la neoplasia

#### Citación:

Parra-Medina RP, López-Correa P, Pacheco M, Romero-Rojas AE. Acute appendicitis secondary to metastatic uterine cervix squamous cell carcinoma. Case report. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):103-6. <https://doi.org/10.35509/01239015.835>

#### Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

#### Corresponding author:

Alfredo E. Romero-Rojas  
Oncological Pathology Group, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.  
Email: [errromero@gmail.com](mailto:errromero@gmail.com)

## Abstract

Primary and secondary neoplasms of the appendix are rare and found in approximately 1% of surgical appendectomy specimens. Cervical squamous cell carcinoma (CSCC) spreads mainly by direct local invasion of adjacent tissues and lymphatics and, less commonly, through blood vessels. The spread of CSCC via lymphatics occurs early and is present in 25-50% of patients with stage IB and II carcinomas. We present a 31-year-old female with a history of stage IVB CSCC. The patient received palliative radiotherapy (3 Gy divided for a total of 30 Gy)

and later chemotherapy (cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV and paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV). Two months after the onset of therapy with radiotherapy and chemotherapy, she was admitted to the hospital, presenting with abdominal pain, fever, and vomiting. Laparotomy revealed perforated appendicitis and an intra-abdominal abscess with no evidence of ovary or fallopian tube compromise. Histopathological examination of the excised specimen evidenced a severe acute inflammatory process and the presence of CSCC. In summary, we describe the second case of acute appendicitis secondary to metastatic CSCC, published in the medical literature. This is an interesting case due to the rarity of acute appendicitis associated with metastatic cervical cancer in the appendix via lymphatic vessels. The history of CSCC played a significant role in defining the histopathological diagnosis.

**Keywords:** Appendix; carcinoma, squamous cell; neoplasm metastasis

## Introduction

Primary and secondary neoplasms of the appendix are rare and found in approximately 1% of surgical appendectomy specimens (1). Appendiceal metastasis is extremely uncommon. The reported primary tumors arise from direct extension of a colon carcinoma or primary pelvic malignancy (2). On the other hand, cervical squamous cell carcinoma (CSCC) spreads mainly by direct local invasion of adjacent tissues and lymphatics and, less commonly, through blood vessels. The spread of CSCC via lymphatics occurs early and is present in 25-50% of patients with stage IB and II carcinomas. Hematogenous dissemination is the least common metastatic pathway. Hematogenous spread in carcinoma cervix is more common in the advanced stage and mostly occurs through the venous plexus or the paracervical veins. The 10-year actuarial incidence of distant metastases was 3% in stage IA, 16% in stage IB, 31% in stage IIA, 26% in stage IIB, 39% in stage III, and 75% in stage IVA (3,4). This article aims to present a case of metastatic CSCC in the appendix.

## Case report

The case of a 31-year-old woman diagnosed with CSCC in stage IVB (with invasion to the peritoneum) is described. The CT scan and MRI revealed a large tumor measuring 62 x 52 x 60 mm in the cervix with extension to the isthmus, vagina, and right and left parametria. The pelvic and para-aortic lymph nodes were compromised by the tumor, as well as the peritoneum. The ovaries were free of tumors. The patient received palliative radiotherapy (three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT), 3 Gy divided for a total of 30 Gy) and later chemotherapy (cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> IV and paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV).

Two months after the onset of therapy with radiotherapy and chemotherapy, she was admitted to

the hospital for abdominal pain, fever, and vomiting. Laparotomy revealed perforated appendicitis with intra-abdominal abscess with no ovary or fallopian tube compromise. Thus, peritoneal lavage and appendectomy were performed.

Gross examination evidenced an appendix measuring 8.5 x 2 cm, covered by a fibrinopurulent membrane. A 1.5 cm white nodular mass was recognized as obstructing the lumen in the tip of the appendix. Microscopic examination revealed a severe acute inflammatory process and the presence of large cancerous cells characterized by hyperchromatic nuclei and irregular nuclear outline, extremely large nucleoli, scant cytoplasm, and mitotic figures in the tip of the appendix. Tumor infiltration had spread through lymphatic vessels from the mucosa to the muscularis propria. Compromise by direct invasion was not found (Figure 1A-B). Immunohistochemistry was positive for CKAE1/AE3, CK5/6, p40, p16, and p63 staining (Figure 1C-D) and negative for chromogranin and synaptophysin. The Ki67 proliferation index was approximately 70%. The patient continued to receive palliative radiotherapy and chemotherapy.

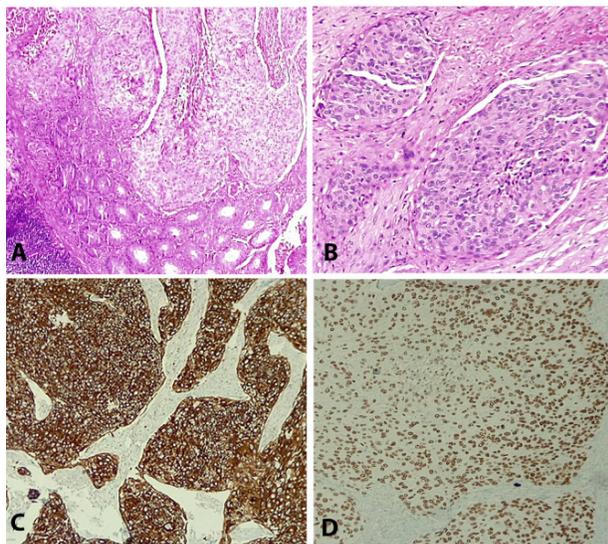
The patient provided written informed consent for the presentation of this case report.

## Discussion

Appendiceal tumors are usually asymptomatic or present symptoms of acute appendicitis and even perforation, as observed in our case. Most cases are detected incidentally during surgery or histopathological examination (5). In general, primary tumor cells infiltrate the mucosa and serosa, while appendiceal metastases spread by direct local extension from the serosa to the mucosa; however, in some cases, the secondary tumor may result from lymphatic or hematogenous dissemination (6), as in our case.

Squamous cell carcinoma of the cervix metastatic to the appendix is remarkably rare. Only one case of a 43-year-old patient with stage IVB CSCC has been reported in the medical literature. This patient also presented acute abdominal symptoms (7). Recently, a similar case has been described, but in a woman with adenocarcinoma of the uterine cervix (8).

The main sites to which CSCC metastasizes are the pelvic and para-aortic lymph nodes and involve the parametria, vagina, endometrium, bladder, and rectum by direct local invasion (9). Hematogenous spread is rare. Rare cases of this blood-borne metastasis, including bone, skin, fallopian tube, muscle, kidney, and gastrointestinal tract, have been described (10-15). The differential diagnosis of metastatic appendix tumors includes neuroendocrine tumors, low and high-grade appendiceal mucinous neoplasms, mucinous adenocarcinoma, colonic-type adenocarcinoma, goblet cell carcinoma, mesenchymal tumors (GIST, desmoid, leiomyoma, leiomyosarcoma), non-carcinoid tumors (ganglioneuroma, pheochromocytoma, paraganglioma), sarcomas (HIV-associated Kaposi sarcoma, desmoplastic small round cell tumors), neuroectodermal and nerve sheath tumors (schwannoma, neurofibroma), lymphomas, and metastasis (2).



**Figure 1.** A-B. The appendix wall was compromised by cancerous cells characterized by hyperchromatic nuclei and irregular nuclear outline, extremely large nucleoli, and scant cytoplasm. C-D. Immunohistochemistry assay showed positivity for CK5/6 (C) and p63 staining (D).

## Conclusión

Herein we describe the second case of acute appendicitis secondary to metastatic squamous cell carcinoma of the cervix published in the medical literature. Our patient exemplifies the unusual presentation of acute appendicitis associated with metastasis to the appendix via lymphatic vessels. The history of CSCC played a significant role in defining the diagnosis in our patient. Therefore, it is important to consider that metastasis to the appendix can be present especially in oncologic patients.

## Referencias

1. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: Retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):75-80. <https://doi.org/10.1007/BF02236899>
2. Leonards LM, Pahwa A, Patel MK, Petersen J, Nguyen MJ, Jude CM. Neoplasms of the appendix: Pictorial review with clinical and pathologic correlation. *Radiographics*. 2017;37(4):1059-83. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160150>
3. Bhandari V, Kausar M, Naik A, Batra M. Unusual metastasis from carcinoma cervix. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(5):358-62. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0692-y>
4. Schmid MP, Franckena M, Kirchheiner K, Sturdza A, Georg P, Dörr W, *et al*. Distant metastasis in patients with cervical cancer after primary radiotherapy with or without chemotherapy and image guided adaptive brachytherapy. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):256-62. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.004>
5. McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Sobin LH. Primary malignant neoplasms of the appendix: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer*. 2002;94(12):3307-12. <https://doi.org/10.1002/cncr.10589>
6. Li Y, Li M, Li X, Sang H. Metastasis to the appendix from adenocarcinoma of the ascending colon: A case report. *Medicine*. 2017;96(11):e6357. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006357>
7. Sudirman A, Sukumar N, Davaraj B. Appendicular metastasis from carcinoma cervix. *Med J Malaysia*. 2001;56(1):100-1. PMID: [11503286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11503286/)
8. Fukai S, Lefor AK, Mizokami K. Laparoscopic appendectomy for metastatic cervical cancer presenting as appendicitis. *Surg Case Rep*. 2021;7(1):114. <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01196-6>
9. Liu Z, Hu K, Liu A, Shen J, Hou X, Lian X, *et al*. Patterns of lymph node metastasis in locally advanced cervical cancer. *Medicine*. 2016;95(39):e4814. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004814>

10. Cherian RM, Jeba J, Mukhopadhyay S, Backianathan S. Unusual sites of metastases of carcinoma cervix. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016218897. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218897>
11. Deel CD, Allen RA, Holman LL, Zuna RE. Adenocarcinoma of the cervix involving the fallopian tube mucosa: Report of a case. *Diagn Pathol.* 2016;11:77. <https://doi.org/10.1186/s13000-016-0529-8>
12. Celik SU, Besli D, Sak SD, Genc V. Thyroid gland metastasis from cancer of the uterine cervix: An extremely rare case report. *Acta medica.* 2016;59(3):97-9. <https://doi.org/10.14712/18059694.2016.97>
13. Pathy S, Jayalakshmi S, Chander S, Thulkar S, Sharma MC. Carcinoma cervix with metastasis to deltoid muscle. *Clin Oncol.* 2002;14(6):447-8. <https://doi.org/10.1053/clon.2002.0106>.
14. Bazine A, Zniber HO, Ghaouti M, Bazine A, Baydada A, Sifat H. An uncommon case of renal metastasis from cervical cancer. *Cureus.* 2017;9(12):e1941. <https://doi.org/10.7759/cureus.1941>
15. Singhal A, Masood S, Mahajan C, Hadi R, Bhalla S. Gastric and colonic metastasis from cancer cervix: An unusual progression with an uncommon cause of mortality. *South Asian J Cancer.* 2015;4(1):51-3. <https://doi.org/10.4103/2278-330X.149959>

## REPORTE DE CASO

### Metástasis tumor a tumor en pulmón: reporte de tres casos y revisión de la literatura

#### Tumor-to-tumor metastasis in the lung: report of three cases and review of the literature

Paula Cristina Castro-Quiroga<sup>1</sup>, Blanca Viviana Fajardo-Idrobo<sup>2</sup>, Diana Marcela Caicedo-Ruiz<sup>3</sup>, Julieth Alexandra Franco-Mira<sup>3</sup>, Carlos Andrés Carvajal-Fierro<sup>4</sup>, Alfredo E. Romero-Rojas<sup>5</sup>, Rafael Parra-Medina<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>3</sup> Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

<sup>4</sup> Unidad Funcional Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>5</sup> Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Fecha de sometimiento: 21/02/2022

Fecha de aceptación: 14/07/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

#### Abstract

Tumor-to-tumor metastases (TTM) correspond to a rare event in which a primary tumor metastasizes to another primary tumor, whether benign or malignant. Lung carcinoma is an unusual recipient, but one of the most frequent donors. In this article, we present three cases of TTM to the lung: the first one is of a woman with a history of papillary thyroid carcinoma and ductal carcinoma in situ of the breast, with the presence of TTM and papillary thyroid carcinoma to a primary adenocarcinoma of the lung. The second case is of a woman with TTM from ductal carcinoma of the breast to a primary pulmonary adenocarcinoma, and the third is TTM from a breast ductal carcinoma to a pulmonary hamartoma. In all three cases, the clinical-pathological connection and complementary immunohistochemical studies were essential.

**Keywords:** Neoplasm invasiveness, tumor-to-tumor metastasis, adenocarcinoma of lung, lung, hamartoma, breast neoplasms, thyroid neoplasms

#### Citación:

Castro-Quiroga PC, Fajardo-Idrobo BV, Caicedo-Ruiz DM, Franco-Mira JA, Carvajal-Fierro CA, Romero-Rojas AE, et al. Metástasis tumor a tumor en pulmón: reporte de tres casos y revisión de la literatura. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):107-13.

<https://doi.org/10.35509/01239015.858>

#### Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

#### Correspondencia:

Rafael Parra-Medina

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.

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

Correo electrónico: [rafa.parram@gmail.com](mailto:rafa.parram@gmail.com)

#### Resumen

Las metástasis tumor a tumor (MTT) corresponden a un evento poco frecuente en el cual se presenta metástasis de un tumor primario a otro tumor primario, bien sea benigno o maligno. El carcinoma de pulmón es un receptor poco habitual, pero uno de los donantes más frecuentes. En el presente artículo presentamos tres casos de MTT como órgano receptor el pulmón: el primero, de una mujer con antecedente de carcinoma papilar de tiroides y carcinoma ductal *in situ* de la mama, con presencia de MTT y carcinoma papilar de tiroides a un adenocarcinoma primario pulmonar. El segundo caso, es una mujer con MTT de carcinoma ductal de mama a un adenocarcinoma primario pulmonar. Y el tercero, de un MTT de un carcinoma ductal de mama a un hamartoma pulmonar. En los tres casos, fue fundamental la correlación clínico-patológica y los estudios complementarios de inmunohistoquímica.

**Palabras clave:** invasividad neoplásica, metástasis tumor a tumor, adenocarcinoma del pulmón, pulmón, hamartoma, neoplasias de la mama, neoplasias de la tiroides

## Introducción

Las metástasis de tumor a tumor (MTT) es una entidad poco frecuente que se define como la presencia de una lesión metastásica de un tumor primario en otro tumor primario, sincrónico o metacrónico (1). Fue descrita por primera vez por Fried en 1930 (2), quien documentó un meningioma con una metástasis de un cáncer pulmonar. Se han propuesto 4 criterios para su definición, que consisten en la presencia de más de una neoplasia primaria maligna: que en la misma lesión coexistan las dos neoplasias; que el foco metastásico esté rodeado por un tumor histológicamente diferente sin o con una zona transicional intermedia que excluya “tumor de colisión”; que haya presencia de compromiso extravascular; y que el tumor recipiente sea diferente a una malignidad hematológica o linfática (3-6).

En la literatura médica se han descrito aproximadamente 200 casos de MTT en diferentes localizaciones anatómicas (7-10). Los tumores receptores pueden ser benignos y malignos, de los cuales los benignos más frecuentes son adenoma adrenocortical y meningioma, y los malignos son el carcinoma renal y tiroides. Mientras que los tumores donantes más frecuentes (tumores metastásicos) son el cáncer de pulmón y mama, seguido de riñón, próstata, endometrio, vejiga, esófago y colon (5,6,11).

En el presente artículo presentamos tres casos metastásicos a pulmón de los cuales dos receptores fueron malignos (adenocarcinomas) y uno benigno (hamartoma).

## Presentación de casos

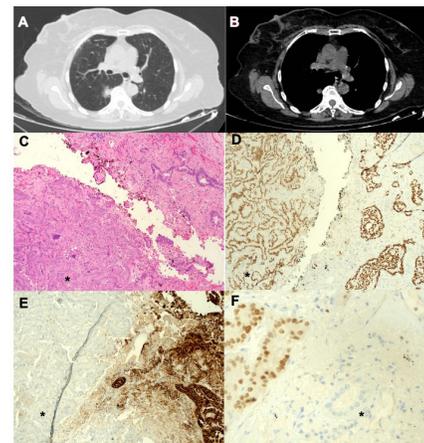
### Caso número uno

Mujer de 70 años, con diagnóstico de dos tumores sincrónicos; el primer tumor, diagnosticado en junio 2019, un carcinoma papilar de tiroides variante de célula alta (50%), clásico (25%), folicular infiltrante (25%), estadio IVb por T4aN1bM1 (metástasis pulmonares), manejado con tiroidectomía, laringuectomía, vaciamiento radical modificado y posteriormente yodoterapia. Y el segundo tumor, un carcinoma de mama derecha ductal *in situ* de patrón sólido y papilar, grado nuclear 3, sin comedonecrosis. Receptor de estrógenos (RE) 100%, receptor de progesterona (RP) 80%. Manejado con cuadrantectomía, radioterapia y tamoxifeno.

En seguimiento de nódulos pulmonares de apariencia metastásica, al parecer del cáncer de tiroides, quien

presenta desde junio 2020 nódulo nuevo, subsólido, espiculado, con componente sólido de 16 mm en segmento 6 del lóbulo superior derecho, con apariencia de un posible primario pulmonar, por lo que es llevada a segmentectomía anatómica con vaciamiento ganglionar mediastinal, encontrando en el estudio macroscópico una lesión nodular de color blanco de 1 x 0,6 cm en contacto con la pleura y localizada a 0,7 cm del borde de resección y lesiones adicionales dispersas de 0,1 x 0,1 cm.

En el estudio histopatológico se observaron dos neoplasias morfológicamente diferentes, las cuales confluían. Se reconoció un adenocarcinoma pulmonar infiltrante de patrones acinar y lepidico con positividad para TTF1 y NapsinaA, y además se observó un carcinoma papilar de tiroides metastásico con positividad para TTF1 y PAX8. Se realizaron además los marcadores p40, p53 y CK20, los cuales fueron negativos en los dos componentes tumorales. En el estudio molecular se reconoció delección del exón 19 del gen EGFR. Se consideró un adenocarcinoma invasivo de pulmón grado 2, estadio IB por pT2aN0M0 con metástasis de tumor a tumor de carcinoma papilar de tiroides a pulmón (Figura 1).

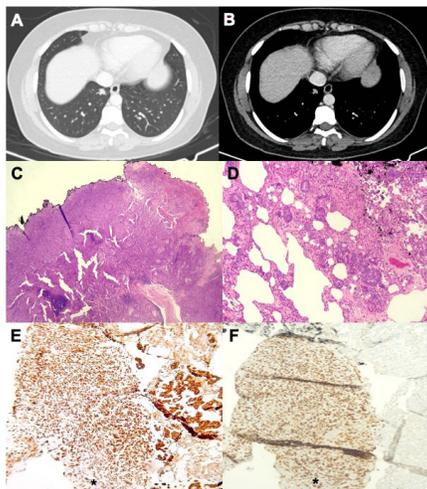


**Figura 1.** A. Tomografía de tórax, ventana de pulmón donde se evidencia nódulo subsólido (tipo part-solid), espiculado en segmento superior del lóbulo inferior derecho. B. Ventana de mediastino en donde se evidencia el componente sólido de 16 mm del nódulo. C. Parénquima pulmonar con presencia de tumor maligno, con arquitectura papilar (izquierdo\*) y acinar (derecha). D. Estudio de inmunohistoquímica positivo para CK7 en el tumor maligno con arquitectura papilar (izquierdo\*) y acinar (derecha). E. Estudio de inmunohistoquímica positivo para Napsina A en el primario pulmonar (derecho) y negativo en el tumor maligno con arquitectura papilar (izquierdo\*). F. Estudio de inmunohistoquímica positivo para PAX8 en el primario tiroideo (izquierdo) y negativo para en el primario pulmonar (derecho\*).

### Caso número dos

Mujer de 44 años, con diagnóstico de un carcinoma ductal de mama de tipo no especial grado II, RE=90%, RP=90%, HER2 negativo y Ki 67=40%, estadio inicial IIa por pT2N0M0, manejado con cuadrantectomía y ganglio centinela en septiembre del 2019, con recaída local en abril del 2021 y durante el seguimiento en la tomografía nódulo sólido, espiculado, nuevo, en lóbulo inferior derecho de 12 mm, resecado en cuña pulmonar y por reporte de patología posteriormente manejado con lobectomía y vaciamiento ganglionar mediastinal.

En el estudio histopatológico se observan dos tumores. El primero, un primario pulmonar de patrones acinar y lepidico, el cual fue reactivo para TTF1 y CK7; el segundo tumor fue un carcinoma metastásico de origen mamario, con positividad para GATA3, RP en un 25%, RE en un 90%. Se realizaron además CK20 y CDX2, los cuales fueron negativos en los dos componentes. Se consideró un adenocarcinoma invasivo de pulmón, estadio IB por pT2aN0M0 con metástasis tumor a tumor de carcinoma papilar de tiroides a pulmón y crecimiento a través de espacios aéreos (STAS) presente (Figura 2).

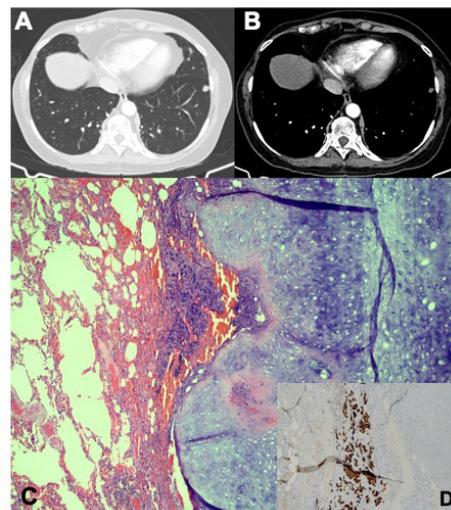


**Figura 2.** A. Tomografía de tórax, ventana de pulmón donde se evidencia nódulo sólido, espiculado en lóbulo inferior derecho de 12 mm. B. Ventana de mediastino donde se evidencia componente sólido del nódulo. C-D. Parénquima pulmonar comprometido por lesión tumoral maligna. E. Estudio de inmunoquímica positivo para CK7 en el tumor maligno de mama (izquierdo \*) y del carcinoma primario pulmonar. F. Estudio de inmunoquímica positivo para CK7 en el tumor maligno de mama y negativo en el carcinoma primario pulmonar.

### Caso número tres

Mujer de 55 años, con antecedente de un carcinoma ductal de tipo no especial de mama con RE negativos, RP=10%, HER2 negativo con progresión ganglionar y metastásico a columna torácica y lumbosacra, a quien durante el seguimiento en estudios imagenológicos documentan un nódulo nuevo, sólido, de 9 mm en el lóbulo inferior izquierdo, por lo que programan para resección de cuña por toracoscopia.

En el estudio histopatológico se observaron dos tumores. El primero, un hamartoma pulmonar en contacto directo con un carcinoma mamario metastásico con positividad para GATA3 sin reactividad para receptores hormonales, con foco metastásico de 1 mm. Se consideró una metástasis de tumor a tumor de un carcinoma mamario a un hamartoma pulmonar (Figura 3).



**Figura 3.** A. Tomografía de tórax, ventana de pulmón donde se evidencia nódulo sólido de 9 mm en el lóbulo inferior izquierdo. B. Ventana de mediastino donde se evidencia componente sólido del nódulo. C. MTT de carcinoma de mama a un hamartoma pulmonar. D. Estudio de inmunoquímica positivo para GATA3 en el carcinoma de mama.

### Discusión

El pulmón es uno de los principales órganos en donde se observa compromiso metastásico, bien sea por vía hematogena, linfática o por crecimiento desde la pleura. Sin embargo, se han reportado pocos casos de MMT a pulmón como órgano receptor en la literatura médica. No se conocen las razones;

sin embargo, se ha asociado a que el parénquima pulmonar tumoral no tiene una red vascular como la del parénquima pulmonar no tumoral. Además, el rápido crecimiento del tumor y la fibrosis asociada, puede que no le permitan tener un adecuado ambiente para recibir las células metastásicas (5). Es conocido que las células tumorales sufren una reprogramación metabólica que les permite subsistir durante el proceso metastásico, en el cual viajan a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático, hasta el órgano específico, donde se someten a las condiciones innatas del nuevo tejido logrando adaptarse a los diferentes cambios metabólicos como los niveles de oxígeno, cantidad y calidad de los nutrientes y fuentes de energía que le permitan sobrevivir (12).

Se han reportado ocho casos de MTT de carcinoma de tiroides a carcinoma de pulmón, incluido el presente caso (6, 13-18) (Tabla 1). El rango de edad varía entre 44 y 82 años. En todos los casos del carcinoma de tiroides, correspondían a carcinomas papilares y en el pulmón se observaron cinco adenocarcinomas invasivos, un adenocarcinoma *in situ* y un carcinoma escamocelular. De estos casos, cinco reportaron el estudio de inmunohistoquímica, en donde los adenocarcinomas primarios pulmonares fueron reactivos para TTF1, CK9, CK19, Napsin-A, mientras que el componente tiroideo fue positivo para tiroglobulina, PAX8, Galectin-3

y TTF1. En estos casos, es fundamental el estudio de inmunohistoquímica teniendo en cuenta que el adenocarcinoma primario pulmonar y el carcinoma de tiroides son TTF1 y CK7 positivos; por lo tanto, es fundamental el estudio complementario con PAX8 y Napsina A para la diferenciación del carcinoma tiroideo por la positividad para PAX8 y del adenocarcinoma primario pulmonar por la positividad para Napsina A (19).

En cuanto a los tumores de MMT de carcinoma de mama a tumores pulmonares, se han descrito siete reportes de casos, incluido los casos presentes (5, 20-23) (Tabla 2). El rango de edad varía entre 41 y 75 años, de los cuales cuatro corresponden a carcinoma ductal infiltrante, dos a carcinoma lobulillar y uno sin tipo histológico especificado. Todos los tumores receptores de pulmón fueron malignos de tipo adenocarcinoma, a excepción de uno de nuestros casos que correspondían a un hamartoma.

Los hamartomas pulmonares son neoplasias benignas poco frecuentes y corresponden a alrededor del 3% de los tumores pulmonares y al 77% de los tumores benignos (24). Se han descrito neoplasias malignas concomitantes con tumores primarios pulmonares o con neoplasias en otras localizaciones (25-27). Solo se ha reportado un caso de un adenocarcinoma prostático metastásico a un hamartoma pulmonar (28).

**Tabla 1.** Metástasis tumor a tumor de tiroides a pulmón

Autor	Género	Edad (años)	Tipo histológico del tumor tiroideo metastásico	Tipo histológico del tumor pulmonar	Inmunohistoquímica
Xue, et al. (6)	Masculino	65	Carcinoma papilar de tiroides	Adenocarcinoma	Pulmón: TTF1+, CK7+, CK19+, Napsin A+, Tiro- Tiroides: TTF1+, CK7+, CK19+, Napsin A-, Tiro+
Lee, et al. (13)	Masculino	56	Carcinoma papilar de tiroides	Adenocarcinoma	ND
Cao, et al. (15)	Masculino	54	Carcinoma papilar de tiroides	Adenocarcinoma	Pulmón: TTF1+, CK7+, CK19+, Napsin A+, Tiro- Tiroides: TTF1+, CK7+, CK19+, Napsin A-, Tiro+, HBME1(+), Galectin-3(+) Otros estudios: p63-, p40-, CK5/6-c-Met (parcial +), ALK-NC(-), ALK(D5F3)(-), ROS1(-)

Autor	Género	Edad (años)	Tipo histológico del tumor tiroideo metastásico	Tipo histológico del tumor pulmonar	Inmunohistoquímica
Nonomura, <i>et al.</i> (16)	Masculino	82	Carcinoma papilar de tiroides	Carcinoma escamocelular	Tiroides: Tiro+
Katsuya, <i>et al.</i> (16)	Femenino	80	Carcinoma papilar de tiroides	Adenocarcinoma	ND
Roscoe, <i>et al.</i> (17)	Femenino	64	Carcinoma papilar de tiroides	Adenocarcinoma	ND
Kim, <i>et al.</i> (14)	Femenino	44	Carcinoma papilar de tiroides	Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	Pulmón: TTF1 +, Tiro- Tiroides: Tiro+
Presente caso	Femenino	70	Carcinoma papilar de tiroides	Adenocarcinoma	Pulmón: TTF1+, Napsina A+, PAX8- Tiroides: TTF1+, Napsina A-, PAX8+ Otros estudios: p40-, P63-, CK20. EGFR mutado: exón 19

ND: No disponible; Tiro: Tiroglobulina

**Tabla 2.** Metástasis tumor a tumor de mama a pulmón

Autor	Género	Edad (años)	Tipo histológico del tumor mamario metastásico	Tipo histológico del tumor pulmonar	Inmunohistoquímica
Piacentini, <i>et al.</i> (21)	Femenino	75	Carcinoma ductal infiltrante	Carcinoma escamocelular pobremente diferenciado	Pulmón: P63+ Mama: RE+, RP+
Piacentini, <i>et al.</i> (21)	Femenino	59	Carcinoma lobulillar	Adenocarcinoma	
Turker, <i>et al.</i> (22)	Femenino	67	Carcinoma invasor	Adenocarcinoma	Pulmón: TTF1+ Mama: GATA3+, RE+
Gönüllü, <i>et al.</i> (20)	Femenino	41	Carcinoma ductal infiltrante	Tumor fibroso solitario	Pulmón: CD34+, vimentina+, AML focal Mama: AE1/AE3+, RE+, RP+
Kang, <i>et al.</i> (5)	Femenino	52	Carcinoma lobulillar	Adenocarcinoma	Pulmón: TTF1+ Mama: RE+, RP+
Velez-Cubian, <i>et al.</i> (23)	Femenino	64	Carcinoma ductal infiltrante	Adenocarcinoma	Pulmón: TTF1+ Mama: GATA3+, RE+, RP+
Presente caso	Femenino	44	Carcinoma ductal infiltrante	Adenocarcinoma	Pulmón: TTF1+, CK7+ Mama: GATA3+, CK7+, RE+, RP+
Presente caso	Femenino	55	Carcinoma ductal infiltrante	Hamartoma	Mama: GATA3+, CK7+, RE-, RP-

## Conclusión

A pesar de ser una entidad poco frecuente, es importante considerar este fenómeno al momento de evaluar lesiones pulmonares, con la finalidad de determinar si se trata de una lesión primaria, metastásica o una MTT. Por tal motivo, es fundamental complementar con la historia clínica y con estudios de inmunohistoquímica.

Comprender este mecanismo de la biología tumoral puede ser de gran utilidad para conocer nuevos mecanismos de metástasis. Adicionalmente, también se han descrito en tumores benignos, por lo tanto, deben existir mecanismos comunes de atracción de células tumorales metastásicas de tumores benignos y malignos.

## Referencias

- Swimley KM, Di Palma S, Thompson LDR. Lobular to lobule: Metastatic breast carcinoma to olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* 2021;15(2):642-8. <https://doi.org/10.1007%2Fs12105-020-01199-z>
- Fried BM. Metastatic inoculation of a meningioma by cancer cells from a bronchiogenic carcinoma. *Am J Pathol.* 1930;6(1):47-52.1. PMID: [19969886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969886/)
- Min KW, Paik SS, Han H, Kim WS, Jang K. Tumour-to-tumour metastasis of lung adenocarcinoma to ovarian serous cystadenoma. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34(7):650-1. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.902431>
- Moody P, Murtagh K, Piduru S, Brem S, Murtagh R, Rojiani AM. Tumor-to-tumor metastasis: pathology and neuroimaging considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(4):367-73. PMID: [22670183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22670183/)
- Kang MJ, An AR, Chung MJ, Kim KM. Tumor-to-tumor metastasis: metastatic invasive lobular carcinoma of the breast within adenocarcinoma of the lung. *J Pathol Transl Med.* 2020;54(2):188-91. <https://doi.org/10.4132%2Fjptm.2019.09.07>
- Xue L, Luan Z, Liu Y, Zou S, Jiang J, Wu N, et al. Pulmonary metastasis of a papillary thyroid carcinoma and primary lung adenocarcinoma: two coincident carcinomas at the same location. *Diagn Pathol.* 2013;8:26. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-26>
- Yano M, Katoh T, Hamaguchi T, Kozawa E, Hamada M, Nagata K, et al. Tumor-to-tumor metastasis from appendiceal adenocarcinoma to an ovarian mature teratoma, mimicking malignant transformation of a teratoma: a case report. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):88. <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0865-6>
- Wang X, Zhang X, Pan W, Han Y, Li Y, Sun H, et al. Co-existence of lung carcinoma metastasis and enchondroma in the femur of a patient with Ollier disease. *Virchows Arch.* 2021;479:203-7. <https://doi.org/10.1007%2Fs00428-020-02936-z>
- Shi L, Guo Z, Wei X, Jia Y, Bao L, Lu J. Gastric signet-ring cell carcinoma metastasis to bilateral ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34(2):126-31. <https://doi.org/10.1097/pgp.000000000000126>
- Toro-Zambrano W, Gómez-Durán Á, Conde-Martin AF, Mayoral-Guisado C, Ruiz-Guerrero A, Rubio-Fernández A. Tumor a tumor: metástasis de carcinoma ductal infiltrante de mama sobre carcinoma de células cromóforas de riñón. *Rev Esp Patol.* 2017;50(1):58-63. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2015.12.006>
- Caballero-Castañeda D, Romero-Rojas AE, Parra-Medina R. «Tumor to tumor metástasis». Un evento poco frecuente. A propósito de un carcinoma renal metastásico a un carcinoma papilar de tiroides. 2017;50(4):222-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.patol.2016.07.002>
- Schild T, Low V, Blenis J, Gomes AP. Unique metabolic adaptations dictate distal organ-specific metastatic colonization. *Cancer Cell.* 2018;33(3):347-54. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.02.001>
- Lee T, Cha YJ, Ahn S, Han J, Shim YM. A rare case of tumor-to-tumor metastasis of thyroid papillary carcinoma within a pulmonary adenocarcinoma. *J Pathol Transl Med.* 2015;49(1):78-80. <https://doi.org/10.4132%2Fjptm.2014.12.15>
- Kim KM, Kim YN, Chu HH, Jin HY, Kim MH, Chung MJ. Papillary carcinoma of thyroid metastatic to adenocarcinoma *in situ* of lung: report of an unusual case. *Korean J Pathol.* 2012;46(3):282-6. <https://doi.org/10.4132%2FKoreanJPathol.2012.46.3.282>
- Cao J, Yu YE, Li NN, Wu YX, Shi JN, Fang MY. Thyroid metastasis from non-small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(8):3013-21. PMID: [31934139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31934139/)
- Nonomura A, Mizukami Y, Shimizu J, Watanabe Y, Kamimura R, Takashima T. Two patients with metastasis of cancer to other neoplasm: A thyroid carcinoma metastatic to a lung carcinoma and a gastric carcinoma metastatic to a thyroid adenoma. *Endocr Pathol.* 1994;5(4):233-9. <https://doi.org/10.1007/bf02921492>
- Roscoe KJ, Raja S, Tronic B, Dou Y. Single F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography hypermetabolic focus containing metastatic papillary thyroid cancer within a primary scarring adenocarcinoma lung cancer. *Clin Nucl Med.* 2006;31(6):359-60. <http://dx.doi.org/10.1097/01.rlu.0000219081.67943.90>
- Katsuya Y, Yoshida A, Watanabe S, Tsuta K. Tumour-to-tumour metastasis from papillary thyroid carcinoma with *BRAF* mutation to lung adenocarcinoma with *EGFR* mutation: the utility of mutation-specific antibodies. *Histopathology.* 2015;67(2):262-6. <https://doi.org/10.1111/his.12643>
- Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1161-8. <https://doi.org/10.1097/00000478-200209000-00006>
- Gonullu G, Sullu Y, Basoglu A, Elmali M, Karaoglanoglu M, Yucel I. Metastatic breast carcinoma to solitary fibrous tumor in the lung. *Indian J Cancer.* 2010;47(1):76-8. <https://doi.org/10.4103/0019-509x.58868>

21. Piacentini F, Rossi G, Casali C, Cadioli A, Barbieri E, Guarneri V. Primary pulmonar cancer colliding with metastatic breast carcinoma: Hitherto unreported cases of cancer-to-cancer metastasis focusing on clinical implications. *Lung Cancer*. 2011;74(1):145-8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2011.06.008>
22. Turker S, Çılbır E, Yılmaz KB, Yetişgin E, İmamoğlu G, İnan K, *et al.* Tumor-to-tumor metastasis: Breast cancer metastasis to lung cancer. *Breast J*. 2020;26(3):534-5. <https://doi.org/10.1111/tbj.13558>
23. Velez-Cubian FO, Gabordi RC, Smith PV, Toloza EM. Tumor-to-tumor metastasis: an unusual case of breast cancer metastatic to a solitary fibrous tumor. *J Thorac Dis*. 2016;8(6):E374-8. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.79>
24. Guo W, Zhao YP, Jiang YG, Wang RW, Ma Z. Surgical treatment and outcome of pulmonary hamartoma: a retrospective study of 20-year experience. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:8. <https://doi.org/10.1186%2F1756-9966-27-8>
25. Ekinci GH, Hacıömeroğlu O, Ersev A, Alpay L, Özgen H, Yılmaz A. The frequency of lung cancer in patients with pulmonary hamartomas: An evaluation of clinical, radiological, and pathological features and follow-up data of 96 patients with pulmonary hamartomas. *Rev Port Pneumol*. 2017;23(5):280-6. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.008>
26. Kanno R, Yonechi A, Higuchi M, Suzuki H, Ohishi A. Concomitant metastatic lung tumor and hamartoma. *Fukushima J Med Sci*. 2014;60(2):129-32. <https://doi.org/10.5387/fms.2013-21>
27. Zeybek A, Sarper A, Kalemci S, Öz N, Abdullah E, Özbudak İH, *et al.* Benign lung tumors and their association with malignant tumors. *Acta Medica Mediterranea*. 2013;29:545-50. Available from: <https://www.actamedicamediterranea.com/archive/2013/medica-3/benign-lung-tumors-and-their-association-with-malignant-tumors>
28. King TC, Myers J. Isolated metastasis to a pulmonary hamartoma. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(4):472-5. <https://doi.org/10.1097/0000478-199504000-00009>

## REPORTE DE CASO

### Tumor de músculo liso uterino de potencial maligno incierto (STUMP): reporte de caso y revisión de la literatura

#### Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP): case report and literature review

Oscar Fernando Serrano-Ortíz<sup>1,2</sup>, Jairo Alonso Hernández-Gómez<sup>3</sup>, Diana Jimena Santana<sup>1</sup>, Carlos Fernando Bonilla<sup>1</sup>, Amaury García-Burgos<sup>1</sup>, Joaquín Luna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecología Oncológica, Clínica Colsanitas, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>3</sup> Fellow Unidad Funcional Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Fecha de sometimiento: 01/03/2022

Fecha de aceptación: 26/07/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

### Abstract

Myometrial smooth muscle neoplasms are the most common gynecologic tumors with a prevalence of 70-80% at age 50. Among women undergoing hysterectomy or myomectomy for a suspected diagnosis of leiomyoma, 0.01% receive a diagnosis of STUMP. Clinically, the average age of presentation is between 41-48 years. Tumors ranging from 3 to 30 cm have been described. Signs and symptoms are similar to leiomyomas, such as abnormal uterine bleeding, anemia, dysmenorrhea, pelvic pain, pelvic mass, infertility or other types of pain secondary to compression of adjacent organs. Due to the limited literature available, there is no definite management consensus, and treatment and follow-up options are limited to observational studies. The standard treatment is total hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy; if fertility has already been completed, there is no role for adjuvant hormonal therapy or chemotherapy. The overall 5-year survival is 92-100%. A case of a 31-year-old woman with STUMP is presented.

**Keywords:** Uterine neoplasms; muscle, smooth; myometrium, leiomyosarcoma

### Resumen

Las neoplasias del músculo liso miometrial son los tumores ginecológicos más comunes, con una prevalencia de 70-80% a los 50 años. Entre las mujeres sometidas a histerectomía o miomectomía por un presunto diagnóstico de leiomioma, el 0,01% recibe el diagnóstico de STUMP. Clínicamente, la edad promedio de presentación es entre los 41-48 años. Se han descrito tumores desde 3 cm hasta 30 cm. Los signos y síntomas son similares a los leiomiomas, como sangrado uterino anormal, anemia, dismenorrea, dolor pélvico, masa pélvica, infertilidad u otros tipos de dolor secundario a la compresión de órganos adyacentes. Debido a la poca literatura disponible, no se tiene un consenso de manejo definido y las opciones de manejo y seguimiento se limitan a estudios observacionales. El tratamiento estándar es la histerectomía total con o sin salpingooforectomía bilateral si ya se ha completado la fertilidad, no hay rol para la terapia hormonal adyuvante o la quimioterapia. La supervivencia global a 5 años es de 92-100%. Se presenta el caso de una mujer de 31 años con un STUMP.

**Palabras clave:** neoplasias uterinas, músculo liso, miometrio, leiomiomasarcoma

#### Citación:

Serrano-Ortíz OF, Hernández-Gómez JA, Santana DJ, Bonilla CF, García-Burgos A, Luna J. Tumor de músculo liso uterino de potencial maligno incierto (STUMP): reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):114-20. <https://doi.org/10.35509/01239015.862>

#### Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

#### Correspondencia:

Jairo Alonso Hernández Gómez  
Unidad de Ginecología Oncológica, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia.  
Correo electrónico: [jairoalonso84@hotmail.com](mailto:jairoalonso84@hotmail.com)

## Introducción

Las neoplasias del músculo liso miometrial son los tumores ginecológicos más comunes, con una prevalencia de 70-80% a los 50 años. La incidencia de sarcoma uterino en mujeres llevadas a histerectomía por presuntos miomas es de 0,23% a 0,49%, aunque en mujeres en la sexta década de la vida pueden ser detectados en más del 1% de los especímenes de histerectomía (1). Entre las mujeres sometidas a histerectomía o miomectomía por un presunto diagnóstico de leiomioma, el 0,01% recibe el diagnóstico de STUMP. La Organización Mundial de la Salud (WHO) clasificó estos tumores en el 2014 como un grado intermedio entre los leiomiomas benignos y los sarcomas malignos (2), considerándolos como tumores de músculo liso con características que descartan un diagnóstico inequívoco de leiomiomasarcoma pero que no cumple con los criterios de un leiomioma o sus variantes y dejan el interrogante de que esa neoplasia pueda comportarse de manera maligna (3).

Los tumores de músculo liso del útero se clasifican en tumores benignos, llamados leiomiomas, o tumores malignos, llamados leiomiomasarcomas, basados en las tres características histopatológicas propuestas por Stanford en 1994: atipia citológica, recuento mitótico y necrosis celular tumoral (4). Con respecto al STUMP, se ha pensado que puede representar un tumor de “transición” entre un leiomioma a un leiomiomasarcoma o posiblemente un no diagnosticado leiomiomasarcoma de bajo grado. Los leiomiomas se caracterizan por bajo índice mitótico, menos de 5/10 CAP (campos de alto poder), no presentan atipia citológica y no tienen necrosis celular, mientras los leiomiomasarcomas se caracterizan por 1 o la combinación de estos 3 criterios. Como regla, un recuento mitótico mayor o igual a 10/10 CAP indica malignidad con o sin atipia celular. Algunas variantes de leiomioma incluyen >5 y <19 mitosis/10 CAP, conocido como leiomioma mitóticamente activo; o atipia citológica sin necrosis tumoral y <10 mitosis/10 CAP llamado leiomioma atípico; aquellas lesiones que no cumplen estas características se clasifican como STUMP. En algunos estudios, uno de los factores más asociados con el comportamiento maligno es la presencia de necrosis de coagulación, caracterizada por una abrupta transición entre células viables y áreas necróticas; su importancia pronóstica es tal, que debe ser diferenciada de otros cambios morfológicos inocuos como la necrosis hialina o la necrosis asociada con ulceración superficial (5).

El término STUMP fue propuesto inicialmente en 1973 por Kempson, para describir tumores con comportamiento clínico maligno que eran difíciles de clasificar como sarcomas usando los criterios histológicos disponibles en la época. Posteriormente, en el estudio de Stanford, de Bell, *et al.*, se analizaron retrospectivamente 213 tumores de músculo liso, sugiriendo 4 categorías de tumores con un potencial de malignidad incierto, hasta que finalmente la WHO introdujo la definición de STUMP. En 2010, D'Angelo y Prat propusieron los siguientes parámetros histológicos para el diagnóstico de STUMP: i) necrosis de células tumorales en un leiomioma típico; ii) necrosis de cualquier tipo con un recuento mitótico mayor o igual a 10/10 HPF o marcada atipia difusa; iii) marcada atipia difusa o focal con recuento mitótico límite; y, iv) necrosis difícil de clasificar (6).

Clínicamente, la edad promedio de presentación es entre los 41-48 años. Se han descrito tumores desde 3 cm hasta 30 cm. Los signos y síntomas son similares a los leiomiomas, como sangrado uterino anormal, anemia, dismenorrea, dolor pélvico, masa pélvica, infertilidad u otros tipos de dolor secundario a la compresión de órganos adyacentes. Factores de riesgo o causas biológicas hasta el momento han sido poco estudiados, el diagnóstico preoperatorio es imposible y el tumor se detecta en la patología definitiva (7).

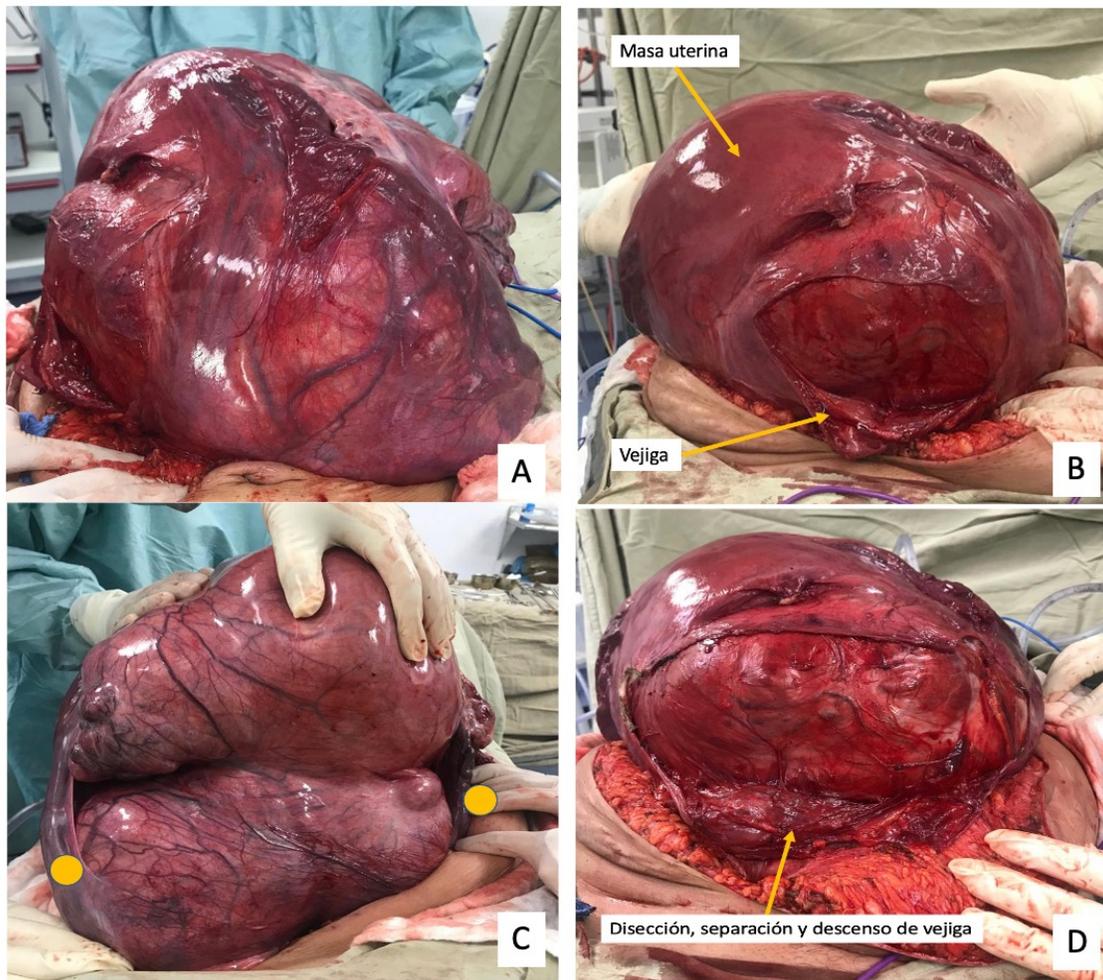
No se tienen consensos definidos de tratamiento, sin embargo, el manejo estándar es la cirugía, y otras opciones de manejo y seguimiento se limitan a estudios observacionales; no hay rol para la terapia hormonal adyuvante o la quimioterapia. Su pronóstico tiene buenas tasas de supervivencia.

## Reporte de Caso

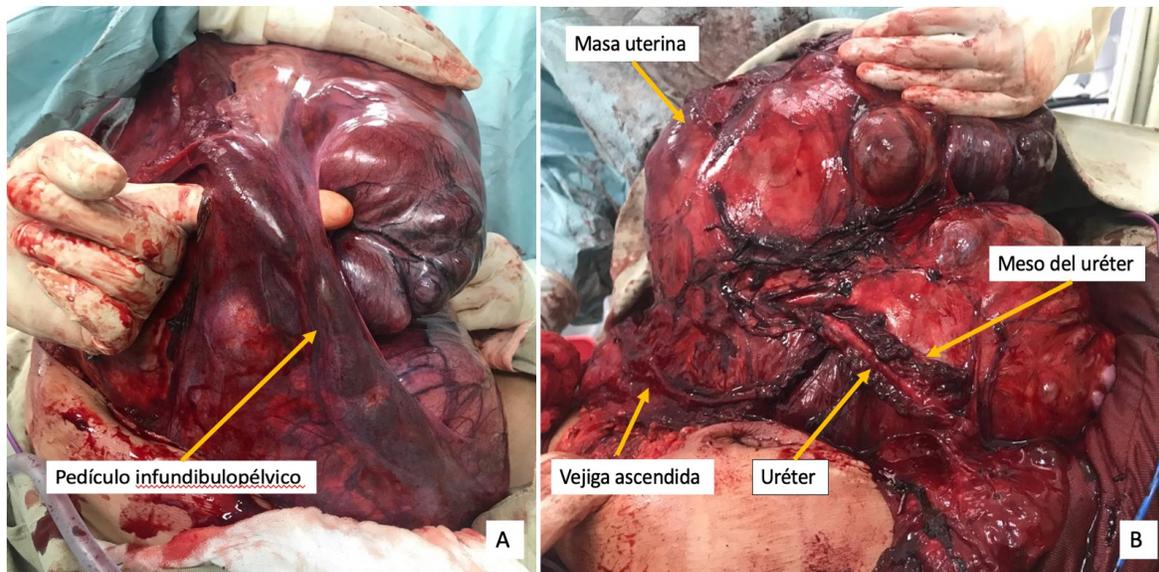
Mujer de 31 años de edad con sensación de masa abdominal y crecimiento progresivo del abdomen en los últimos 2 años, por lo que realizan tomografías de abdomen y pelvis con hallazgo de masa abdominopélvica de 40 cm íntimamente relacionada con el útero como posible leiomioma. No presentaba antecedentes patológicos de importancia. Durante su evaluación, se objetiva una gran masa abdominal de 40-50 cm y al examen ginecológico una masa palpable desde la pelvis. Se decidió programar cirugía con resección de tumor, histerectomía radical, salpingectomía

bilateral y ooforectomía izquierda; encontrando un útero de gran tamaño, aproximadamente 50 cm, con múltiples miomas intramurales y subserosos hipervascularizados, várices pélvicas de gran calibre a nivel de vasos uterinos y pedículos infundibulopélvicos, adherencias firmes de ambos uréteres a paredes uterinas, múltiples miomas en pared posterior e inferior del útero con componente retroperitoneal importante y adherencias firmes a recto-sigmoides. El ovario izquierdo firmemente adherido a pared uterina (Figuras 1 y 2) y durante el procedimiento con un sangrado de 2800 cm<sup>3</sup>, un peso del espécimen quirúrgico de 14 kg y no se presentaron complicaciones. Durante el transoperatorio, requirió de reanimación con altos volúmenes de líquidos, soporte vasopresor

y transfusión de 6 unidades de glóbulos rojos, sin requerimiento de soporte ventilatorio, y posteriormente adecuada evolución con vigilancia en cuidado intensivo y finalmente, egreso sin otras complicaciones. En evaluación de control se evidencia patología con tumor de músculo liso de potencial maligno incierto, con una tasa mitótica <1 mitosis/10 CAP, atipia celular presente focal leve y necrosis presente focal con áreas de degeneración hialina, marcadores de inmunohistoquímica positivos para AML, desmina, caldesmon y receptores de progesterona; Ki67 menor del 10% y negativos CD10, ciclina D1, p16 y receptores de estrógenos. Evolución posterior adecuada; actualmente, 11 meses de seguimiento sin presencia de recaída.



**Figura 1.** Se muestra útero aumentado de tamaño secundario a múltiples lesiones miomatosas intramurales y subserosas. En imagen A, vista lateral de la masa; en B se observa vista anterior de la masa con leve descenso de la vejiga; en C se observa vista posterior de la masa y se señala con dos círculos amarillos los pedículos infundibulopélvicos y en D igual vista anterior de la masa tras mayor disección y descenso del espacio vesicouterino.



**Figura 2.** Estructuras vasculares y anatómicas importantes. Se observa en A el ligamento infundibulopélvico con sus vasos sanguíneos marcadamente dilatados, con calibres de hasta 1 cm y en B se muestra el uréter adherido a pared lateral uterina y con los vasos sanguíneos de su meso dilatados y tortuosos, generando gran dificultad técnica para el procedimiento.

## Discusión

Actualmente, la serie publicada más grande en STUMP es la de Guntupalli, la cual reporta las características histológicas y los desenlaces de 41 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de STUMP. En esta publicación, se identificaron 5 categorías patológicas de STUMP: 1. Neoplasias con necrosis de células tumorales, sin atipia y con índice mitótico  $<10/10$  CAP; 2. Tumores caracterizados por atipia difusa, sin necrosis de células y con índice mitótico  $<10/10$  CAP; 3. Tumores con índice mitótico  $>20/10$  CAP pero sin atipia o necrosis celular; 4. Tumores con celularidad incrementada con índice mitótico  $>4/10$  CAP; y, 5. Tumores con márgenes irregulares o invasión vascular en la periferia del tumor. Se documentó un 7,3% de recurrencia durante el seguimiento de estas pacientes (8). La presencia de necrosis tumoral es un hallazgo importante dado que está presente en el 80% de los leiomiomas. En ausencia de necrosis tumoral, el factor que determina la conducta en tumores con atipia focal, multifocal o difusa es el índice mitótico donde los clínicamente más agresivos son aquellos que constan de  $>10$  mitosis/10 CAP.

Imagenológicamente, el rendimiento de la ecografía y las secuencias de difusión de la RNM para la caracterización de los tumores de músculo

liso del útero es muy limitado. Actualmente, hay pocos datos acerca de la utilidad del 18-FDG PET-CT en estos casos; un estudio retrospectivo chino en 21 pacientes mostró que todos los leiomiomas/STUMP tenían un patrón típico de captación de 18F-FDG con un signo específico de bola hueca, que reflejaba una transición brusca entre las células tumorales necróticas y las viables bien conservadas. Este signo siempre estuvo ausente en los leiomiomas, desde que la necrosis hialina ocurra en los leiomiomas se observará una cantidad variable de colágeno hialinizado interpuesto entre la región degenerada central y las células del músculo liso periférico preservado. No es posible la diferenciación ecográfica preoperatoria del leiomioma a un leiomioma. Algunas características ecográficas son los bordes bien delimitados, lesiones sólidas, hiperecogénicas, heterogéneas y con sombra acústica (7,8). La RNM es la modalidad de imagen más sensible para dar un diagnóstico preoperatorio de leiomioma. Se ha sugerido que aproximadamente un 54% de los leiomiomas no se han identificado previamente a la cirugía.

Un estudio realizado con 77 tumores elaboró un perfil genómico de los mismos, evidenciando que un índice genómico con un punto de corte de 10 es predictor de recurrencia y con un punto de corte de

35 es marcador de pobre supervivencia global (9). Tumores con índice genómico <10 (caracterizados por bajo nivel de rearrreglos cromosómicos) se clasificaron como STUMP con comportamiento clínico benigno, mientras los tumores con índice genómico >10 (con perfiles genómicos complejos) representan los STUMP con pronóstico desfavorable.

A nivel patológico, la inmunohistoquímica es de gran ayuda para la diferenciación de los tumores de músculo liso de otros tipos de tumores. Se caracterizan por una fuerte y difusa expresión de marcadores de diferenciación de músculo liso como actina específica de músculo liso (AML), desmina y h-caldesmon, como en el caso de la paciente presentada, y aun a pesar de los diferentes estudios es controversial su utilidad para diferenciar su comportamiento benigno o maligno. El CD10 (-) y H-caldesmon (+) se pueden utilizar para diferenciarlos de los nódulos estromales endometriales. Se ha propuesto la utilización de p16, p53, Ki67, p21, bcl-2 y receptores de estrógenos y progesterona para identificar los tumores de músculo liso uterino con un alto riesgo de comportamiento maligno; en el presente caso, solo resultaron positivos los receptores de progesterona. La Sociedad Americana de Ginecología Oncológica considera el p16, p53 y el Ki67 como los inmunomarcadores más útiles para identificar tumores de músculo liso y determinar los clínicamente agresivos. El p16 y p53 usualmente están sobreexpresados en los leiomiomas y tienen cierta expresión en los STUMP, pero raramente se expresan en los leiomiomas. Bcl-2 se expresa más en los leiomiomas que en los leiomiomas o los STUMP. Pero de acuerdo con otros estudios, la sobreexpresión de este puede orientar hacia el mayor riesgo de malignización de un STUMP y en algunos leiomiomas su sobreexpresión puede indicar periodos de supervivencia específica de enfermedad más prolongados (10).

Se han realizado múltiples estudios en búsqueda de marcadores de inmunohistoquímica que puedan pronosticar el comportamiento que tendrán estos tumores, entre ellos PHH3, p53, PR, Ki67, Bcl-2 y alfa-SMA; algunos han mostrado impacto estadístico en series de casos, pero hasta el momento sin evidencia adecuada que permita incluirlos en la práctica diaria. Los resultados más fiables se han relacionado con la sobreexpresión de p16, p53 y MIB-1 y la baja expresión de receptores de

progesterona. Otros ensayos muestran que, cuando la sobreexpresión de p53 en STUMP resulta negativa, débil o focal, todas las pacientes tienen un curso clínico benigno. En general, el leiomioma presenta sobreexpresión de p53, p16 y MIB-1 y baja expresión de receptores de progesterona y estrógenos. Se ha propuesto la expansión de los criterios histológicos para STUMP a incluir mitosis atípicas, diferenciación epiteloide, compromiso vascular y márgenes irregulares/infiltrativos que puedan llevar a una mejor identificación de la posibilidad de resultados adversos (10).

Debido a la poca literatura disponible, no se tiene un consenso de manejo definido y las opciones de manejo y seguimiento se limitan a estudios observacionales. El tratamiento estándar es la histerectomía total con o sin salpingooforectomía bilateral si ya se ha completado la fertilidad, de lo contrario, la miomectomía puede ser considerada en algunas pacientes jóvenes que desean conservar su potencial de fertilidad; no hay rol para la terapia hormonal adyuvante o la quimioterapia. Se debe evitar la morcelación para prevenir el riesgo de implantes peritoneales difusos, los cuales pueden ser benignos o malignos. Cuando se realiza manejo conservador de la fertilidad, algunos estudios han reportado tasas de embarazo de aproximadamente 52%. El tipo de cirugía no influencia el tiempo ni el tipo de recaída (11). Las pacientes con diagnóstico de STUMP tras una cirugía deberían ser llevadas a TAC de tórax, abdomen y pelvis para descartar lesiones subclínicas. Se debe realizar una adecuada evaluación para descartar enfermedad recurrente antes de una gestación y realizar una histerectomía una vez se complete la paridad.

En cuanto a la enfermedad recurrente, se ha sugerido que altas tasas de recurrencia pueden observarse en tumores con inmunorreactividad difusa para p16 y p53. En general, los STUMP son de crecimiento lento y presentan metástasis de forma tardía comparados con los leiomiomas. Sin embargo, se sabe que pueden metastatizar, recurrir y transformarse en leiomiomas (11, 12). La recurrencia tumoral se puede presentar como STUMP o como Leiomioma, y puede ocurrir en el útero, la pelvis, el retroperitoneo, el pulmón, el hígado, los ovarios, el epiplón, la pleura, el cerebro, la columna y los huesos. Algunos estudios han mostrado que las pacientes jóvenes tienen mayor riesgo de recurrencia. Las tasas de recurrencia pueden ir del 7,3% al 26% dependiendo

del subtipo, con una tasa de recurrencia global de 11% y una media de tiempo a la recurrencia de 51 meses (15 meses a 9 años). Sin embargo, las tasas de recurrencia verdaderas son difíciles de calcular debido a los diferentes criterios diagnósticos, el número limitado de pacientes y los diferentes periodos de seguimiento reportados en la literatura.

No hay guías estandarizadas para el tratamiento de las recurrencias, la estrategia estándar sigue siendo el manejo quirúrgico. Hay muy pocos datos en la literatura acerca del rol potencial de la adyuvancia y aún no han demostrado su valor las terapias sistémicas o la radioterapia en estas pacientes. Sin embargo, algunos estudios recomiendan terapias adicionales como acetato de medroxiprogesterona, agonistas de la Gn-RH (hormona liberadora de gonadotropinas) y quimioterapia (doxorubicina y cisplatino) o radioterapia, aunque actualmente hay muy pocos datos disponibles acerca de la eficacia de estas terapias. Se ha observado que la doxorubicina y el cisplatino han sido los agentes quimioterapéuticos más utilizados en la literatura, tanto para la adyuvancia como en el escenario paliativo (11). Cuando se realiza manejo conservador de la fertilidad, la probabilidad de recurrencia a 5 años en estas pacientes es de 42% si logró gestación y parto, y de 55% en aquellas que no tuvieron parto.

Hanifi Sahin, *et al.*, realizaron un análisis retrospectivo de 57 pacientes con diagnóstico de STUPM llevadas a miomectomía (n=27) e hysterectomía (n=30). Encontraron una tasa de recurrencia más alta de acuerdo con la localización del tumor, siendo más elevada para los tumores subserosos (5,7 veces más) que los intramurales o submucosos. De las 27 pacientes con miomectomía, 10 tenían deseo de fertilidad y se lograron 7 embarazos, 6 partos a término y 1 pretérmino. Esto sugiere que una aproximación conservadora de la fertilidad podría ser factible en estas pacientes, aunque teniendo en cuenta tasas de recurrencia altas y que es muy poco frecuente contar con el diagnóstico preoperatorio. Por otra parte, Ha, *et al.*, también realizaron otro análisis retrospectivo con 19 pacientes con diagnóstico de STUMP, 9 manejadas con HAT + SOB y 10 con miomectomía. Encontraron una tasa de recurrencia de 10,5% (2/19 pacientes), una de las pacientes con leiomiomas como recaída y la otra con STUMP. Siete pacientes solicitaron tratamiento conservador del útero, 5 lograron la gestación y 3 tuvieron recién nacido a término por cesárea sin complicaciones (12,13). Algunas pacientes pueden

tener largos periodos de tiempo después de la recaída mientras, otros casos de enfermedad recurrente son de comportamiento agresivo asociados con múltiples recurrencias y muerte. Jung in Shim, *et al.*, realizaron un análisis multivariado en el que se observó que solamente la historia previa de miomectomía es factor de riesgo para recurrencia y que esta tasa de recurrencia es similar al comparar hysterectomía vs. miomectomía (14).

De su pronóstico y supervivencia se conoce que la supervivencia global a 5 años es de 92-100%. Peters, *et al.*, reportaron supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 5 años de 66% y supervivencia global (OS) a 5 años de 92% en 15 pacientes con STUMP vs. 28% y 40% en 32 pacientes con leiomiomas. Comparados con los sarcomas, tienen mejor pronóstico pero su potencial biológico es incierto, ya que la diseminación linfática y hematogena del tumor es posible hasta muchos años después (4).

Se ha sugerido el seguimiento estándar cada 6 meses posteriormente a la cirugía durante 5 años y luego anual por 5 años más, con revisión de síntomas en cada consulta y RNM anual, mientras otras escuelas recomiendan este mismo intervalo de seguimiento pero con examen ginecológico, ecografía abdominopélvica cada 6 meses y TAC corporal total cada año. Si el STUMP se diagnostica incidentalmente en una hysterectomía, la paciente debe ir a una evaluación inicial y luego control con el mismo intervalo de tiempo ya descrito. Cada visita debe incluir historia clínica, examen general y pélvico e imágenes: radiografía de tórax, ecografía pélvica y TAC o RNM para detectar recurrencias. Si un STUMP es diagnosticado después de una miomectomía, se recomienda la hysterectomía para las mujeres que ya han completado su paridad, debido a la posibilidad de tumor residual y recurrencia (14,15). Se sabe que pueden metastatizar, recurrir y transformarse en leiomiomas.

Para las pacientes con conservación de la fertilidad se requiere un monitoreo más frecuente y advertirles del riesgo de recurrencia. Se recomienda evaluar a la paciente para descartar recurrencia previamente a la gestación, realizar examen clínico y ecográfico cada 6 meses y RNM de pelvis con radiografía de tórax cada año por 5 años. Después de este tiempo, los controles pueden ser más espaciados (16).

## Conclusiones

Se quiere recordar con esta revisión la existencia de los STUMP como tumores poco frecuentes, generalmente diagnosticados de forma incidental en pacientes llevadas a cirugía por miomas uterinos, las cuales pueden recibir manejo conservador de la fertilidad dependiendo de la cirugía previa realizada, tienen buen pronóstico y no requieren de terapias adyuvantes. Y de igual forma, resaltar la importancia del conocimiento de la anatomía quirúrgica que puede verse modificada en gran manera en casos de tumores de músculo liso de gran tamaño como el reportado, permitiendo a los diferentes equipos quirúrgicos una preparación adecuada del procedimiento con la prevención de posibles complicaciones durante el transoperatorio y llevar así a las pacientes a un buen desenlace tanto quirúrgico como oncológico.

### Aspectos éticos:

Se firmó consentimiento informado por la paciente.

### Protección de personas y animales:

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

### Confidencialidad de los datos:

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado:

Los autores han obtenido el consentimiento informado de la paciente referida en el artículo. Este documento obra en poder del autor para correspondencia.

## Referencias

- Vilos GA, Marks JM, Ettler HC, Vilos AG, Prefontaine M, Abu-Rafea B. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: Diagnostic challenges and therapeutic dilemmas. Report of 2 cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(3):288-95. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.12.025>
- Guzmán Muñoz M, García-Pineda V, Arnanz F, Martínez-Gómez E, Díez-Corral C y Zapico A. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential: a clinical case review. *Clin Invest Gin Obst.* 2013;40(1):33-6. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2011.06.002>
- Ganesan R. Uterine smooth muscle tumour of uncertain malignant potential (STUMP): Where are we now? *Case Rep Womens Health.* 2020;(26):e00176. <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00176>
- Gadducci A, Zannoni GF. Uterine smooth muscle tumors of unknown malignant potential: A challenging question. *Gynecol Oncol.* 2019;154(3):631-7. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.07.002>
- Hughes L, Roex A, Parange A. STUMP, a surprise finding in a large fibroid uterus in a 20-year-old woman. *Int J Womens Health.* 2018;10:211-4. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S153838>
- Zheng Y-Y, Liu X-B, Mao Y-Y, Lin M-H. Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP): A clinicopathologic analysis of 26 cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(4):818-26. PMID: [32355532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32355532/)
- Bacanakgil BH, Devenci M, Karabuk E and Soyman Z. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: Clinicopathologic-sonographic characteristics, follow-up and recurrence. *World J Oncol.* 2017;8(3):76-80. <https://doi.org/10.14740/wjon1031w>
- Karatasli V, Çakir I, Ayaz D, Budak A, Sancı M. Clinicopathologic evaluation of uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): A single center experience. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(8):637-42. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.03.003>
- Croce S, Ducoulombier A, Ribeiro A, Lesluyes T, Noel JC, Amant F, et al. Genome profiling is an efficient tool to avoid the STUMP classification of uterine smooth muscle lesions: a comprehensive array-genomic hybridization analysis of 77 tumors. *Mod Pathol.* 2018;31(5):816-28. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.185>
- Rubisz P, Ciebiera M, Hirnle L, Zgliczynska M, Lozinski T, Dziegiel P, et al. The usefulness of Immunohistochemistry in the differential diagnosis of Lesions originating from the Myometrium. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1136. <https://doi.org/10.3390/ijms20051136>
- Rizzo A, Ricci AD, Saponara M, de Leo A, Perrone AM, de Iaco P, et al. Recurrent uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): State of the art. *Anticancer Res.* 2020;40(3):1229-38. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14064>
- Sahin H, Karatas F, Coban G, Özen Ö, Erdem Ö, Onan MA, et al. Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: Fertility and clinical outcomes. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(4):e54. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e54>
- Ha HI, Choi MC, Heo JH, Kim KA, Jung SG, Park H, et al. A clinicopathologic review and obstetric outcome of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) in a single institution. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.003>
- Shim JI, Han AKW, Jeon HJ, Kim ML, Jung YW, Yun BS, et al. Clinical experience of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential in two gynecological centers: Oncological and obstetrical aspects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;246:7-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.01.002>
- Dall'Asta A, Gizzo S, Musarò A, Quaranta M, Noventa M, Migliavacca C, et al. Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): Pathology, follow-up and recurrence. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(11):8136-42. PMID: [25550862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25550862/)
- Ng JSY, Han A, Chew SH, Low JA. A clinicopathologic study of uterine smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP). *Ann Acad Med Singap.* 2010;39(8):625-8. PMID: [20838704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838704/)

## REPORTE DE CASO

### Tumor de células epitelioides perivasculares (PEComa) uterino en una paciente pediátrica: reporte de caso

#### Uterine perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) in a pediatric patient: case report

Santiago Vieira-Serna<sup>1,2</sup>, Claudia Rojas-Salamanca<sup>3</sup>, Diana Jimena Santana-Ballesteros<sup>4,5</sup>, Oscar Fernando Serrano-Ortiz<sup>4</sup>, Lina María Caicedo-Páez<sup>4</sup>, David Andrés Viveros-Carreño<sup>4,5,6</sup>

<sup>1</sup> Fellow Unidad Funcional Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>2</sup> Posgrado de Ginecología Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>3</sup> Servicio Ginecología Clínica de Marly Jorge Cavelier Gaviria, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>4</sup> Departamento de Ginecología Oncológica, Clínica Colsanitas, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>5</sup> Unidad Funcional Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>6</sup> Departamento de Ginecología Oncológica, Clínica Los Nogales, Bogotá, D.C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 10/06/2022

Fecha de aceptación: 24/08/2022

Disponibile en internet: 30/03/2023

## Abstract

PEComa is a perivascular epithelioid cell tumor of mesenchymal origin. These tumors correspond to a rare group of neoplasms. About 100 cases have been reported, of which only 30% are of gynecological origin, and the uterine body is the most frequent site. Due to its low frequency of appearance, there is no established medical conduct and treatment, which is why the management of this entity is a challenge. Presentation in the pediatric population is extremely rare, with limited data on its frequency in this age group. We present the case of a 13-year-old patient who consulted for pelvic pain. Diagnostic images were performed that documented a solid right para-adnexal mass. She was taken to surgery, which evidenced a tumor dependent on the uterine body with histology corresponding to a PEComa with characteristics of malignant behavior.

**Keywords:** Perivascular epithelioid cell neoplasms, uterine neoplasms

## Citación:

Vieira-Serna S, Rojas-Salamanca C, Santana-Ballesteros DJ, Serrano-Ortiz OF, Caicedo-Páez LM, Viveros-Carreño DA. Tumor de células epitelioides perivasculares (PEComa) uterino en una paciente pediátrica: reporte de caso. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):121-5.

<https://doi.org/10.35509/01239015.888>

## Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

## Correspondencia:

Santiago Vieira Serna

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

Correo electrónico: [sant\\_vieira@hotmail.com](mailto:sant_vieira@hotmail.com)

## Resumen

El PEComa es un tumor de células epitelioides, perivascular, de origen mesenquimatoso. Estos tumores corresponden a un grupo raro de neoplasias. Hay cerca de 100 casos reportados de los que solo el 30% son de origen ginecológico y el cuerpo uterino es el sitio más frecuente. Debido a su baja frecuencia de aparición no hay una conducta médica y tratamiento establecidos, por lo cual es un reto el manejo de esta entidad. La presentación en población pediátrica es extremadamente rara, con datos limitados de su frecuencia de presentación en este grupo etario. Presentamos el caso de una paciente de 13 años que consultó por dolor pélvico; se realizaron imágenes diagnósticas que documentaron una masa paraanexial derecha sólida; es llevada a cirugía obteniendo como hallazgo un tumor dependiente del cuerpo uterino cuya histología correspondía a un PEComa con características de comportamiento maligno.

**Palabras clave:** neoplasias de células epitelioides perivasculares, neoplasias uterinas

## Introducción

Los (PEComas) son tumores mesenquimales originados en células epitelioides perivasculares (1). Fueron descritos por primera vez en 1943 como mioblasto anormal (2). En 1992, Bonetti y colaboradores propusieron el término células epitelioides perivasculares al describir un tipo celular con distribución perivascular de aspecto epitelioides y un citoplasma acidófilo claro, inmunorreactivo a marcadores melanocíticos (3).

El cuerpo uterino es el sitio más común de PEComas ginecológicos; sin embargo, también se han reportado en el cuello uterino (4,5) vagina (6,7,8), ligamento ancho (6,9,10), ovario (11,12) y la vulva (13). La presentación clínica es inespecífica e incluye sangrado uterino anormal, dolor abdominopélvico o identificación de una masa en imágenes diagnósticas (14,15). En raras ocasiones, las pacientes pueden presentar ruptura uterina y/o hemoperitoneo, especialmente durante el embarazo (15). Aproximadamente el 10% de las pacientes tienen antecedentes de esclerosis tuberosa (16).

La OMS propone un algoritmo para la estratificación del riesgo teniendo en cuenta el tamaño tumoral, grado nuclear, componente infiltrativo, recuento mitótico, necrosis e invasión vascular (17). En general, la mayoría de los PEComas ginecológicos se presentan en pacientes entre la quinta y la sexta décadas de la vida, en un rango 6-79 años (6), pero los de la vagina, el ligamento ancho y la vulva pueden ocurrir a una edad mucho más temprana (en promedio 28, 25 y 20 años, respectivamente) (14). A continuación, presentamos un caso en una paciente pediátrica; en esta población existe literatura escasa por su baja presentación, no existen datos en Colombia de la frecuencia de presentación ni manejo de esta entidad.

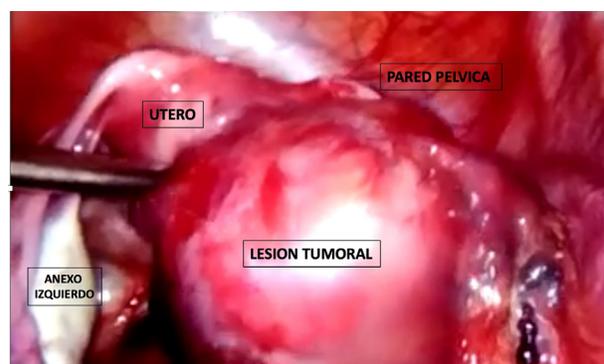
## Reporte de Caso

Paciente de 13 años, quien consultó al servicio de urgencias por cuadro clínico de dolor pélvico agudo de intensidad 7/10, con hallazgos al examen físico de dolor en fosa ilíaca derecha sin signos de irritación peritoneal. Se realizan imágenes diagnósticas que documentan una masa paranaxial derecha sólida de 58 mm de diámetro, asociada a líquido libre en fondo de saco posterior (Figura 1).



**Figura 1.** Imagen de tomografía axial computarizada. En el corte axial se identifica masa para-anaxial derecha con componente predominantemente sólido, ovalada, contornos bien definidos, densidad heterogénea de 60 x 58 x 52 mm.

Por sospecha de torsión de lesión tumoral ovárica, es llevada a laparoscopia diagnóstica con hallazgo intraoperatorio de lesión tumoral dependiente de cuerpo uterino de 8 cm, lo cual era concordante con la imagen de tomografía preoperatoria, de consistencia sólido-quística de base ancha, sin compromiso de ovarios ni trompas uterinas, no presentaba líquido libre en pelvis (Figura 2). Se identificó un implante de características tumorales de 2 cm en fosa ovárica derecha, el cual se reseco en su totalidad; no se identificaron otras lesiones tumorales en la cavidad abdominal. Teniendo en cuenta el tamaño tumoral, se convierte la cirugía a vía abierta, se realiza incisión transversa suprapúbica tipo Pfannenstiel para la resección de lesión tumoral, con preservación del útero y anexos.



**Figura 2.** Visión laparoscópica de tumor dependiente de cuerpo uterino de 8 cm, se visualiza el anexo izquierdo sin compromiso tumoral.

Se recibe reporte de patología de lesión tumoral que corresponde a tumor de células epitelioides perivascular (PEComa), con características de comportamiento maligno dado por tamaño tumoral de 8 cm, componente infiltrativo, áreas de necrosis del 30% y recuento de hasta 10 mitosis en 50 campos de alto poder. No se demostró alto grado nuclear ni invasión linfocelular. Los márgenes de sección marcados con tinta se encontraron en contacto con el tumor. Los estudios de inmunohistoquímica evidenciaron reactividad para marcadores musculares con actina de músculo liso (Figura 3) y H Caldesmon en un patrón perivascular (Figura 4). Melan A y HMB45 fueron reactivos de forma multifocal. El índice de proliferación Ki67 fue del 20% (Figura 5). La evaluación histopatológica del implante en fosa ovárica descartó compromiso tumoral.

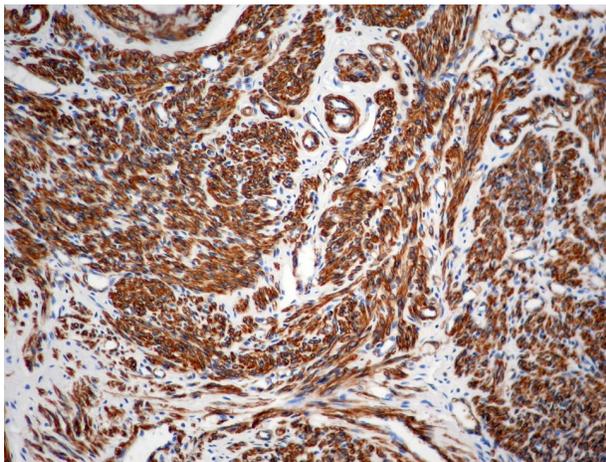


Figura 3. Marcador de inmunohistoquímica: Actina de músculo liso.

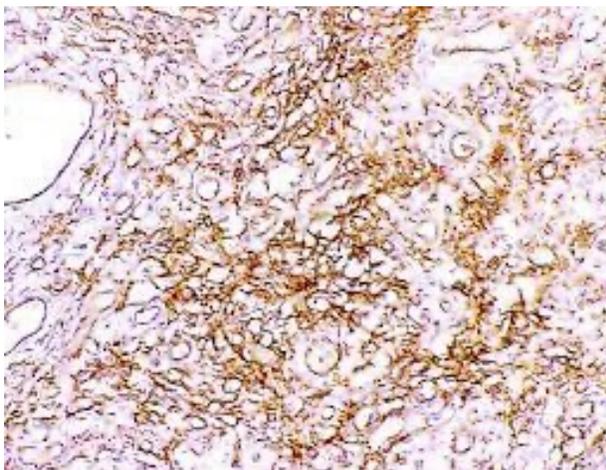


Figura 4. Marcador de inmunohistoquímica: H Caldesmon.

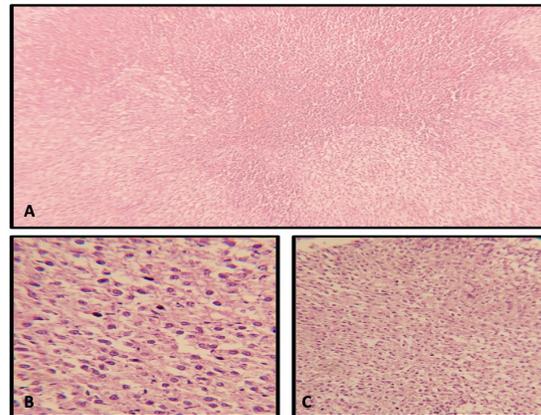


Figura 5. A. En tinción de hematoxilina eosina se observa una neoplasia constituida por células epitelioides 5X. B. Áreas fusiformes de citoplasma eosinófilo, con atipia nuclear moderada, 50X. C. Patrón en sabanas sólidas y márgenes infiltrativos, 10X.

Se presentó el caso en junta multidisciplinaria integrada por ginecología oncológica, oncología clínica, radiología, cirugía pediátrica y patología, en dos centros oncológicos de referencia, donde se conceptuó, en conjunto con la paciente y su grupo familiar, que teniendo en cuenta que se trata de un tumor maligno de cuerpo uterino con márgenes de sección positivos para lesión, debía ser llevada a cirugía reclasificatoria. A las 8 semanas del diagnóstico, se realiza manejo quirúrgico en conjunto por los grupos de ginecología oncológica y cirugía pediátrica, con histerectomía abdominal total, con salpingectomía bilateral por laparotomía a través de la misma incisión de la cirugía previa; los ovarios no presentaban lesiones macroscópicas (Figura 6).



Figura 6. Especimen quirúrgico del útero.

El resultado de histopatología del espécimen quirúrgico no mostró enfermedad residual y los márgenes de sección estaban libres de tumor; con este reporte, se conceptuó no dar

manejo adyuvante y se dejó en observación para seguimiento periódico. Actualmente, la paciente se encuentra en seguimiento trimestral con imágenes diagnósticas y examen físico por parte de ginecología oncológica y cirugía pediátrica, por el momento en periodo libre de enfermedad.

## Discusión

El tumor maligno de células epitelioides perivasculares es una neoplasia rara que se caracteriza por presentar células epitelioides perivasculares de origen mesenquimatoso, que expresan marcadores melanocíticos y miogénicos (4). Actualmente, solo 30,0% de los casos reportados son ginecológicos (18). Estos tumores afectan a mujeres de 40 años en promedio. Su localización más frecuente es el cuerpo uterino. Se asocian con el complejo de esclerosis tuberculosa en un 10% de los casos, una enfermedad sistémica autosómica dominante distinguida por la mutación de los genes TSC1 o TSC2 (19). En la población pediátrica, la mayoría de estas neoplasias se originan en el ligamento falciforme (20) y existen menos de 4 casos de origen ginecológico reportados en esta población (21,22).

La imagen radiológica es variable y semeja una gran masa heterogénea (23). La manifestación clínica y radiológica no es específica para establecer un diagnóstico preoperatorio, es por esta razón que se llega al diagnóstico de forma incidental en el posoperatorio, con los reportes de patología e inmunohistoquímica (24).

El diagnóstico está basado en los hallazgos del estudio histológico que se caracteriza por la presencia de células epitelioides, fusiformes, claras y en la inmunohistoquímica por marcadores melanocíticos (el más importante HMB-45) y musculares (actina de músculo liso). Suelen ser negativos para proteína S-100 y citoqueratinas; esto ayuda a diferenciarlos de otras neoplasias, como los sarcomas y metástasis de melanoma (14).

De acuerdo con la clasificación de Folpe y colaboradores, pueden ser benignos, malignos o con potencial maligno incierto (6). Los malignos tienen más de dos de estos criterios: tamaño mayor de 5 cm, actividad mitótica mayor 1/50 por campo, necrosis, células con pleomorfismo nuclear, patrón de crecimiento infiltrante, alto grado nuclear o

invasión vascular. Los que presentan potencial maligno incierto tienen un criterio de tamaño mayor de 5 cm, células gigantes multinucleadas o pleomorfismo nuclear, mientras que los benignos no tienen ninguno de los criterios mencionados (6).

El caso clínico de la paciente se encuentra en la categoría de maligno, por el tamaño tumoral mayor de 5 cm, bordes infiltrantes, con necrosis y con 10 mitosis en 50 campos de alto poder.

En la actualidad no existe un tratamiento establecido. Aunque se tiene como premisa que el pilar del tratamiento es el manejo quirúrgico. La recomendación para estos casos es realizar histerectomía total con o sin salpingooforectomía bilateral. En el caso de nuestra paciente, se practicó la histerectomía abdominal total y se conservaron los ovarios teniendo en cuenta su edad (17).

En cuanto al manejo adyuvante, respecto a los PEComas malignos no hay suficiente evidencia en la literatura que soporte el manejo, no se ha logrado establecer la respuesta del tumor a la quimioterapia y radioterapia. Se han publicado protocolos de quimioterapia con ifosfamida, con buena respuesta; también se han realizado ensayos con la terapia localizada con inhibidor de mTOR con desenlaces variables que requieren reunir más experiencia para poder recomendarla (23,24).

En conclusión, el PEComa es una neoplasia rara pues los casos ginecológicos reportados son pocos, casi todos son reportes incidentales de patología posterior a la histerectomía. Hasta el momento, no hay un tratamiento y conducta médica establecida, dada la baja frecuencia de esta entidad. Por la complejidad de esta patología es muy importante evaluar cada caso en una junta multidisciplinaria para individualizar cada conducta de manejo. Es importante dar seguimiento a las pacientes que permita establecer un tratamiento adecuado. Nuestra paciente se encuentra en seguimiento trimestral hasta el momento sin recaída.

## Aspectos éticos

La representante legal de la paciente dio consentimiento para la publicación del caso. El comité de ética de la institución donde se trató a la paciente aprobó el reporte de caso para publicación.

## Financiación

Ninguno de los autores recibió financiación para este artículo.

## Referencias

- Bennet J, Schoolmeester J. Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa). In: Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours. 5th Edition, Vol. 4. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 296-7.
- Apitz K. Die Geschwulste und Gewebsmissbildungen der Nierenrinde. II Mitteilung. Die mesenchymalen Neubildungen. Virchows Arch. 1943;311:306-27.
- Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Zamboni G. PEC and sugar. Am J Surg Pathol. 1992;16(3):307. <https://doi.org/10.1097/00000478-199203000-00013>
- Fadare O, Parkash V, Yilmaz Y, Mariappan MR, Ma L, Hileeto D, et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix associated with intraabdominal "PEComatosis": a clinicopathological study with comparative genomic hybridization analysis. World J Surg Oncol. 2004;2:35. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-2-35>
- Papoutsis D, Sahu B, Kelly J, Antonakou A. Perivascular epithelioid cell tumour and mesonephric adenocarcinoma of the uterine cervix: an unknown co-existence. Oxf Med Case Reports. 2019;01:21-5. <https://doi.org/10.1093/omcr/omy115>
- Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA, Fisher C, Balzer BL, Weiss SW. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: A clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2005;29(12):1558-75. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173232.22117.37>
- Kalyanasundaram K, Parameswaran A, Mani R. Perivascular epithelioid tumor of urinary bladder and vagina. Ann Diagn Pathol. 2005;9(5): 275-8. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2005.05.003>
- Gupta R, Hariprasad R, Dhanasekaran K, Gupta S. Malignant perivascular epithelioid tumor of the vagina: Report of a rare case with brief review of literature. Diagn Cytopathol. 2020;48(5):483-8. <https://doi.org/10.1002/dc.24402>
- Fink D, Marsden DE, Edwards L, Camaris C, Hacker NF. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising in the broad ligament. Int J Gynecol Cancer. 2004;14(5):1036-9. <https://doi.org/10.1111/j.1048-891x.2004.014549.x>
- Mathew M, Nayal B, Rao L, Nagel B. Broad ligament perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of uncertain malignant potential. Turk Patoloji Derg. 2016;32(1):44-6. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2014.01252>
- Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS, Dal Cin P, Quade BJ, Nucci MR. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: Clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. Am J Surg Pathol. 2014;38(2):176-88. <https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000133>
- Ramaiah S, Ganesan R, Mangham DC, McNally O, Klys HS, Hirschowitz L. Malignant variant of sclerosing perivascular epithelioid cell tumor arising in the adnexa. Int J Gynecol Pathol. 2009;28(6):589-93. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181a3a4de>
- Tazelaar HD, Batts KP, Srigley JR. Primary extrapulmonary sugar tumor (PEST): A report of four cases. Mod Pathol. 2001;14(6): 615-22. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880360>
- Conlon N, Soslow RA, Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. J Clin Pathol. 2015;68:418-26. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202945>
- Vang R, Kempson RL. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus: A subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. Am J Surg Pathol. 2002;26(1):1-13. <https://doi.org/10.1097/00000478-200201000-00001>
- Bennett JA, Braga AC, Pinto A, et al. Uterine PEComas: A morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 32 tumors. Am J Surg Pathol. 2018;42(10):1370-83. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001119>
- Gadducci A, Zannoni GF. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) of the female genital tract: A challenging question for gynaecologic oncologist and pathologist. Gynecol Oncol Reports. 2020;33:100603. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100603>
- Musella A, De Felice F, Kyriacou AK, Barletta F, Di Matteo FM, Marchetti C, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the uterus: A systematic review. Int J Surg. 2015;19:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2015.05.002>
- Bennett JA, Oliva E. Perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) of the gynecologic tract. Genes Chromosom Cancer. 2020;60(3):168-79. <https://doi.org/10.1002/gcc.22908>
- Folpe AL, Goodman ZD, Ishak KG, Paulino A, Taboada EM, Meehan SH, et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the falciform ligament/ligamentum teres: A novel member of the perivascular epithelioid clear cell family of tumors with a predilection for children and young adults. Am J Surg Pathol. 2000;24(9):1239-46. <https://doi.org/10.1097/00000478-200009000-00007>
- Cho H-J, Lee M-K, Kang B-M, Kim S-H, Chae H-D, Kim C-H. A 6-year-old girl with vaginal spotting who was diagnosed with perivascular epithelioid cell neoplasm after vaginoscopic resection. Obstet Gynecol Sci. 2014;57(5):409-11. <https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.5.409>
- Ong LY, Hwang WS, Wong A, Chan MY, Chui CH. Perivascular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. J Pediatr Surg. 2007;42(3):564-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.10.050>
- Agratal P, Anagani M, Agratal R. Uterine PEComa - A group of rare mesenchymal tumors. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(4): 803-4. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.08.020>
- Jeon I-S, Lee SM. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy, and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. J Pediatr Hematol Oncol. 2005;27(12):681-4. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000193475.06870.d5>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Tamización de cáncer de pulmón

### Lung cancer screening

Juan David Botero-Bahamón<sup>1</sup>, Alejandra Cañas-Arboleda<sup>2,3</sup>, Paulina Oliveros-Metrio<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Neumología, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

<sup>4</sup> Servicio de Urgencias, Clínica El Rosario, Medellín, Colombia.

Fecha de sometimiento: 28/03/2022

Fecha de aceptación: 14/07/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

### Abstract

A narrative review on lung cancer screening covering the evolution, benefits, adverse effects, and barriers to implementing lung cancer screening, how screening programs work, and different guideline recommendations looking beyond actual recommendations.

**Keywords:** Lung neoplasms, mass screening, tomography, risk factors

### Resumen

Revisión narrativa sobre la tamización de cáncer de pulmón abarcando su evolución, sus beneficios, efectos adversos, las barreras a la implementación, cómo funcionan los programas de tamización y recomendaciones mirando al futuro de los programas de tamización.

**Palabras clave:** neoplasias pulmonares, tamizaje masivo, tomografía, factores de riesgo

### Introducción

El cáncer de pulmón es, por mucho, el primer cáncer en mortalidad de acuerdo con los diferentes registros de vigilancia, superando al de mama, colon, páncreas y ovario (1,2). Esta perspectiva se mantendrá de acuerdo con las proyecciones para el 2040, a pesar de las campañas de cesación tabáquica, políticas públicas antitabaquismo y la tamización o cribado, y se prevé que tendrá solo una ligera disminución en mortalidad (3). Tras su diagnóstico, se evidencia una supervivencia global de solo 18% a 21% a 5 años, como reflejo del gran porcentaje diagnosticado en enfermedad avanzada y/o metastásica (1,4,5).

El principal factor de riesgo es el tabaquismo, aportando el 90% de los casos (6-8). La cesación tabáquica genera caída del riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón tras una abstinencia de al menos 10 a 15 años, sin lograr retornar completamente al riesgo basal (9); por tanto, es esencial usar estrategias contra el consumo tabáquico (10) orientadas a mitigar las secuelas del tabaquismo, de la mano de un plan estructurado de cesación tabáquica al momento de ingresar al programa de tamización, intervención relacionada con altas tasas de cesación (11-13).

### Citación:

Botero-Bahamón JD, Cañas-Arboleda A, Oliveros-Metrio P. Tamización de cáncer de pulmón. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):126-39. <https://doi.org/10.35509/01239015.872>

### Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

### Correspondencia:

Juan David Botero-Bahamón

Unidad de Neumología, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: [juanb89@gmail.com](mailto:juanb89@gmail.com)

Para el año 2017, en Colombia el cáncer de pulmón tuvo una prevalencia estimada de aproximadamente entre el 10% al 15% de acuerdo con la cuenta de alto costo, los reportes del Instituto Nacional de Cancerología y las referencias de GLOBOCAN (14).

Según el reporte del INS, en el atlas de mortalidad por cáncer en Colombia 2017, el cáncer de pulmón ocupó el segundo lugar en la mortalidad general por cáncer en ambos sexos, representando el 11,8% de las defunciones. Las 5 principales localizaciones de cáncer en hombres y en mujeres representan el 59,0% y el 52,5% del total de muertes por cáncer respectivamente, siendo el cáncer de pulmón la tercera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino y la cuarta en el femenino. La exposición al humo de tabaco, incluyendo el humo de segunda mano, es la causa más común del cáncer de pulmón, a pesar de observarse una reducción en la prevalencia del tabaquismo en Colombia entre el año 2000 al 2010. Igualmente, debe tenerse en cuenta el riesgo debido a la presencia de arsénico y radón en suelos, aguas y en las actividades mineras en Colombia (15).

La encuesta nacional de consumo de sustancias psicoactivas documenta una prevalencia de 38,5% de consumo de tabaco en la población nacional (16), siendo este un generador importante de gastos en salud, pues consume 4,5 billones de pesos al año por todas las enfermedades atribuibles a esta enfermedad (17).

Por todo lo anterior, teniendo en cuenta la alta morbimortalidad, el gran porcentaje de casos diagnosticados en estadios avanzados y su prevalencia en Colombia, el cáncer de pulmón es una patología idónea para ser tamizada en el país (18). En este capítulo se revisarán las estrategias de

tamización con tomografía computarizada de baja dosis (TCBD); enunciando la evidencia al respecto, revisaremos las recomendaciones dadas por las diferentes sociedades científicas, definiendo otros grupos de riesgo para consideración de cáncer de pulmón en no fumadores, el panorama a futuro y las barreras para su implementación.

## Evolución de la tamización de cáncer de pulmón

Las estrategias de tamización de cáncer de pulmón inician desde la década de los sesenta, empleando radiografía de tórax y citología de esputo, algunas con seguimientos de hasta 20 años, sin lograr documentar beneficios fuertes y consistentes (19-25). Con el advenimiento de la tomografía computarizada (TC) y su evolución, la historia de la tamización del cáncer de pulmón cambió; con el avance de la tomografía multicorte se acortó la duración del estudio, brindando imágenes de mejor resolución, disminuyendo la radiación y permitiendo cuantificar el pulmón de forma multiplanar y con técnicas volumétricas (26). El Estudio Nacional de Tamización de Cáncer de Pulmón (*National Lung Screening Trial* - NLST) reportó en 2013 una disminución de la mortalidad por cáncer de pulmón (y la mortalidad general) si se realiza TCBD cada año a personas con edades entre 55-80 años, en fumadores de más de 219 000 cigarrillos en la vida (1 paquete/día por 30 años), que sean activos o hayan cesado en los últimos 15 años (27). Tras estos hallazgos, diferentes iniciativas han validado la tamización de cáncer de pulmón con el uso de TCBD, encontrando de forma consistente una reducción significativa en la mortalidad por cáncer (28-32) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Estudios pivotaes de tamización

Estudio	Año	País	Número	Edad	Criterios		Intervención Comparador	Seguimiento intervención	Reducción de mortalidad	
					Índice paquetes/año	Años cesación			Cáncer de pulmón %	Cualquier causa %
NLST (27)	2011	USA	53 454	55-74	≥30	<15	Rx de tórax anual	Basal, 1 y 2 años	20	6,7
DANTE (30)	2015	Italia	2250	60-74	≥20	<10	Evaluación clínica anual	Basal, 1,2,3 y 4 años	1	5
DLCST (31)	2015	Dinamarca	4104	50-70	≥20	<10	Ninguna	Basal	0	0
NELSON (32)	2018	Bélgica y Países Bajos	15 822	50-75	≥15	<10	Ninguna	Basal, al año, a los 3 años y a los 5,5 años	26 (hombres) y 61 (mujeres)	No determinado
LUSI (28)	2019	Alemania	4052	50-69	≥15	<10	Ninguna	Basal, 1,2,3 y 4 años	24	1
MILD (29)	2019	Italia	4099	49-75	≥20	<10	Ninguna	Anual y bianual por 6 años	39	20

## Requisitos de un programa de tamización de cáncer de pulmón

Partiendo de la necesidad de evaluación y manejo multimodal de los pacientes elegibles para la tamización de cáncer de pulmón, se han propuesto 10 pilares para ofertar dichas estrategias: elegibilidad de pacientes, educación a los mismos, solicitud de los estudios, toma de las imágenes, evaluación de la imagen, comunicación de los resultados al paciente y al equipo, remisión a la red según los resultados, mejoría de la calidad, recobro al sistema y participación en investigación, con miras a continuar fomentando el conocimiento de los resultados y beneficios de esta estrategia en la población en la que se aplique (33). Considerando estos pilares, se hace necesario el desarrollo de este proceso en red, basándonos en el tratamiento multidisciplinario de tumores o creando unidades funcionales de cáncer de pulmón, las cuales se vuelven imprescindibles en el manejo tanto de los pacientes en quienes el cribado capta enfermedad temprana, como en aquellos con enfermedad tardía o cáncer de intervalo (34) y para quienes la evidencia sugiere un mejor tratamiento y una mejor adherencia a guías, por encima de un tratamiento individual (35). En Colombia, la resolución 1477 del 2016 regula la habilitación de Unidades Funcionales en Cáncer (36).

La implementación de estos programas ha sido validada en estudios de vida real, con hallazgos similares a los encontrados en los estudios pivotaes (37).

## Efectos adversos de la tamización

El daño colateral que puede generar la tamización de cáncer de pulmón radica en el costo de su implementación, la radiación y la alta carga de falsos positivos que se pueden llegar a presentar, escenario al que se enfrentó el estudio de tamización en veteranos, un estudio con población mayor y con marcado consumo de tabaco, en el que 2106 personas fueron sometidas a cribado encontrando anomalías en 1257, de los cuales 1226 (97,5%) de los positivos al inicio de su implementación fueron falsos positivos (38). Así mismo, al analizar retrospectivamente los resultados del NLST en sus tres rondas de cribado anual se estimó un aumento de la proporción acumulada de falsos positivos, pasando de 12% a un 25% en las personas de alto riesgo (39). Los factores que se han asociado

a la aparición de altos falsos positivos son explicados en gran medida por inexperiencia en la interpretación (40), falta de estandarización y selección inadecuada de los pacientes (41).

Para los pacientes falsos positivos se describen algunos efectos adversos, por ejemplo, la carga psicológica (42), los riesgos de procedimientos invasivos y la sensación de incertidumbre (43). Con relación a la preocupación de padecer cáncer asociado a la radiación, se estima una baja probabilidad, ya que su ocurrencia es mínima con una incidencia de 0,2 a 0,8 casos por cada 1000 pacientes evaluados con 10 TCBD (44).

Sin embargo, los beneficios de la tamización de cáncer en análisis subsecuentes de programas bien estandarizados sobrepasan los riesgos de estos efectos adversos (44,45), contando con estrategias para la disminución de la frecuencia de falsos positivos, con métodos estandarizados de evaluación y reporte, como el *Lung CT Screening Reporting and Data System* (Lung-RADS) (46), entrenamiento y análisis de las imágenes por un experto y uso de criterios restrictivos para evaluación histológica (47).

## Costo de la tamización de cáncer de pulmón.

Debido al costo que presenta la implementación de estos programas, ha sido necesaria la realización de estudios de costo-efectividad, llevándose a cabo análisis probabilísticos que sugieren que son costo-efectivos en pacientes de alto riesgo (48). Al comparar estrategias de tamización, las estrategias de NSLT y *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMMS) son costo-efectivas y comparativamente superiores a *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) (49); además, los análisis de otros países desarrollados son concordantes con estos resultados (50,51). Sin embargo, es necesario establecerlo para cada país, y con diferentes protocolos de seguimiento puesto que, como se evidencia en el Reino Unido, los cribados anuales o cada dos años podrían no ser costo-efectivos (52).

El beneficio de costo-efectividad puede ser maximizado aún más cuando se asocia a estrategias multimodales, teniendo como base la prevención del tabaquismo con intervenciones intensivas de cesación tabáquica (53).

## Recomendaciones disponibles por sociedades para la tamización de cáncer de pulmón

A nivel mundial, se han desarrollado diferentes guías por sociedades para la tamización de cáncer de pulmón, en las que se crean protocolos para su cribado según las características clínicas de los pacientes por factores de riesgo, edad de inicio de tamización y el índice paquetes/año. En todas, el cribado se realiza con TCBD de forma anual y en algunas se menciona la periodicidad para realizar este estudio según los hallazgos imagenológicos encontrados, específicamente nódulo pulmonar y

sus características, clasificándolo según su tamaño y morfología; además, recomendando estudios adicionales como la tomografía computada por emisión de positrones (PET-CT), la toma de biopsia o de broncoscopia. En la [Tabla 2](#), mencionamos las guías presentes en Estados Unidos de América desarrolladas por la AATS (*American Association for Thoracic Surgery*), la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), la ACS (*American Cancer Society*), el *US Preventive Services Task Force*, la CHEST (por el *American College of Chest Physicians*), en China, Sudáfrica y Canadá para el cribado de cáncer de pulmón ([44,54-60](#)).

**Tabla 2.** Guías y recomendaciones disponibles para la tamización de cáncer de pulmón según las diferentes sociedades a nivel mundial

Guía actualmente disponible por sociedad	Características clínicas del paciente para llevar a tamización según cada guía			Estudio recomendado para tamización	Posibles resultados imagenológicos	Periodicidad según el resultado en la TCBD
	Factor de riesgo presente en el paciente	Índice paquetes/año calculado en el paciente*	Edad del paciente*			
<i>The American Association for Thoracic Surgery Guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups</i> (54)	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese	≤30 paq/año	55 a 79 años	TCBD	- No presencia de nódulo - Nódulo sólido ≤4 mm - Nódulo de vidrio esmerilado ≤5 mm	Tamización anual
	Historia de carcinoma broncogénico primario con más de 4 años de vigilancia radiográfica sin recurrencia	No mencionado	No mencionado		- Nódulo sólido de 4-6 mm - Nódulo de vidrio esmerilado de 5-10 mm	En 6 meses
	- EPOC con VEF1 <70% - Exposición ambiental u ocupacional - Cáncer de pulmón previo - Historia familiar de cáncer de pulmón	≥20 paq/año	50 a 79 años		- Nódulo sólido de 6-8 mm - Nódulo de vidrio esmerilado >10 mm	En 3 meses
<i>China National Lung Cancer Screening. Guideline with low-dose computed tomography (2015 version)</i> (55)	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <5 años desde el cese	≥20 paq/año	50 a 74 años	TCBD	- Nódulo sólido o parcialmente sólido <5 mm - Nódulo no sólido <8 mm	Tamización anual
	Personas residentes en zonas con alta incidencia de cáncer de pulmón causado por exposición ocupacional o ambiental	No mencionado	No mencionada		- Si en el control hay nódulos nuevos ≤3 mm	En 6 meses
		- Nódulo sólido o parcialmente sólido 5-14 mm - Nódulo no sólido 8-14 mm - Si en el control hay nódulos nuevos >3 mm				En 3 meses
		Nódulo ≥15 mm				Posterior a manejo antiinflamatorio ordenado en consulta inmediata

Guía actualmente disponible por sociedad	Características clínicas del paciente para llevar a tamización según cada guía			Estudio recomendado para tamización	Posibles resultados imagenológicos	Periodicidad según el resultado en la TCBD
	Factor de riesgo presente en el paciente	Índice paquetes/año calculado en el paciente*	Edad del paciente*			
NCCN Guidelines Version 1.2022 Lung Cancer Screening (56)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tabaquismo activo</li> <li>- Extabaquismo &lt;15 años desde el cese</li> </ul>	≥30 paq/año	55 a 77 años	TCBD	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo sólido o parcialmente sólido ≤6 mm</li> <li>- Nódulo sólido &lt;8 mm o sin cambios en seguimiento</li> <li>- Nódulo sólido en estudio control &lt;4 mm</li> <li>- Nódulo parcialmente sólido &lt;6 mm</li> <li>- No sólido ≤20 mm</li> </ul>	Tamización anual hasta que dejen de ser candidatos a tratamiento con intención curativa
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposición documentada, sostenida y sustancialmente elevada a Radón</li> <li>- Exposición ocupacional a carcinogénicos (sílice, cadmio, asbesto, arsénico, berilio, cromo, vapores de diesel, níquel, carbón, humo y hollín)</li> <li>- Historia personal de linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer relacionado con el tabaquismo</li> <li>- Historia familiar de cáncer de pulmón en primer grado de consanguinidad.</li> <li>- Historia de EPOC o fibrosis pulmonar</li> <li>- Tabaquismo de segunda mano</li> </ul>	≥20 paq/año	≥50 años		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo sólido de 6-8 mm</li> <li>- Nódulo sólido de 8-15 mm en seguimiento</li> <li>- Nuevo nódulo en estudio control de 4-6 mm</li> <li>- Nódulo parcialmente sólido ≥6 mm con componente sólido ≤6 mm</li> <li>- Nódulo no sólido ≥20 mm</li> </ul>	En 6 meses
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposición documentada, sostenida y sustancialmente elevada a Radón</li> <li>- Exposición ocupacional a carcinogénicos (sílice, cadmio, asbesto, arsénico, berilio, cromo, vapores de diesel, níquel, carbón, humo y hollín)</li> <li>- Historia personal de linfoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer relacionado con el tabaquismo</li> <li>- Historia familiar de cáncer de pulmón en primer grado de consanguinidad.</li> <li>- Historia de EPOC o fibrosis pulmonar</li> <li>- Tabaquismo de segunda mano</li> <li>- Potencialmente candidatos a tratamiento con intención curativa</li> <li>- Buena clase funcional</li> <li>- No comorbilidades serias</li> </ul>	No mencionado	>77 años		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo sólido 8-15 mm</li> <li>- Nuevo nódulo sólido en estudio control de 6-8 mm o &lt;8 mm con crecimiento &gt;1,5 mm</li> <li>- Nódulo parcialmente sólido ≥6 mm con componente sólido de 6-8 mm</li> </ul>	En 3 meses
American Cancer Society Lung Cancer Screening Guidelines (57)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gozar de buena salud</li> <li>- Tabaquismo activo</li> <li>- Extabaquismo &lt;15 años desde el cese</li> </ul>	≥30 paq/año	55-74 años	TCBD	No mencionado	Tamización anual

Guía actualmente disponible por sociedad	Características clínicas del paciente para llevar a tamización según cada guía			Estudio recomendado para tamización	Posibles resultados imagenológicos	Periodicidad según el resultado en la TCBD
	Factor de riesgo presente en el paciente	Índice paquetes/año calculado en el paciente*	Edad del paciente*			
<i>Screening for Lung Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement (44)</i>	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese	≥20 paq/año	50-80 años	TCBD		Tamización anual hasta que lleven más de 15 años sin fumar o desarrollen enfermedad que limite la expectativa de vida, la funcionalidad o cuando no tenga fines curativos
<i>Recommendations for lung cancer screening in Southern Africa (58)</i>	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese - No historia de cáncer de pulmón - Gozar de buena salud	≥30 paq/año	55-74 años	TCBD	Nódulo <6 mm	Tamización anual
					Nódulo sólido no calcificado o parcialmente sólido sin características malignas	En 6 meses
<i>Recommendations on screening for lung cancer. Canadian Task Force on Preventive Health Care (59)</i>	- Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese - No historia de cáncer de pulmón - Asintomáticos, no sospecha de cáncer de pulmón	≥30 paq/año	55-74 años	TCBD	No mencionado	Tamización anual durante 3 años consecutivos y luego suspender
<i>Screening for Lung Cancer CHEST Guideline and Expert Panel Report (60)</i>	- Asintomáticos - Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese	≥30 paq/año	55-77 años	TCBD	No mencionado. Sugiere se creen programas para definir positividad por tamaño de nódulos de 4-6 mm y algoritmos para manejo de nódulos sólidos o subsólidos	Tamización anual
	- Asintomáticos - Tabaquismo activo - Extabaquismo <15 años desde el cese	≥20 paq/año	50-80 años			
	Riesgo alto de cáncer de pulmón según calculadoras LYFS-CT, LCDRAT	No mencionado	No mencionada			

TCBD: tomografía computarizada de baja dosis, paq: paquete(s), mm: milímetros, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, LYFS-CT: *Life Years Gained From Screening - Computerized Tomography*, LCDRAT: *Lung Cancer Death Risk Assessment Tool*.

\*El criterio puede variar, estar presente o no según el factor de riesgo previamente mencionado.

\*\*Independiente de las características clínicas del paciente.

## Tamización en Colombia

La guía nacional de práctica clínica para cáncer de pulmón enuncia que pacientes mayores de 50 años, fumadores activos o con cesación hace menos de 15 años y que tengan un índice paquetes/año mayor de 30, serían los pacientes candidatos a tamización para la detección temprana; sugiriendo ofrecer un cribado, explicando los riesgos y beneficios y realizando un seguimiento anual (evidencia débil a favor según lo descrito) (61). En esta guía, la evidencia requiere ser actualizada y específica para esclarecer cuáles serían los recursos y estrategias que emplearían para dar disponibilidad de este plan a todo el país, teniendo en cuenta la inversión en infraestructura, en software, en programas completos de cesación tabáquica,

el seguimiento, manejo e implementación de telemedicina; además, se deberá sugerir o fomentar la instauración de algunos pivotaes para posteriormente analizar los costos de las intervenciones, como se intenta hacerlo en la guía de cáncer de colon (62).

Es necesario garantizar que el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano reciba de manera equitativa las intervenciones necesarias, teniendo en cuenta que la inversión al régimen subsidiado por cáncer de pulmón es 11 veces menor a la del régimen contributivo y que casi la mitad de las intervenciones en cáncer de pulmón están fuera del plan básico de atención en salud (63).

## Reporte del estudio de tamización

Con el advenimiento de la tamización de cáncer de pulmón se demostró, por el NLST, que la tomografía de baja dosis redujo en al menos 20% la mortalidad por esta causa en pacientes de alto riesgo (64), como bien se ha mencionado previamente. El Colegio Americano de Radiología, con el ánimo de estandarizar el reporte, facilitar la recolección de datos, el seguimiento y unificar las conductas, creó el Lung-RADS, logrando que en los diferentes centros donde se lleve a cabo el cribado “se hable un mismo idioma” para facilitar el seguimiento y el entendimiento de los hallazgos en el tiempo, disminuyendo la tasa de falsos positivos (65).

Los nódulos hallados en la TCBD se describen según su morfología, tamaño, localización y presencia de características benignas o sugestivas de malignidad; además, se busca comparar cambios según el estudio de base o estudios previos. Las categorías del Lung-RADS tradicionalmente se dividen en 4 y recientemente

se ha realizado una actualización pasando a la versión Lung-RADS 1.1, y posteriormente a la versión Lung-RADS 2022 en la que, además de algunos cambios en la clasificación, se adiciona una evaluación volumétrica que en un análisis retrospectivo disminuye aún más la tasa de falsos positivos y plantea consideraciones prácticas frente a algunos hallazgos (65-68) (Tabla 3).

Por otro lado, en Europa, en el año 2011, el estudio NELSON (*Dutch-Belgian randomized lung cancer screening study*) demostró el gran valor predictivo negativo de las características en 3D de los nódulos pulmonares por TCBD para el cáncer de pulmón, basándose en el volumen de los nódulos y el crecimiento de estos (cambio en al menos el 25% del volumen en el tiempo), creando dos escalas: NODCAT y GROWCAT (69). Sin embargo, no se han encontrado aplicaciones posteriores para estas dos clasificaciones, lo que podría limitar su uso y estandarización en los diferentes centros a nivel mundial.

**Tabla 3.** Puntaje Lung-RADS 2022 (60)

Lung-RADS	Categoría	Hallazgo	Conducta
0	Incompleto	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En búsqueda de tomografías previas para su comparación (categoría temporal).</li> <li>- Parte de los pulmones no puede ser evaluada.</li> <li>- Hallazgos sugieren proceso inflamatorio o infeccioso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparación con estudios previos</li> <li>- TC adicional</li> <li>- TCBD en 1 a 3 meses.</li> </ul>
1	Negativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No presencia de nódulos o</li> <li>- Nódulos con hallazgos benignos: calcificaciones completas, centrales, en crispeta, con anillo concéntrico o con contenido graso.</li> </ul>	TCBD anual
2	Benigno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo yuxtopleural &lt;10 mm (524 mm<sup>3</sup>) nuevo o de base y sólido, de bordes suaves y oval, lentiforme o de forma triangular.</li> <li>- Nódulo sólido &lt;6 mm (&lt;113 mm<sup>3</sup>) de base o nuevo nódulo en seguimiento &lt;4 mm (&lt;34 mm<sup>3</sup>).</li> <li>- Nódulo parcialmente sólido &lt;6 mm (&lt;113 mm<sup>3</sup>) de base.</li> <li>- Nódulo no sólido &lt;30 mm (&lt;14 137 mm<sup>3</sup>) de base, nuevo o en crecimiento o ≥30 mm (≥14 137 mm<sup>3</sup>) sin cambios respecto a estudio previo o crecimiento lento.</li> <li>- Nódulo en vía aérea, subsegmentario de base, nuevo o estable.</li> <li>- Nódulo de categoría 3 estable o con disminución en tamaño al sexto mes de seguimiento con TC o categoría 4B que se haya probado sea de etiología benigna seguido de un estudio diagnóstico apropiado.</li> </ul>	TCBD anual
3	Probablemente benigno	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo sólido de ≥6 hasta 8 mm (≥113 hasta 268 mm<sup>3</sup>) de base o nuevo nódulo en el seguimiento de 4 a &lt;6 mm (34-113 mm<sup>3</sup>).</li> <li>- Nódulo parcialmente sólido ≥6 mm (≥113 mm<sup>3</sup>) con componente sólido &lt;6 mm (&lt;113 mm<sup>3</sup>) de base o nuevo nódulo parcialmente sólido en el seguimiento &lt;6 mm (&lt;113 mm<sup>3</sup>).</li> <li>- Nódulo no sólido ≥30 mm (≥ 14 137 mm<sup>3</sup>) de base o nuevo</li> <li>- Quiste pulmonar atípico (componente quístico en crecimiento) de un quiste de paredes gruesas.</li> <li>- Lesión de categoría 4A estable o con disminución en tamaño al tercer mes de seguimiento con TC (excluyendo nódulos de vía aérea).</li> </ul>	TCBD en 6 meses
4A	Sospechoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo sólido de ≥8 hasta 15mm (≥268 hasta 1767 mm<sup>3</sup>) de base o con crecimiento &lt;8 mm (&lt; 268 mm<sup>3</sup>) o nuevo nódulo sólido de 6 hasta &lt;8 mm (113 hasta &lt;268 mm<sup>3</sup>).</li> <li>- Nódulo parcialmente sólido ≥6 mm (≥113 mm<sup>3</sup>) con componente sólido de ≥6 hasta &lt;8mm (≥113 hasta &lt;268 mm<sup>3</sup>) de base o nuevo o con crecimiento en componente sólido &lt;4 mm (&lt; 34 mm<sup>3</sup>).</li> <li>- Nódulo en vía aérea, segmental o más proximal de base</li> <li>- Quiste pulmonar atípico de pared gruesa o quiste multilocular de base o de pared gruesa o delgada que se vuelve multilocular.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TCBD en 3 meses</li> <li>- PET-CT si es un nódulo sólido de ≥8 mm (≥268 mm<sup>3</sup>) o el componente sólido es de ≥8 mm (≥268 mm<sup>3</sup>)</li> </ul>

Lung-RADS	Categoría	Hallazgo	Conducta
4B	Muy sospechoso	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo sólido <math>\geq 15</math> mm (<math>\geq 1767</math> mm<sup>3</sup>) de base o nuevo nódulo sólido o con crecimiento <math>\geq 8</math> mm (<math>\geq 268</math> mm<sup>3</sup>).</li> <li>- Nódulo de vía aérea segmental o más proximal estable o en crecimiento.</li> <li>- Nódulo parcialmente sólido con componente sólido <math>\geq 8</math> mm (<math>\geq 268</math> mm<sup>3</sup>) de base o nuevo nódulo o con crecimiento <math>\geq 4</math> mm en componente sólido (<math>\geq 34</math> mm<sup>3</sup>).</li> <li>- Quiste pulmonar atípico de pared gruesa con crecimiento en nodularidad o en grosor de la pared o quiste multilocular en crecimiento o quiste multilocular con aumento en loculación o aumento o nueva opacidad (nodular, vidrio esmerilado o consolidación).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TC con o sin contraste</li> <li>- PET-CT si es un nódulo sólido de <math>\geq 8</math> mm (<math>\geq 268</math> mm<sup>3</sup>) o el componente sólido es de <math>\geq 8</math> mm (<math>\geq 268</math> mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Biopsia</li> <li>- Y/o remitir para evaluación clínica.</li> </ul>
4X		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nódulo sólido o parcialmente sólido de crecimiento lento que demuestra crecimiento en múltiples exámenes de detección.</li> <li>- Nódulos categoría 3 o 4 con hallazgos adicionales que aumenten la sospecha de malignidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manejo depende de la evaluación clínica, preferencia del paciente y la probabilidad de malignidad.</li> </ul>
S	Significativo o potencialmente significativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hallazgo con significancia clínica e imagenológica que no se relacionan con cáncer de pulmón.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudio pertinente al hallazgo específico</li> </ul>

C: tomografía computada; PET CT: tomografía con emisión de positrones; TCBD: tomografía computada de baja dosis; mm: milímetro; mm<sup>3</sup>: milímetro cúbico.

## Tamización con otros factores de riesgo

En los últimos años, se ha reportado el sexo femenino como un factor de riesgo de peso en la consideración de la tamización de cáncer de pulmón, teniendo en cuenta que se ha visto mayor probabilidad de su desarrollo en esta población, incluso en edades tempranas y no explicadas por el cigarrillo en Estados Unidos (70). Otro factor de riesgo a futuro es el vapeo, para el cual aún es temprano hablar de relación directa por estudios epidemiológicos. Sin embargo, estudios de plausibilidad biológica documentan que este promueve inflamación y exposición a solutos altamente lesivos y oncogénicos para el pulmón (71), con cambios genéticos y epigenéticos en el pulmón tras su exposición (72,73).

## Nuevas herramientas para el análisis

Como se mencionó previamente en el apartado de reporte de imágenes, la evaluación volumétrica permite un mejor reporte de los hallazgos con mejor caracterización del riesgo de malignidad, la velocidad de crecimiento, su estabilidad y el tamaño absoluto del nódulo (74), todo esto mediante análisis por programas que cada vez se pulen más y nutren de más información (75), dando pie a un futuro de evaluación semiautomatizada (76,77).

Este proceso de automatización o de asistencia al clínico no es nuevo. Se han implementado softwares para ajustes y análisis de imágenes (78), marcando

el inicio de un nuevo hito en la evaluación de los nódulos pulmonares con el advenimiento de diferentes programas informáticos (79,80) y el desarrollo de la radiómica, y la inteligencia artificial (81,82), permitiendo mejor caracterización de las lesiones sobre la lectura clínica aislada (83) y mejor discriminación del riesgo al evaluar sus resultados y los comportamientos, especialmente cuando se asocia a algoritmos de autoaprendizaje (aprendizaje profundo, por Machine Learning o Deep Learning en inglés) (75,84-86).

El análisis de riesgo de las lesiones por estos métodos ha progresado a tal punto que algunos estudios sugieren la capacidad de predecir estadio, respuesta a tratamiento, supervivencia, mutaciones driver, histología y metástasis (87-90). Algunas de estas estrategias hoy se están implementando en la rutina clínica diaria y han sido modelos de una adecuada implementación con mejoría en la calidad de los reportes de radiología (91).

## Barreras para la implementación

Se han encontrado diferentes barreras para la implementación del cribado de cáncer de pulmón en las que el costo solo es una de tantas. Para empezar, es necesario tener en cuenta que menos del 5% de los pacientes considerados de alto riesgo en Estados Unidos son remitidos (92) y en sitios con programas más proactivos, como en el Reino Unido, la adherencia es cercana al 50% (93-95).

Estas barreras se encuentran en diferentes niveles de los sistemas de salud, incluyendo al paciente, el entorno, el aseguramiento, los sistemas y el médico, y son: la falta de alertas de la historia clínica, la percepción del personal de salud de que existe una alta tasa de falsos positivos, la falta de tiempo en la atención médica, el escepticismo, el desconocimiento y la dificultad con el aseguramiento (96,97). La población más vulnerable tiende a ser poco adherente a los programas de tamización en cáncer de pulmón (98-100), explicada por barreras prácticas y emocionales (101).

Todos estos retos deben ser trabajados bajo un modelo general, que incluya, además, educación a pacientes y al personal médico sobre los cambios de paradigmas respecto al cáncer de pulmón y su tamización (102).

### Futuro de la tamización de cáncer de pulmón

La mayor incidencia en mujeres (70), la relación con la calidad del aire (103), los reportes de tamización en expuestos a asbesto con resultados positivos (104,105), la alta tasa de cáncer de pulmón en población general no fumadora en algunos países asiáticos, como China, Japón y Corea del sur (106-108), reportes de costo-efectividad en población japonesa (109) con ratificación por el estudio TALENT en Taiwán (presentados durante el Congreso Mundial de Cáncer de Pulmón del 2020 de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón), que evidencian resultados bastante prometedores con respecto al diagnóstico en pacientes con otros factores de riesgo (ver [Tabla 4](#)) (110), han dado cabida a la posibilidad de tamización en población no fumadora o con otros factores de riesgo (111,112).

El beneficio de la tamización podría extenderse aún más en aquellos que han sobrevivido a cualquier tumor primario previo, dada la alta documentación a favor de este, siendo un punto de partida para otro criterio de tamización con valores intermedios y para el seguimiento de sobrevivientes a cáncer de pulmón (113).

**Tabla 4.** Factores de riesgo adicionales estudio TALENT (110)

<b>55 a 75 años</b>	
<b>No fumadores o &lt;10 paquetes/año y suspensión &gt;15 años</b>	
<b>Al menos uno de los siguientes</b>	Historia familiar hasta 3er grado
	Exposición ambiental a tabaco
	Enfermedad pulmonar crónica (TB, EPOC)
	Índice de biomasa >110
	Cocina sin ventilación
<b>Radiografía normal</b>	
<b>Índice de Biomasa</b>	2/7 x días de la semana que se ha cocinado con biomasa x años que haya cocinado con estos métodos

TB: Tuberculosis. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

### Propuesta de los autores

Teniendo en cuenta que Colombia es un país diverso, en cuya población coexiste la presencia de otros factores de riesgo para cáncer de pulmón como la tuberculosis, la exposición a combustión de biomasa, la exposición ocupacional asociada a la actividad minera, y la presencia de arsénico y radón en aguas y suelos, y basados en que la proporción de cáncer de pulmón en no fumadores de Latinoamérica es bastante similar a la registrada en población asiática (114), se debería considerar la tamización para cáncer de pulmón con TCBD en los pacientes que tengan un índice de más de 30 paquetes/año, se encuentren entre los 50 y 75 años de edad y que sufran tabaquismo activo o lleven menos de 15 años de cesación tabáquica, como lo sugiere la guía colombiana vigente en el momento (61), añadiendo a la población con factores de riesgo adicionales ([Tabla 4](#)). La frecuencia de cribado no debería estar lejana a la recomendada por las diferentes sociedades a nivel mundial (anual), pero probablemente se deberán tener en cuenta las dificultades de acceso al sistema de salud y prever el tiempo que podría llevar la toma de la imagen en los pacientes; además, es fundamental contar con protocolos nacionales establecidos que se encuentren plasmados en la guía colombiana del Ministerio de Salud, para que todo el personal de salud se encuentre familiarizado con esta tamización.

Es importante, además de las campañas ya realizadas para el cese tabáquico, continuar mostrando a la población en general la alta incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en el país y fomentar, desde la atención primaria en salud, las recomendaciones y los criterios clínicos de los pacientes para ser llevados a tamización.

En cuanto a la tomografía de baja dosis, sugerimos que las imágenes sean analizadas en los centros que tengan mayor experticia, con un buen entrenamiento en las versiones más recientes de Lung-RADS, de manera que se logre evitar la mayor cantidad de falsos positivos posibles y de esta forma, lograr que el cribado sea costo-efectivo.

## Mensajes para la casa

- La tamización de cáncer de pulmón es una realidad y sus beneficios están bien documentados. La edad de inicio es aproximadamente a los 50 años y su cierre por análisis costo-económicos y proyecciones de vida, cercano a los 75 años.
- Colombia está en deuda de generar e instaurar una guía nacional para el cribado de cáncer de pulmón, siendo insuficientes las medidas individuales, requiriéndose unos lineamientos públicos donde se cuente con todas las vías de acceso para el programa, clínicas de cesación de tabaco, estandarización de imágenes y sus reportes, y de acuerdo con los hallazgos, un adecuado seguimiento y educación al paciente y su familia.
- La prevención y diagnóstico precoz del cáncer de pulmón inician con medidas contra el tabaquismo, el vapeo, la prevención de exposiciones nocivas, diagnóstico y tratamiento precoz de otras patologías sistémicas y pulmonares.
- Toda consulta es una oportunidad para ganarle pacientes al cigarrillo, el vapeo y generar conciencia de la salud respiratoria.
- Es necesario fortalecer la educación de los grupos médicos interdisciplinarios con el abordaje del nódulo pulmonar, el cáncer de pulmón y estrategias como Lung-RADS para brindar un adecuado manejo a los pacientes.
- El cáncer de pulmón en todos sus estadios tiene estrategia de manejo, es muy importante tener presentes los cambios en la supervivencia con el diagnóstico temprano y la tamización, además del avance que han representado las terapias dirigidas en sus desenlaces clínicos y sobrevida.
- Se requieren estudios y seguimientos para ajustar las indicaciones de tamización de cáncer de pulmón a otros grupos de riesgo, por ejemplo, expuestos a factores de riesgo diferentes a tabaco, historia familiar de cáncer, etc.
- En un futuro, los programas informáticos de análisis de imágenes brindarán evaluación clínica más acertada y de riesgo, de los nódulos encontrados.

## Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e214708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4708>
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
6. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123(1\_Suppl):215-49S. [https://doi.org/10.1378/chest.123.1\\_suppl.215](https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.215)
7. Herald C. Cancer by the Carton. *Reader's Digest.* 1952 october. p. 7-8. Available from: <https://csts.ua.edu/files/2019/01/1952-12-Readers-Digest-Cancer-by-the-Carton.pdf>
8. US Department of Health, Education, and Welfare. Smoking and health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: US Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service Publication No. 1103; 1964. 386 p. Available from: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/GPO-SMOKINGANDHEALTH/pdf/GPO-SMOKINGANDHEALTH.pdf>
9. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA, Vasan RS, Kundu S, Massion PP, *et al.* Lifetime smoking history and risk of lung cancer: Results from the Framingham Heart Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(11):djy041. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy041>
10. Warner KE, Mendez D. Tobacco control policy in developed countries: Yesterday, today, and tomorrow. *Nicotine Tob Res.* 2010;12(9):876-87. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntq125>

11. van der Aalst CM, van Klaveren RJ, van den Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ. The impact of a lung cancer computed tomography screening result on smoking abstinence. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1466-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00035410>
12. van der Aalst CM, van den Bergh KAM, Willemsen MC, de Koning HJ, van Klaveren RJ. Lung cancer screening and smoking abstinence: 2 year follow-up data from the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer screening trial. *Thorax*. 2010;65(7):600-5. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.133751>
13. Brain K, Carter B, Lifford KJ, Burke O, Devaraj A, Baldwin DR, *et al*. Impact of low-dose CT screening on smoking cessation among high-risk participants in the UK Lung Cancer Screening Trial. *Thorax*. 2017;72(10):912-8. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209690>
14. Buitrago G, Amaya-Nieto J, Torres GF. Prevalence of lung cancer in Colombia and a new diagnostic algorithm using health administrative databases: A real-world evidence study. *J Clin Oncol*. 2021;39(15\_Suppl):e18764-e18764. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.e18764](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e18764)
15. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 4a ed. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología, 2017. v.1. p. 124. Disponible en: [https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Documentos%20Programa%20EEDDCARIO/ATLAS\\_de\\_Mortalidad\\_por\\_cancer\\_en\\_Colombia.pdf](https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Documentos%20Programa%20EEDDCARIO/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf)
16. DANE. Encuesta Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (ENCSPA). Periodo de referencia 2019. Boletín técnico. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/encspa/bt-encspa-2019.pdf>
17. Peña-Torres E, Osorio D, Gamboa Ó, Caporale J, Augustovski F, Alcaraz A, *et al*. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Colombia y potenciales beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos. *Rev Colomb Cancerol*. 2019;23(4):135-43. <https://doi.org/10.35509/01239015.31>
18. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;64(5):1263-72. <https://doi.org/10.1093/jnci/64.5.1263>
19. Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, Melamed MR. Screening for lung cancer: The Mayo Lung Project revisited. *Cancer*. 1993;72(5):1573-80. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930901\)72:5<1573::AID-CNCR2820720514>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930901)72:5<1573::AID-CNCR2820720514>3.0.CO;2-9)
20. Brett GZ. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *Br Med J*. 1969;4(5678):260-2. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5678.260>
21. Brett GZ. The value of lung cancer detection by six-monthly chest radiographs. *Thorax*. 1968;23(4):414-20. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.23.4.414>
22. Berlin NI, Buncher CR, Fontana RS, Frost JK, Melamed MR. The National Cancer Institute Cooperative Early Lung Cancer Detection Program: Results of the initial screen (prevalence). *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(5):545-49. <https://doi.org/10.1164/arrd.1984.130.4.545>
23. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF, *et al*. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: Impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(16):1308-16. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.16.1308>
24. Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(11):748-56. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj207>
25. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, *et al*. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306(17):1865-73. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1591>
26. Fintelmann FJ, Bernheim A, McCloud TC. Brief history of lung cancer screening including the National Lung Screening Trial. *Semin Roentgenol*. 2017;52(3):125-8. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2017.06.006>
27. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
28. Becker N, Motsch E, Gross ML, Eigentopf A, Heussel CP, Dienemann H, *et al*. Randomized study on early detection of lung cancer with MSCT in Germany: Results of the first 3 years of follow-up after randomization. *J Thorac Oncol*. 2015;10(6):890-6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000530>
29. Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, *et al*. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MLD trial: New confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1162-9. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz117>
30. Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Passera E, Chiarenza M, Chiesa G, *et al*. Long-term follow-up results of the DANTE Trial, a randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1166-75. <https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1475OC>
31. Wille MMW, Dirksen A, Ashraf H, Saghir Z, Bach KS, Brodersen J, *et al*. Results of the Randomized Danish Lung Cancer Screening Trial with focus on high-risk profiling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(5):542-51. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1040OC>
32. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, *et al*. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>
33. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, *et al*. The 10 pillars of lung cancer screening: Rationale and logistics of a lung cancer screening program. *RadioGraphics*. 2015;35(7):1893-908. <https://doi.org/10.1148/rg.2015150079>
34. Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, Rampinelli C, Pardolesi A, Bertolotti R, *et al*. Diagnostic performance of low-dose computed tomography screening for lung cancer over five years. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):935-9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000200>
35. Heinke MY, Vinod SK. A review on the impact of lung cancer multidisciplinary care on patient outcomes. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(4):1639-53. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.11.03>
36. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1477 de 2016 (22 abril), “por la cual se define el procedimiento, los estándares y los criterios para la habilitación de las Unidades Funcionales para la Atención Integral de Cáncer del Adulto “UFCA” y de las Unidades de Atención de Cáncer Infantil “UACAI” y se dictan otras disposiciones”. Bogotá, D.C.;2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad/Nuevo/Resoluci%C3%B3n%201477%20de%202016.pdf>
37. Jacobs CD, Jafari ME. Early results of lung cancer screening and radiation dose assessment by low-dose CT at a community hospital. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(5):e327-e331. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.011>
38. Kinsinger LS, Anderson C, Kim J, Larson M, Chan SH, King HA, *et al*. Implementation of lung cancer screening in the Veterans Health Administration. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):399-406. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9022>
39. Pinsky PF, Bellinger CR, Miller DP. False-positive screens and lung cancer risk in the National Lung Screening Trial: Implications for shared decision-making. *J Med Screen*. 2018;25(2):110-2. <https://doi.org/10.1177/0969141317727771>

40. Hammer MM, Byrne SC, Kong CY. Factors Influencing the False Positive Rate in CT Lung Cancer Screening. *Acad Radiol.* 2020;29(Suppl. 2):S18-S22. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.07.040>
41. Huo J, Shen C, Volk RJ, Tina YC. Use of CT and chest radiography for lung cancer screening before and after publication of screening guidelines: Intended and unintended uptake. *JAMA Intern Med.* 2017;177(3):439-41. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9016>
42. Rasmussen JF, Siersma V, Malmqvist J, Brodersen J. Psychosocial consequences of false positives in the Danish Lung Cancer CT Screening Trial: a nested matched cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(6):e034682. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034682>
43. Crosswell JM, Baker SG, Marcus PM, Clapp JD, Kramer BS. Cumulative incidence of false-positive test results in lung cancer screening. 2010;152(13):505-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-8-201004200-00007>
44. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Palmieri R, *et al.* Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2021;325(10):971-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0377>
45. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung cancer screening with low-dose CT: A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(10):3015-25. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05951-7>
46. Kaminetzky M, Milch HS, Shmukler A, Kessler A, Peng R, Mardakhaev E, *et al.* Effectiveness of lung-RADS in reducing false-positive results in a diverse, underserved, urban lung cancer screening cohort. *J Am Coll Radiol.* 2019;16(4):419-26. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.07.011>
47. Karush J, Arndt A, Shah P, Geissen N, Dowling L, Levitan A, *et al.* Improved false-positive rates and the overestimation of unintended harm from lung cancer screening. *Lung.* 2019;197(3):327-32. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00217-4>
48. Du Y, Sidorenkov G, Heuvelmans MA, Groen HJM, Vermeulen KM, Greuter MJW, *et al.* Cost-effectiveness of lung cancer screening with low-dose computed tomography in heavy smokers: A microsimulation modelling study. *Eur J Cancer.* 2020;135:121-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.004>
49. Criss SD, Cao B, Bastani M, Haaf Kt, Chen Y, Sheehan DF, *et al.* Cost-effectiveness analysis of lung cancer screening in the United States: A comparative modeling study. *Ann Intern Med.* 2019;171(11):796-804. <https://doi.org/10.7326/M19-0322>
50. Gómez-Carballo N, Fernández-Soberón S, Rejas-Gutiérrez J. Cost-effectiveness analysis of a lung cancer screening programme in Spain. *Eur J Cancer Prev.* 2021; 31:235-244. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000700>
51. McLeod M, Sandiford P, Kvizhinadze G, Bartholomew K, Crengle S. Impact of low-dose CT screening for lung cancer on ethnic health inequities in New Zealand: A cost-effectiveness analysis. *BMJ Open.* 2020;10(9):e037145. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037145>
52. Griffin E, Hyde C, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, Robinson S, *et al.* Lung cancer screening by low-dose computed tomography: a cost-effectiveness analysis of alternative programmes in the UK using a newly developed natural history-based economic model. *Diagn Progn Res.* 2020;4(1):20. <https://doi.org/10.1186/s41512-020-00087-y>
53. Diaz M, Garcia M, Vidal C, Santiago A, Gnutti G, Gómez D, *et al.* Health and economic impact at a population level of both primary and secondary preventive lung cancer interventions: A model-based cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer.* 2021;159:153-61. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.06.027>
54. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JHM, Field JK, Jett JR, Keshavjee S, *et al.* The American Association for Thoracic Surgery Guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144(1):33-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.060>
55. Zhou Q, Fan Y, Bu H, Wang Y, Wu N, Huang Y, *et al.* China National Lung Cancer Screening Guideline with low-dose computed tomography (2015 version). *Thorac Cancer.* 2015;6(6):812-8. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12287>
56. National Comprehensive Cancer Network. NCCN lung cancer screening guideline 2022. 2021. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/lung\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf)
57. Wender R, Fontham ETH, Barrera E, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, *et al.* American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(2):107-17. <https://doi.org/10.3322/caac.21172>
58. Koegelenberg CFN, Dorfman S, Schewitz I, Richards GA, Maasdorp S, Smith C, *et al.* Recommendations for lung cancer screening in Southern Africa. *J Thorac Dis.* 2019;11(9):3696-703. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.08.66>
59. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. *Can Med Assoc J.* 2016;188(6):425-32. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151421>
60. Mazzone PJ, Silvestri GA, Souter LH, Caverly TJ, Kanne JP, Katki HA, *et al.* Screening for lung cancer. *Chest.* 2021;160(5):e427-94. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.063>
61. Ministerio de Salud y Protección Social. Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud - COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/gatiso-cancer-pulmon.pdf>
62. Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud - COLCIENCIAS. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Bogotá, D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-completa-ca-colon.pdf>
63. Torres GF, Amaya JA, Buitrago G. Attributable costs of lung cancer for the Colombian Health System: A cost-of-illness study. *Value Health Reg Issues.* 2022;30:120-6. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.02.004>
64. The National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1980-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209120>
65. Carter BW, Lichtenberger JP, Shroff GS, Wu CC. Lung Computed Tomography Screening Reporting and Data System Version 1.0. *Semin Roentgenol.* 2017;52(3):137-42. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2017.06.009>
66. Kastner J, Hossain R, Jeudy J, Dako F, Mehta V, Dalal S, *et al.* Lung-RADS Version 1.0 versus Lung-RADS Version 1.1: Comparison of categories using nodules from the National Lung Screening Trial. *Radiology.* 2021;300(1):199-206. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203704>
67. Dyer SC, Bartholmai BJ, Koo CW. Implications of the updated Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS version 1.1) for lung cancer screening. *J Thorac Dis.* 2020;12(11):6966-77. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-cptn-02>

68. American College of Radiology Committee on Lung-RADS®. Lung-RADS assessment categories 2022. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/Lung-RADS/Lung-RADS-2022.pdf>
69. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011;11(1A): S79-84. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2011.9020>
70. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, *et al*. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1999-2009. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715907>
71. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, *et al*. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations. *Lung Cancer*. 2021;153:11-20. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.12.030>
72. Niederbacher N, Bermudez LG, González DM, Bernal C, García F, León D, *et al*. Electronic cigarettes: Genetic and epigenetic impact (Review). *Int J Epigenetics*. 2021;1(2):1-10. <https://doi.org/10.3892/ije.2021.2>
73. Xie Z, Rahman I, Goniewicz ML, Li D. Perspectives on epigenetics alterations associated with smoking and vaping. *Function*. 2021;2(3): zqab022. <https://doi.org/10.1093/function/zqab022>
74. Devaraj A, van Ginneken B, Nair A, Baldwin D. Use of volumetry for lung nodule management: Theory and practice. *Radiology*. 2017;284:630-44. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017151022>
75. Liang F, Li C, Fu X. Evaluation of the effectiveness of artificial intelligence chest CT lung nodule detection based on deep learning. *J Healthc Eng*. 2021;2021:1-10. <https://doi.org/10.1155/2021/9971325>
76. Han D, Heuvelmans MA, Oudkerk M. Volume versus diameter assessment of small pulmonary nodules in CT lung cancer screening. *Transl Lung Cancer Res*. 2017;6(1):52-61. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.01.05>
77. Nasrullah N, Sang J, Alam MS, Mateen M, Cai B, Hu H. Automated lung nodule detection and classification using deep learning combined with multiple strategies. *Sensors*. 2019;19(17):3722. <https://doi.org/10.3390/s19173722>
78. Freedman MT, Lo SCB, Seibel JC, Bromley CM. Lung nodules: improved detection with software that suppresses the rib and clavicle on chest radiographs. *Radiology*. 2011;260(1):265-73. <https://doi.org/10.1148/radiol.11100153/-/DC1>
79. de Hoop B, Gietema H, van Ginneken B, Zanen P, Groenewegen G, Prokop M. A comparison of six software packages for evaluation of solid lung nodules using semi-automated volumetry: What is the minimum increase in size to detect growth in repeated CT examinations. *Eur Radiol*. 2009;19(4):800-8. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1229-x>
80. Zhao YR, Ooijen PM van, Dorrius MD, Heuvelmans M, Bock GH de, Vliegenthart R, *et al*. Comparison of three software systems for semi-automatic volumetry of pulmonary nodules on baseline and follow-up CT examinations. *Acta Radiol*. 2014;55(6):691-8. <https://doi.org/10.1177/0284185113508177>
81. Ather S, Kadir T, Gleeson F. Artificial intelligence and radiomics in pulmonary nodule management: current status and future applications. *Clin Radiol*. 2020;75(1):13-19. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.04.017>
82. Chassagnon G, Vakalopoulou M, Paragios N, Revel MP. Artificial intelligence applications for thoracic imaging. *Eur J Radiol*. 2020;123:108774. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108774>
83. White CS, Pugatch R, Koonce T, Rust SW, Dharaiya E. Lung Nodule CAD Software as a second reader. *Acad Radiol*. 2008;15(3):326-33. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2007.09.027>
84. Ardila D, Kiraly AP, Bharadwaj S, Choi B, Reicher JJ, Peng L, *et al*. End-to-end lung cancer screening with three-dimensional deep learning on low-dose chest computed tomography. *Nat Med*. 2019;25(6):954-61. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0447-x>
85. Ciompi F, Chung K, van Riel SJ, Setio AAA, Gerke PK, Jacobs C, *et al*. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning. *Sci Rep*. 2017;7(1):46479. <https://doi.org/10.1038/srep46479>
86. Park S, Lee SM, Lee KH, Jung KH, Bae W, Choe J, *et al*. Deep learning-based detection system for multiclass lesions on chest radiographs: comparison with observer readings. *Eur Radiol*. 2020;30(3):1359-68. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06532-x>
87. Avanzo M, Stancanello J, Pirrone G, Sartor G. Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol*. 2020;196(10):879-87. <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01625-9>
88. Wang S, Shi J, Ye Z, Dong D, Yu D, Zhou M, *et al*. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1800986. <https://doi.org/10.1183/13993003.00986-2018>
89. Hosny A, Parmar C, Coroller TP, Grossmann P, Zeleznik R, Kumar A, *et al*. Deep learning for lung cancer prognostication: A retrospective multi-cohort radiomics study. *Butte AJ, editor. PLOS Med*. 2018;15(11):e1002711. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002711>
90. Xu Y, Hosny A, Zeleznik R, Parmar C, Coroller T, Franco I, *et al*. Deep learning predicts lung cancer treatment response from serial medical imaging. *Clin Cancer Res*. 2019;25(11):3266-75. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2495>
91. Jones CM, Danaher L, Milne MR, Tang C, Seah J, Oakden-Rayner L, *et al*. Assessment of the effect of a comprehensive chest radiograph deep learning model on radiologist reports and patient outcomes: a real-world observational study. *BMJ Open*. 2021;11(12):e052902. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052902>
92. Pham D, Bhandari S, Pinkston C, Oechslin M, Kloecker G. Lung Cancer Screening Registry reveals low-dose CT screening remains heavily underutilized. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(3):e206-11. <https://doi.org/10.1016/j.clcl.2019.09.002>
93. Bartlett EC, Kemp SV, Ridge CA, Desai SR, Mirsadraee S, Morjaria JB, *et al*. Baseline Results of the West London lung cancer screening pilot study - Impact of mobile scanners and dual risk model utilisation. *Lung Cancer*. octubre de 2020;148:12-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.07.027>
94. Ghimire B, Maroni R, Vulkan D, Shah Z, Gaynor E, Timoney M, *et al*. Evaluation of a health service adopting proactive approach to reduce high risk of lung cancer: The Liverpool Healthy Lung Programme. *Lung Cancer*. 2019;134:66-71. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.05.026>
95. Crosbie PA, Balata H, Evison M, Attack M, Bayliss-Brideaux V, Colligan D, *et al*. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based 'Lung Health Check' pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax*. 2019;74(4):405-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211377>
96. Coughlin JM, Zang Y, Terranella S, Alex G, Karush J, Geissen N, *et al*. Understanding barriers to lung cancer screening in primary care. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2536-44. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.66>
97. Wang GX, Baggett TP, Pandharipande PV, Park ER, Percac-Lima S, Shepard JAO, *et al*. Barriers to lung cancer screening engagement from the patient and provider perspective. *Radiology*. 2019;290(2):278-87. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180212>

98. Kunitomo Y, Bade B, Gunderson CG, Akgün KM, Brackett A, Cain H, *et al.* Racial differences in adherence to lung cancer screening follow-up. *Chest*. 2022;161(1):266-75. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.2172>
99. Schütte S, Dietrich D, Montet X, Flahault A. Participation in lung cancer screening programs: are there gender and social differences? A systematic review. *Public Health Rev*. 2018;39:23. <https://doi.org/10.1186/s40985-018-0100-0>
100. McRonald FE, Yadegarfar G, Baldwin DR, Devaraj A, Brain KE, Eisen T, *et al.* The UK Lung Screen (UKLS): demographic profile of first 88,897 approaches provides recommendations for population screening. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(3):362-71. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0206>
101. Ali N, Lifford KJ, Carter B, McRonald F, Yadegarfar G, Baldwin DR, *et al.* Barriers to uptake among high-risk individuals declining participation in lung cancer screening: a mixed methods analysis of the UK Lung Cancer Screening (UKLS) trial. *BMJ Open*. 2015;5(7):e008254. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008254>
102. Lei F, Lee E. Barriers to lung cancer screening with low-dose computed tomography. *Oncol Nurs Forum*. 2019;46: E60-71. <https://doi.org/10.1188/19.ONF.E60-E71>
103. Hughes BD, Maharsi S, Obiarinze RN, Mehta HB, Nishi S, Okereke IC. Correlation between air quality and lung cancer incidence: A county by county analysis. *Surgery*. 2019;166(6):1099-104. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.05.036>
104. Barbone F, Barbiero F, Belvedere O, Rosolen V, Giangreco M, Zanin T, *et al.* Impact of low-dose computed tomography screening on lung cancer mortality among asbestos-exposed workers. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1981-91. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy212>
105. Maisonneuve P, Rampinelli C, Bertolotti R, Misotti A, Lococo F, Casiraghi M, *et al.* Low-dose computed tomography screening for lung cancer in people with workplace exposure to asbestos. *Lung Cancer*. 2019;131:23-30. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.003>
106. Kakinuma R, Muramatsu Y, Asamura H, Watanabe S ichi, Kusumoto M, Tsuchida T, *et al.* Low-dose CT lung cancer screening in never-smokers and smokers: results of an eight-year observational study. *Transl Lung Cancer Res*. 2020;9(1):10-22. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.01.13>
107. Kang HR, Cho JY, Lee SH, Lee YJ, Park JS, Cho YJ, *et al.* Role of low-dose computerized tomography in lung cancer screening among never-smokers. *J Thorac Oncol*. 2019;14(3):436-44. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.002>
108. Luo X, Zheng S, Liu Q, Wang S, Li Y, Shen L, *et al.* Should nonsmokers be excluded from early lung cancer screening with low-dose spiral computed tomography? Community-based practice in Shanghai. *Transl Oncol*. 2017;10(4):485-90. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.02.002>
109. Kowada A. Cost-effectiveness and health impact of lung cancer screening with low-dose computed tomography for never smokers in Japan and the United States: a modelling study. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01805-y>
110. Yang P. PS01.02 National Lung Cancer Screening Program in Taiwan: The TALENT Study. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3):S58. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.318>
111. Triphuridat N, Henschke C. Landscape on CT screening for lung cancer in Asia. *Lung Cancer (Auckl)*. 2019;10:107-24. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S192643>
112. Liu D, Sun X, Liu A, Li L, Li S, Li J, *et al.* Predictive value of a novel Asian lung cancer screening nomogram based on artificial intelligence and epidemiological characteristics. *Thorac Cancer*. 2021;12(23):3130-40. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14140>
113. O'Dwyer E, Halpenny DF, Ginsberg MS. Lung cancer screening in patients with previous malignancy: Is this cohort at increased risk for malignancy? *Eur Radiol*. 2021;31(1):458-67. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07026-x>
114. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;148:102895. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102895>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Caracterización del consumo de tabaco en población adulta en Colombia: propuestas de mejora

### Characterization of tobacco consumption in the adult population in Colombia: proposals for improvement

Alexandra Giraldo-Osorio<sup>1,2,3</sup>, Alberto Ruano-Ravina<sup>2,4</sup>, Nelson Enrique Arias-Ortiz<sup>1,5</sup>, Mónica Pérez-Ríos<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación Promoción de la Salud y Prevención de la Enfermedad (GIPSPE), Departamento de Salud Pública, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>3</sup> Becaria de la Fundación Carolina (C.2021), España

<sup>4</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública CIBERESP, España

<sup>5</sup> Registro Poblacional de Cáncer de Manizales, Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Fecha de sometimiento: 23/03/2022

Fecha de aceptación: 14/07/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

## Abstract

In Colombia, population studies and surveys have incorporated questions on tobacco consumption in adults, although no standardized questionnaires exist. This article aimed to identify the studies or surveys that have characterized tobacco consumption in adults in Colombia and analyze the variables included for this purpose according to their usefulness. The web pages of official organizations were reviewed, and a narrative review of the studies and surveys published until February 2022 was carried out. Eleven studies or surveys were identified that included a variable number of questions on tobacco consumption, all of which allowed estimating the prevalence of current smokers but not that of ex-smokers. The target age of the study is not homogeneous; the scope is national in the majority, and there is enormous variability in the questions. Standardizing the instruments that help estimate the prevalence of tobacco consumption should be a priority in Colombia.

**Keywords:** Tobacco, prevalence, tobacco use disorder, surveys and questionnaires, smokers, ex-smokers, risk factors, Colombia

## Citación:

Giraldo-Osorio A, Ruano-Ravina A, Arias-Ortiz NE, Pérez-Ríos M. Caracterización del consumo de tabaco en población adulta en Colombia: propuestas de mejora. 2023;27(1):140-9. <https://doi.org/10.35509/01239015.873>

## Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

## Correspondencia:

Mónica Pérez-Ríos  
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España  
Correo electrónico: [monica.perez.rios@usc.es](mailto:monica.perez.rios@usc.es)

## Resumen

En Colombia, los estudios y encuestas poblacionales han incorporado preguntas sobre consumo de tabaco en adultos, aunque no existe un cuestionario estandarizado. Se buscó identificar los estudios o encuestas que han caracterizado el consumo de tabaco en adultos en Colombia y analizar las variables que se incluyen con ese fin, según su utilidad. Se revisaron las páginas web de organismos oficiales y se realizó una revisión narrativa de los estudios y encuestas publicados hasta febrero de 2022. Se identificaron 11 estudios o encuestas que incluyeron un número variable de preguntas sobre consumo de tabaco, todos permitieron estimar prevalencias de fumadores actuales pero no las de exfumadores. La edad objetivo del estudio no es homogénea, el ámbito es nacional en la mayoría y muestran una enorme variabilidad en las preguntas. Estandarizar los instrumentos que permiten estimar la prevalencia de consumo de tabaco debería ser una prioridad en Colombia.

**Palabras clave:** tabaco, prevalencia, tabaquismo, encuestas y cuestionarios, fumadores, ex-fumadores, factores de riesgo, Colombia

## Introducción

El consumo de tabaco está considerado el factor de riesgo prevenible que más muertes causa en el mundo (1,2). Se estima que, en el mundo, el consumo de tabaco es responsable de aproximadamente 8 millones de muertes al año (3), y en Colombia, se ha estimado que el tabaco causa 32 088 muertes al año que podrían evitarse (4). Aun así, disponer de datos seriados de prevalencia de consumo de tabaco, ya sea para la población general o para grupos específicos, es infrecuente en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, lo que dificulta la caracterización de este factor de riesgo (5,6). Cuando los datos están disponibles, los estudios utilizan diferentes definiciones que no permiten hacer comparaciones entre países o monitorizar tendencias dentro de países específicos (7). En ocasiones, la información disponible es aislada, obsoleta y sin periodicidad definida; por esto, no hay claridad sobre la evolución de la epidemia tabáquica en los países de la región.

Para valorar el impacto del tabaco en una población, la prevalencia de consumo es un indicador valioso que permite aproximar la carga sanitaria y económica que conlleva para la sociedad, y también informa al proceso de elaboración de políticas y fundamentar así la necesidad de actuar (8). El control rutinario y periódico de este indicador es necesario para evaluar el impacto de la aplicación del Convenio Marco de la Organización Mundial de la Salud para el Control del Tabaco (CMCT OMS) (8), al cual Colombia se adhirió en el año 2008 y cuya implementación fue reglamentada mediante la Ley 1335 de 2009 (9,10).

El CMCT OMS, introdujo seis medidas de control conocidas como paquete MPOWER, acrónimo en inglés de las seis intervenciones que lo forman. Estas intervenciones están orientadas a prevenir y erradicar el consumo de tabaco en la sociedad (2).

Los estudios de base poblacional sobre la prevalencia de consumo de tabaco son frecuentes en los países de ingresos altos, donde, siguiendo una de las estrategias incluidas en las medidas MPOWER, se han implementado sistemas de vigilancia que permiten evaluar su evolución (2). La primera intervención del paquete MPOWER es la monitorización que, entendida como la vigilancia del consumo de tabaco, se apoya en datos periódicos representativos a nivel nacional

sobre los indicadores clave del consumo de tabaco en jóvenes y adultos (2).

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue identificar los estudios o encuestas poblacionales que han caracterizado el consumo de tabaco en población adulta en Colombia y analizar las variables que se recogen con ese fin, en función de su utilidad y comparabilidad internacional.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa orientada a identificar los estudios y encuestas de consumo de tabaco realizados en población adulta en Colombia desde las administraciones públicas, las sociedades científicas y los organismos de investigación.

La búsqueda de información se realizó en las páginas web de los organismos oficiales de Colombia, e internacionales como la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud; también, a través del buscador Google. Se utilizaron términos DeCS/MeSH y libres: *prevalencia/prevalence*, *consumo de tabaco/tobacco use*, *ex-fumadores/ex-smokers/former smoker*, *fumadores/smokers*, *encuesta de salud/health surveys*, *adulto/adult*, Colombia. La búsqueda se complementó contactando a autoridades de diferentes entidades gubernamentales que se han encargado de la realización o supervisión de los estudios y encuestas en Colombia, relacionadas con la prevalencia de consumo de tabaco.

La selección de los estudios o encuestas se realizó en función de si se trataba de encuestas o estudios primarios que caracterizaran el consumo de tabaco (en todas sus formas) en población adulta y como ventana temporal se estableció incluir las encuestas o estudios hasta febrero de 2022, sin límite inferior de fecha. Se excluyeron los estudios que limitaran el grupo de edad a población joven o adolescente.

Para la extracción de datos se emplearon tablas diseñadas *ad hoc* que incluyeron información sobre variables que identificaban, de cada uno de los estudios, el ámbito geográfico, la edad de la población incluida y características específicas de consumo de tabaco.

## Resultados

En Colombia se encontraron 11 estudios o encuestas que permiten estimar la prevalencia de consumo de tabaco en adultos. De estos 11 estudios, 7 corresponden con encuestas nacionales de hogares. Estas encuestas han sido realizadas principalmente por organismos gubernamentales, especialmente el Ministerio de Salud y Protección Social. La primera estimación de prevalencia de consumo de tabaco para Colombia data de 1971. En la [Tabla 1](#) se presenta información detallada de cada estudio o encuesta.

Hay una gran variabilidad en cuanto a las preguntas empleadas para caracterizar a la población en función de su relación con el tabaco. Es infrecuente incluir preguntas que permitan estimar la prevalencia de fumadores. Por ejemplo, la Encuesta Nacional de Calidad de Vida, que desde el 2016 incluyó una pregunta sobre el consumo actual de tabaco, no distingue a los exfumadores de los nunca fumadores ([11](#)). Lo más frecuente es diferenciar fumador actual vs. no fumador actual, o caracterizar exclusivamente a los fumadores como consumidores alguna vez en la vida, en el último año (o recientemente) o en el último mes (o actual).

La Encuesta Nacional de Salud es la encuesta que de forma más detallada caracteriza el consumo de tabaco en la población adulta colombiana. Permite diferenciar a fumadores, exfumadores y nunca fumadores ([12](#)), y es la que, además de abordar el consumo de tabaco, también incluye temáticas de percepción, conocimientos, exposición al humo ambiental de tabaco y publicidad anti- y pro-

tabaco en población adulta. La última edición disponible es del año 2007, a pesar de que tiene una periodicidad declarada de cada 5 años.

La definición de fumador en los estudios o encuestas de los que se dispone en Colombia no es homogénea a lo largo del tiempo. Pueden mencionarse al menos tres conjuntos de definiciones de consumo de tabaco, con las siguientes variables:

- a. Fumador actual, ocasional, pasado o nunca fumador.
- b. Fumador actual (sí o no).
- c. Consumo alguna vez, último año (o reciente), o último mes (o actual).

La edad de los adultos incluidos en las encuestas realizadas en Colombia es variable. El rango de edad varía entre 10 años como la edad mínima establecida en dos de los estudios ([11,13](#)), y 80 años como la edad máxima ([11](#)). También hay estudios que no establecen censura superior de edad ([13](#)). Por esto, las estimaciones de prevalencia de consumo de tabaco en adultos no son, en estricto rigor, comparables.

El producto de tabaco por el que se indaga principalmente en los estudios o encuestas es el tabaco fumado y el cigarrillo manufacturado con filtro. Desde el año 2019, en la Encuesta Nacional de Calidad de Vida, y en el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas además, se empezó a indagar sobre el uso de dispositivos de administración de nicotina sin combustión como los cigarrillos electrónicos ([11,14](#)).

**Tabla 1.** Estudios y encuestas poblacionales en salud de Colombia que indagaron sobre el consumo de tabaco en adultos, 1971-2020

#	Estudio / Encuesta	Responsable	Ámbito	Ediciones	Edad	Fumadores				Consumo			Prevalencia actual o último mes		
						Actual	Ocasional	Pasado	Nunca	Alguna vez	Último año o reciente	Último mes o actual	H%**	M%**	T%**
1	El hábito de fumar cigarrillos en América Latina. Una encuesta en ocho ciudades (44)	Organización Panamericana de la Salud	Municipal: Bogotá	1971	15 a 74	X		X	X				52,4	20,2	34,2
2	Estudio Nacional de Salud (13)	Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud y ASCOFAME	Nacional: 5 ciudades	1977-1980	≥15	X		X					52,2	26,4	38,7
3	Encuesta sobre el uso de sustancias que producen dependencias (13)	Velázquez de Pabón (Universidad de Antioquia)	Municipal: Medellín (excepto estrato socioeconómico bajo)	1985	>15	X							—	—	30,0
		Torres (Universidad de Antioquia)	Nacional: 4 ciudades más grandes	1987	15 a 64	X		X		X			42,5	25,3	33,9
4	FUNDAFE (20)	—	Nacional	1992	12 a 60					X			35,1	19,1	25,8
				1996					X			29,0	14,2	21,4	
5	Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas I (ENFREC I) (45)	Instituto de Seguro Social, Profamilia	Nacional	1993	18 a 69	X							29,3	13,9	21,4
5y6	ENFREC II y Encuesta Nacional de Salud Bucal (ENSAB) III (46)	Ministerio de Salud, Centro Nacional de Consultoría	Nacional	1998*	12 a 69	X							26,8	11,3	18,9
7	Tabaquismo en siete ciudades latinoamericanas: el estudio CARMELA (7)	Champagne, <i>et al.</i>	Municipal: Bogotá	2004	25 a 64	X		X	X				31,3	15	22,2
2	Estudio Nacional de Salud (12)	Ministerio de la Protección Social	Nacional	2007	18 a 69	X		X					19,5	7,4	12,8

#	Estudio / Encuesta	Responsable	Ámbito	Ediciones	Edad	Fumadores				Consumo			Prevalencia actual o último mes		
						Actual	Ocasional	Pasado	Nunca	Alguna vez	Último año o reciente	Último mes o actual	H%**	M%**	T%**
8	Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (14)	Ministerio de Salud y Protección Social, Ministerio de Justicia y del Derecho	Nacional	2008	11 a 65					X	X	X	23,8	11,1	17,1
8	Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (47)	Ministerio de Salud y Protección Social, Ministerio de Justicia y del Derecho	Nacional	2013	11 a 65					X	X	X	18,8	7,40	13,0
8	Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (48)	Ministerio de Salud y Protección Social, Ministerio de Justicia y del Derecho	Nacional	2019	11 a 65					X	X	X	13,8	6,0	9,8
9	Encuesta Nacional de Calidad de Vida (11)	DANE	Nacional	2016	10 a 80	X							13,8	6,0	8,3
				2017											7,3
				2018											7,4
				2019											9,8
				2020											5,7
2021	5,6														
10	Estudio/encuesta Nacional de Salud Mental (49,50)	Ministerio de Salud y Protección Social	Nacional	2003	18 a 65	X		X	X						
				2015											
6	ENSAB IV (51)	Ministerio de Salud y Protección Social	Nacional	2014*	12 a 79	X	X	X	X				—	—	12,6
11	Estudio Nacional de Salud, Bienestar y envejecimiento (52)	Ministerio de Salud y Protección Social	Nacional	2015	>60	X							—	—	12,0

\*Además de indagar por fumador actual, también indagó sobre fumar invertido, que se refiere a fumar con la parte final de los cigarrillos o cigarros dentro de la boca, lo cual causa “paladar de fumador invertido”.

\*\*H%: porcentaje en hombres, M%: porcentaje en mujeres, T%: porcentaje total

## Discusión

En Colombia, desde 1971 se dispone de información sobre el consumo de tabaco en la población adulta. Desde entonces, 11 estudios o encuestas han proporcionado información sobre diferentes aspectos relacionados con la epidemiología del tabaquismo. Si bien las diferencias en la definición de los indicadores, población objetivo o ámbito del estudio no permiten establecer cómo ha sido la evolución de este indicador a nivel poblacional.

En este estudio se realizó una revisión narrativa, lo que se considera adecuado en función de hacer posible la contextualización, problematización y visualización de propuestas, de nuevas perspectivas y/o el direccionamiento de un tema (15).

En los últimos años, los estudios y encuestas poblacionales en salud han incorporado preguntas sobre el consumo de tabaco en adultos en Colombia, pero hasta la fecha no existe un cuestionario estándar pese a que –según el informe “Sistema Nacional de Estudios y Encuestas Poblacionales para la Salud: Conceptualización y guía metodológica”, publicado en el 2013– el tabaco es el tercer aspecto por el cual se indaga más en los estudios y encuestas poblacionales en Colombia (en más del 70%) (16) pero la frecuencia con la que se aplican, las definiciones y métricas utilizadas no son homogéneas. Este mismo informe muestra que se han utilizado 29 formas de preguntar sobre tabaquismo, lo cual puede llevar a conclusiones diferentes alrededor del mismo tema (16).

Wiesner-Ceballos, en un editorial publicado en el 2019, hizo un análisis sobre la inconveniencia de abordar la medición de la prevalencia del consumo de tabaco en encuestas multipropósito realizadas en los hogares. La autora señaló, entre otros aspectos, la necesidad de que la vigilancia del consumo de tabaco en niños y jóvenes se realice con metodologías comparables internacionalmente (17). Reflexiones similares deben considerarse frente al monitoreo del consumo de tabaco en población adulta, ya que según los resultados obtenidos, los datos deben ser valorados teniendo en cuenta que la comparabilidad de las estimaciones es limitada. Además, los datos sobre consumo de tabaco en población adulta en Colombia están desactualizados, lo cual impacta en el desarrollo de estudios de investigación. Muestra de esto es que en el estudio publicado en 2019, que valoró los

beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos, recurrió a las prevalencias de consumo de tabaco de la Encuesta Nacional de Salud del año 2007, que era la fuente de datos más completa en función de las variables medidas con relación a la prevalencia de consumo de tabaco (18).

El Sistema Nacional de Estudios y Encuestas Poblacionales para la Salud informó que, la Encuesta Mundial del Tabaquismo en Adultos (EMTA, o GATS por su sigla en inglés) iba a recoger información en 2014 en Colombia y a publicar resultados en 2015 (16). Hasta este momento no se dispone de esta información, o al menos que se encuentre en acceso público. Esto limita el análisis de tendencias de consumo a largo plazo, al igual que dicho análisis por sexo o grupos de edad.

La ausencia de estimaciones de prevalencia de consumo de tabaco en el país, comparables con las disponibles a nivel internacional, hizo que Colombia no fuese incluida en el informe mundial de la OMS sobre tendencias en la prevalencia del consumo de tabaco 2000-2025, en el cual se presentan estimaciones para el año 2020 a nivel mundial, regional y nacional (19).

En cuanto a la definición de fumador, el hecho de no poder disponer de las prevalencias de consumo de tabaco desagregadas en las categorías de fumadores, exfumadores y nunca fumadores, hace imposible conocer la evolución de la epidemia tabáquica y el impacto del tabaquismo en términos de mortalidad atribuida aplicando un método dependiente de prevalencias de consumo de tabaco (20,21). Por esto, los estudios que la han estimado han aplicado el método independiente de prevalencia (20,22,23) o han empleado modelos de simulación (4,24).

Además, incluir las definiciones empleadas de las categorías de consumo de tabaco sería de gran importancia en este tipo de estudios o encuestas, ya que orientarían al lector en su lectura crítica debido a que las estimaciones están comprometidas por definiciones más o menos laxas de la variable exposición (21,25). En la definición de fumador, también se deberían revisar y unificar las variables que modifican los riesgos asociados, como por ejemplo el número de cigarrillos fumados, la edad de inicio o los años fumando (21,26).

Con relación a los grupos de edad establecidos en los estudios o encuestas, no se debe considerar

ni una censura inferior ni una superior y sería imprescindible conocer la prevalencia a cualquier edad, especialmente en la vida adulta. El consumo de tabaco es una conducta que evoluciona con la edad, por lo que el dinamismo debe estar perfectamente caracterizado.

Por el otro lado, en cuanto al límite de edad superior, debe considerarse que Colombia ha experimentado la transición demográfica que empezó en una fase de envejecimiento acelerado debido al fin del bono demográfico (27). En 1985, 1 de cada 12 colombianos era mayor de 60 años; para el 2020, esa proporción aumentó a 1 de cada 10 y se proyecta que cerca de 1 de cada 4 lo será después de 2050 (28). Esta acelerada transición demográfica ha contribuido a que las enfermedades crónicas sean las principales causas de muerte en el país (28). Además, para el periodo 1985-2010, la esperanza de vida al nacer aumentó de 68 a 74 años (29). La carga de mortalidad asociada al consumo de tabaco se da en mayor proporción en la población de 65 y más años de edad (30,31), por lo que, disponer de datos de prevalencia de consumo de tabaco sin censura superior es deseable.

Colombia requiere ponerse al día en varios aspectos de la caracterización del consumo de tabaco, y cumplir con las recomendaciones internacionales en materia de monitorización de la estrategia MPOWER. Además, en el contexto de América Latina y el Caribe, se han hecho llamados desde diferentes sectores como la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) o en Colombia, desde el Ministerio de Comercio, para vigilar la tendencia sobre el uso de otros productos, como los vapeadores y cigarrillos electrónicos. Sin embargo, para el logro de esto, primero es necesario disponer de datos fiables sobre la prevalencia de consumo en la población (32,33).

A continuación, sugerimos los aspectos más relevantes en el diseño de futuros estudios o encuestas:

1. Es necesario establecer indicadores de consumo de tabaco en población adulta junto con sus respectivas definiciones. Tanto los indicadores como sus definiciones deben estar alineados con las pautas internacionales. Sería necesario conocer la prevalencia de fumadores actuales, diferenciando fumadores diarios y fumadores ocasionales; exfumadores y nunca fumadores, además del consumo medio de cigarrillos al día (8).
2. Es necesario disponer de los indicadores enunciados en el ítem anterior en función del sexo y la edad. Lo deseable sería disponer de los microdatos para realizar los análisis pertinentes. Para los datos resumidos se debe tener en cuenta que los datos de las prevalencias se deben proporcionar por separado para hombres y mujeres. En el caso de la edad, teniendo en cuenta el rango de edad seleccionado para la encuesta correspondiente, los datos deben desglosarse por grupos de edad preferiblemente decenales (8) o incluso quinquenales. En los estudios o encuestas no se debe establecer censura de edad superior. En cuanto al límite de edad inferior, la EMTA establece que debería aplicarse desde los 15 años de edad (34), por lo que, para efectos de poder comparar posteriormente los resultados, sería recomendable establecerse esta misma edad inferior.
3. Es necesario disponer de los datos sobre prevalencia de consumo de tabaco actualizados y se deben de obtener mediante estudios o encuestas con carácter regular, al menos una vez cada cinco años, en concordancia con lo planteado en el compendio de indicadores del CMCT OMS (8).
4. En las encuestas o estudios que se lleven a cabo, aplicar diseños y procedimientos muestrales que hagan posible la comparabilidad de las estimaciones con resultados previos para el mismo país y entre diferentes países. También, para aquellas encuestas de hogares que desagregan por regiones y/o departamentos, la comparación entre dichas áreas geográficas en el tiempo debe quedar garantizada.

La puesta en marcha o fortalecimiento de los puntos indicados anteriormente permitirá:

- Caracterizar y monitorizar de forma correcta la evolución de la epidemia tabáquica en el país, ya que se dispondría de las prevalencias de consumo y se abriría la posibilidad de conducir estudios de mortalidad atribuida al consumo de tabaco basados en el conocimiento de las prevalencias de consumo (35,36).
- Servir como fuente de información para el seguimiento y evaluación de los diferentes planes programáticos en materia de salud pública (37-39).

- Contribuir a la creación/fortalecimiento de sistemas nacionales de vigilancia de factores de riesgo como elemento fundamental para el control de enfermedades crónicas (40) y en específico, relacionados con el consumo de tabaco (41,42).
- Evaluar el impacto asociado con la implementación de las diferentes leyes que regulan el consumo de tabaco en Colombia, como la Ley 1335 de 2009 (9) y las disposiciones en materia de impuestos al tabaco, entre otras.
- Aportar resultados para ser utilizados por diferentes organizaciones o sistemas que tienen la capacidad de monitorear la trayectoria de salud de la población y los determinantes socioeconómicos que pueden contribuir a cambios y desigualdades en salud (16). Por ejemplo: el Instituto Nacional de Cancerología (INC), el Observatorio Nacional de Cáncer (ONC), el Observatorio de Salud Cardiovascular, Diabetes y Enfermedad Renal Crónica (OCADER) o el sistema ROSS (Registros, Observatorios, Sistemas de Seguimiento y Salas Situacionales en Salud). También, por diferentes procesos, como el Análisis de Situación en Salud (ASIS).
- Fortalecer la capacidad del país para realizar intervenciones clave para la consecución de la mega meta del sector salud, en el marco del actual Plan Nacional de Desarrollo: la reducción de la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles en la población entre 30 y 70 años de edad (43).

## Conclusiones

Los estudios o encuestas poblacionales para caracterizar el consumo de tabaco en población adulta en Colombia muestran una enorme variabilidad en las preguntas utilizadas; se observa que no existe un consenso sobre qué y cómo preguntar en relación con el consumo de tabaco. Somos conscientes de la complejidad asociada a la medición de conductas a partir del uso de cuestionarios y de la enorme variabilidad de preguntas y definiciones que hay en las diferentes encuestas a nivel mundial. Se recomienda considerar los lineamientos del compendio de indicadores del CMCT OMS, de tal manera que se disponga de un conjunto mínimo y homogéneo de preguntas válidas, fiables y comparables que permitan

determinar la prevalencia de consumo de tabaco en la población adulta (8), en cualquiera de los estudios o encuestas realizadas por los organismos públicos.

Estandarizar los instrumentos de medida y los grupos de edad a estudio debería ser una prioridad en Colombia y no solo en el ámbito del tabaquismo, ya que esta recomendación se hace extensible a otras conductas que también son valoradas a través de encuestas.

## Referencias

1. U.S. Department of Health and Human Services. Smoking cessation: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: National Library of Medicine Cataloging-in-Publication Data; 2020. 700 p. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf>
2. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2008. 342 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43818>
3. Organización Mundial de la Salud. Tabaco: datos y cifras. 2022 [citado: 19 jun 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
4. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. El tabaquismo en Colombia. Buenos Aires, Argentina; 2017. 6 p. Disponible en: [https://untobaccocontrol.org/impldb/wp-content/uploads/colombia\\_2018\\_annex-1\\_smoking\\_in\\_colombia\\_2017.pdf](https://untobaccocontrol.org/impldb/wp-content/uploads/colombia_2018_annex-1_smoking_in_colombia_2017.pdf)
5. Drope J, Schluger NW. The Tobacco Atlas. Six edition. American Cancer Society, editor. Atlanta: American Cancer Society, Inc; 2018. 58 p. Disponible en: [https://theunion.org/sites/default/files/2020-12/TobaccoAtlas\\_6thEdition\\_LoRes.pdf](https://theunion.org/sites/default/files/2020-12/TobaccoAtlas_6thEdition_LoRes.pdf)
6. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. Informe sobre el consumo de drogas en las Américas, 2019. OEA/Ser.L/XIV.6.6. Washington, D.C.: OAS Cataloging in Publication Data; 2019. 311 p. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/main/pubs/Informe%20sobre%20el%20consumo%20de%20drogas%20en%20las%20Am%C3%A9ricas%202019.pdf>
7. Champagne BM, Sebríe EM, Schargrodsky H, Pramparo P, Boissonnet C, Wilson E. Tobacco smoking in seven Latin American cities: the CARMELA study. *Tob Control*. 2010;19(6):457-62. <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2009.031666>
8. Organización Mundial de la Salud. CMCT de la OMS. Compendio de indicadores (1.ª edición). Ginebra: OMS; 2015. 143 p. Disponible en: <https://fctc.who.int/es/publications/m/item/who-fctc-indicator-compendium>
9. Congreso de la República. Ley 1335 de 2009. Bogotá D.C.: Republica de Colombia; 2009. 6 p. Disponible en: [http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley\\_1335\\_2009.html#:~:text=Se%20proh%C3%ADbe%20a%20toda%20persona,alcanzado%20la%20mayor%C3%ADa%20de%20edad](http://www.secretariassenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1335_2009.html#:~:text=Se%20proh%C3%ADbe%20a%20toda%20persona,alcanzado%20la%20mayor%C3%ADa%20de%20edad)
10. Centers of Disease Control and Prevention. Surgeon General's Reports on Smoking and Tobacco Use. Office on Smoking and Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2020 [cited: 7 May 2020]. p. 1. Disponible en: [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/index.htm)

11. Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas. Encuesta Nacional de Calidad de Vida - ECV- | Datos Abiertos Colombia. [citado: 2 feb 2022]. Disponible en: <https://www.datos.gov.co/Estadísticas-Nacionales/Encuesta-Nacional-de-Calidad-de-Vida-ECV-/mz9y-3x9k>
12. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez LC, Sánchez H, et al. Encuesta Nacional de Salud 2007. Resultados nacionales. 1ra ed. Bogotá D.C: Fundación Cultural Javeriana de Artes Gráficas JAVEGRAF; 2009. 343 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/ENCUESTA%20NACIONAL.pdf>
13. Organización Panamericana de la Salud. Tabaco o salud: situación en las Américas. Washington, D.C: Catalogación por la Biblioteca de la OPS; 1992. 416 p. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/38206?locale-attribute=es>
14. Ministerio de Justicia y del Derecho. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas. Colombia 2019. Bogotá D.C.; 2019. 164 p. Disponible en: <https://www.minjusticia.gov.co/programas-co/ODC/Documents/Publicaciones/Consumo/Estudios/estudio%20Nacional%20de%20consumo%202019v2.pdf?csf=1&e=iv5lh3>
15. Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. *Med Writ*. 2015;24(4):230-5. <https://doi.org/10.1179/2047480615Z.000000000329>
16. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Nacional de Estudios y Encuestas Poblacionales para la Salud. Conceptualización y guía metodológica. Bogotá D.C: Imprenta Nacional de Colombia; 2013. 238 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-estudios-poblacionales.pdf>
17. Wiesner-Ceballos C. La prevención y el monitoreo del consumo del tabaco: una decisión política. *Rev Colomb Cancerol*. 2019;23(4):124-5. <https://doi.org/10.35509/01239015.133>
18. Peña E, Osorio D, Gamboa Ó, Caporale J, Augustovski F, Alcaraz A, et al. Carga de enfermedad atribuible al uso de tabaco en Colombia y potenciales beneficios sanitarios y económicos del aumento del precio del cigarrillo mediante impuestos. *Rev Colomb Cancerol*. 2019;23(4):135-43. <https://doi.org/10.35509/01239015.31>
19. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition. 2021 [cited: 29 Nov 2021]. p. 1-150. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039322>
20. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana. Resúmenes de política: intervenciones poblacionales de factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles. Bogotá D.C: Ministerio de Salud y Protección Social y la Organización Panamericana de la Salud; 2010. 223 p. (Convenio de Cooperación Técnica). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/intervenciones-poblacionales-factores-riesgo-enfermedades-no-transmisibles.PDF>
21. Pérez-Ríos M, Montes A. Methodologies used to estimate tobacco-attributable mortality: a review. *BMC Public Health*. 2008;8(22):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-8-22>
22. Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos de América. Tabaquismo y salud en las Américas. Washington, DC: Departamento de Salud y Servicios Sociales (DHHS) de los Estados Unidos de América, Servicio de Salud Pública, Centros para el Control de Enfermedades, Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la Salud, Oficina de Tabaquismo; 1992. 429 p. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/3320/Tabaco%20o%20salud%20situacion%20en%20las%20Américas.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
23. World Health Organization. Who Global Report: Mortality attributable to tobacco. WHO. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2012. 396 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44815>
24. Pichón-Riviere A, Bardach A, Caporale J, Alcaraz A, Augustovski F, Caccavo F, et al. Carga de enfermedad atribuible al tabaquismo en Colombia. Documento Técnico No. 9. Documento Técnico IECS No 9. Buenos Aires, Argentina: IECS - Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2013. 49 p. Disponible en: [https://untobaccocontrol.org/impldb/wp-content/uploads/colombia\\_2018\\_annex-2\\_disease\\_attributable\\_to\\_smoking\\_2013.pdf](https://untobaccocontrol.org/impldb/wp-content/uploads/colombia_2018_annex-2_disease_attributable_to_smoking_2013.pdf)
25. Bardach A, García H, Ruano R, Ciapponi A. Niveles de ingreso y prevalencia de tabaquismo en América Latina: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;40(4):263-71. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31309>
26. Ministerio de Salud y Protección Social. Reporte del consumo de tabaco en cumplimiento de la Resolución 202 de 2021. Bogotá D.C.; 2022. 6 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/consumo-tabaco-resolucion-202-de-2021.pdf>
27. Flórez CE, Villar L, Puerta N, Berrocal L. El proceso de envejecimiento de la población en Colombia: 1985-2050. Bogotá; 2015. 66 p. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11445/1021>
28. Hernández G. Epidemiología del cáncer en Colombia: una transición que debemos conocer. *Rev Med*. 2021;43(1):64-73. <https://doi.org/10.56050/01205498.1586>
29. Ministerio de Salud y Protección Social. Envejecimiento demográfico. Colombia 1951-2020. Dinámica demográfica y estructuras poblacionales. Bogotá D.C: Imprenta Nacional de Colombia; 2013. 48 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/PS/Envejecimiento-demografico-Colombia-1951-2020.pdf>
30. Acosta LD, Molinatti F, Peláez E. Comparison of mortality attributable to tobacco in selected Latin American countries. *Población y Salud en Mesoamérica*. 2019;16(2):1-20. <https://doi.org/10.15517/psm.v0i0.34484>
31. Rey J, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Galán I, Schiaffino A, Varela-Lema L, et al. Smoking-attributable mortality in the autonomous communities of Spain, 2017. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(2):150-8. <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2020.10.018>
32. Corporación Acción Técnica Social. Cigarrillo tradicional vs. dispositivos electrónicos sin combustión en la Encuesta Nacional de Consumo 2019. [citado: 24 feb 2022]. Disponible en: <https://www.acciontecnicasocial.com/cigarrillo-tradicional-vs-dispositivos-electronicos-sin-combustion-en-la-encuesta-nacional-de-consumo-2019/>
33. Villalbí JR, Suelves JM, Martínez C, Valverde A, Cabezas C, Fernández E. El control del tabaquismo en España: situación actual y prioridades. *Rev Esp Salud Pública*. 2019;93:e1-e16. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272019000100014](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272019000100014)
34. Global Adult Tobacco Survey Collaborative Group. Global Adult Tobacco Survey (GATS): Fact sheet templates. Centers for Disease Control and Prevention, editor. Atlanta, GA; 2020. 176 p. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/gats/18\\_gats\\_analysispackage\\_final\\_23nov2020.pdf?sfvrsn=67e2065f\\_3](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/gats/18_gats_analysispackage_final_23nov2020.pdf?sfvrsn=67e2065f_3)
35. Giraldo-Osorio A, Pérez-Ríos M, Rey-Brandariz J, Varela-Lema L, Montes A, Rodríguez-R A, et al. Smoking-attributable mortality in South America: A systematic review. *J Glob Heal*. 2021;11:04014. <https://doi.org/10.7189/jogh.11.04014>
36. Rey-Brandariz J, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Varela-Lema L, Giraldo-Osorio A, Mourino N, et al. Mortalidad atribuida al consumo de tabaco en España: Revisión sistemática. *Adicciones*. 2021;En prensa:1619. <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.1619>
37. Defensoría del Pueblo. Informe de seguimiento al cumplimiento del Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco en Colombia. Bogotá D.C.: Defensoría del Pueblo de Colombia; 2017. 96 p. Disponible en: [https://www.defensoria.gov.co/public/pdf/Informe\\_tabaco.pdf](https://www.defensoria.gov.co/public/pdf/Informe_tabaco.pdf)

38. Naciones Unidas. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. In: Documento A/RES/70/1. Nueva York: Naciones Unidas; 2015. p. 40. Disponible en: [https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1\\_es.pdf](https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1_es.pdf)
39. Londoño Pérez C, Gómez LV. Riesgo de consumo de cigarrillo en población adulta colombiana. Rev Psicol Univ Antioquia. 2020;12(1):25-46. <https://doi.org/10.17533/udea.rp.v12n1a02>
40. Otero J, Pardo C, Piñeros M. Aplicación de encuestas a escolares para la vigilancia de factores de riesgo: experiencia operativa. Rev Colomb Cancerol. 2010;14(1):6-13. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/474>
41. Guindon GE, Paraje GR, Chaloupka FJ. El impacto de los precios e impuestos sobre el consumo de productos de tabaco en América Latina y el Caribe. Am J Public Health. 2016;40(4):272-84. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31310>
42. Ministerio de Salud y Protección Social. Directrices para desarrollar programas para la cesación del consumo de tabaco y atención del tabaquismo. Bogotá D.C.: Ministerio de Salud y Protección Social; 2021. 67 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/directrices-cesacion-consumo-atencion-tabaco.pdf>
43. Ministerio de Salud y Protección Social. Documento-seguimiento a las acciones programadas en el nivel nacional y territorial, para el logro de la megameta en salud. Bogotá D.C; 2017. 70 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/seguimiento-megameta-1er-semester-2017.pdf>
44. Joly DJ. El hábito de fumar cigarrillos en América Latina. Una encuesta en ocho ciudades. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. 1975. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/17594/v79n2p93.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
45. Instituto de Seguro Social, Profamilia. Encuesta sobre conocimientos, actitudes y prácticas. Consumo de Tabaco y Alcohol (ENFREC I), Tomo VI. Bogotá D.C: Profamilia; 1994. 89 p.
46. Ministerio de Salud. Tercer estudio nacional de salud bucal (ENSAB III). Segundo estudio nacional de factores de riesgo de enfermedades crónicas (ENFREC II). Tomo general. Colombia: Ministerio de Salud; 1999. 67 p. Disponible en: [https://www.visitaodontologica.com/ARCHIVOS/ARCHIVOS-NORMAS/Salud%20Publica\\_P\\_y\\_P/II\\_ESTUDIO\\_NACIONAL\\_SALUD\\_BUCAL.pdf](https://www.visitaodontologica.com/ARCHIVOS/ARCHIVOS-NORMAS/Salud%20Publica_P_y_P/II_ESTUDIO_NACIONAL_SALUD_BUCAL.pdf)
47. Ministerio de Protección Social, Ministerio del Interior y de Justicia, Dirección General de Estupefacientes. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia 2008: Informe final. Bogotá D.C: Editora Guadalupe S.A; 2008. 149 p. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/colombia/2013/septiembre/Estudio\\_Nacional\\_Consumo\\_2008.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2013/septiembre/Estudio_Nacional_Consumo_2008.pdf)
48. Ministerio de Justicia y del Derecho, Ministerio de Salud y Protección Social. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia, 2013: Informe final. Bogotá D.C: ALVI Impresores S.A.S; 2014. 182 p. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio\\_de\\_Consumo\\_UNODC.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UNODC.pdf)
49. Ministerio de la Protección Social. Estudio Nacional de Salud Mental Colombia 2003. Ministerio de la Protección Social. Bogotá D.C; 2003. 57 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Informe%20final%20ENSM%202003.pdf>
50. Gómez-Restrepo C. La Encuesta Nacional de Salud Mental-ENSM 2015. Rev Colomb Psiquiat. 2016;45(S1):1. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.04.007>
51. Ministerio de Salud y Protección Social. IV Estudio Nacional de Salud Bucal. Bogotá D.C: Minsalud; 2014. 381 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENSAB-IV-Situacion-Bucal-Actual.pdf>
52. Ministerio de Salud y Protección Social. SABE Colombia 2015: Estudio Nacional de Salud, Bienestar y Envejecimiento. Bogotá D.C; 2015. 11 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Resumen-Ejecutivo-Encuesta-SABE.pdf>

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### CD20, generalidades básicas-moleculares y su posible relación como marcador de mal pronóstico en leucemia

### CD20, basic-molecular generalities, and its possible relationship as a marker of poor prognosis in leukemia

Andrea Natali Bastidas-Sánchez<sup>1</sup>, Gabriele Davide Bigoni-Ordóñez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad Académica de Salud y Bienestar, Facultad de Bioquímica y Farmacia, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

Fecha de sometimiento: 24/06/2022

Fecha de aceptación: 08/08/2022

Disponible en internet: 30/03/2023

## Abstract

CD20 is a transmembrane protein expressed on the surface of the B lymphocyte and plays a significant role in its development and differentiation. It is expressed in most B-cell neoplasms, such as Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Information was collected on the biological and molecular structure of the CD20 marker and its regulation mechanism to improve the understanding of its function within the cell, the effect it exerts as a marker of poor prognosis when expressed in adult patients diagnosed with ALL, and the advantages of being used as a therapeutic target in this pathology.

**Keywords:** Antigenes, CD20; prognosis; precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; B-lymphocytes

## Resumen

CD20 es una proteína transmembranal expresada en la superficie del linfocito B y desempeña un papel muy importante en su desarrollo y diferenciación. Se expresa en la gran mayoría de neoplasias de células B, como en la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Se recopiló información sobre la estructura biológica y molecular del marcador CD20 y su mecanismo de regulación, para mejorar el entendimiento sobre su función dentro de la célula, el efecto que ejerce como marcador de mal pronóstico cuando se encuentra expresado en pacientes adultos diagnosticados con LLA y las ventajas de ser utilizado como blanco terapéutico en esta patología.

**Palabras clave:** antígenos CD20, pronóstico, leucemia-linfoma linfoblástico de células precursoras, linfocitos B

## Introducción

CD20 es una proteína transmembranal expresada en la superficie de las células B a partir de linfocitos pre B y permanece hasta su diferenciación terminal a célula plasmática. Su función aún no se conoce en detalle, pero parece estar involucrada en la regulación del canal de calcio, actuando en los pasos iniciales de activación de las células B, conduciendo a la iniciación del ciclo celular y a su diferenciación por diferentes vías de señalización (1).

## Citación:

Bastidas-Sánchez AN, Bigoni-Ordóñez GD. CD20, generalidades básicas-moleculares y su posible relación como marcador de mal pronóstico en leucemia. Rev Col Cancerol. 2023;27(1):150-8. <https://doi.org/10.35509/01239015.892>

## Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés por parte de los autores del presente estudio.

## Correspondencia:

Gabriele Davide Bigoni Ordóñez

Unidad Académica de Salud y Bienestar, Facultad de Bioquímica y Farmacia, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador

Facultad de Ciencias Médicas, Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador

Correo electrónico: [gabrieleb@hotmail.it](mailto:gabrieleb@hotmail.it)

En las neoplasias malignas de células B, su nivel de expresión es extremadamente variable dependiendo de la neoplasia específica, pudiendo presentarse tanto en células terminalmente maduras como en células en proceso de maduración y ser expresado sólo parcial y débilmente por los linfoblastos leucémicos o puede ser completamente negativo (2).

La expresión del marcador CD20 en la Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA B), ha sido ampliamente descrita; sin embargo, su impacto pronóstico es aún controvertido, ya que estudios previos han proporcionado resultados heterogéneos. En población adulta, su presencia se ha asociado con un periodo de remisión de la enfermedad disminuido y reducción de la supervivencia global (3). Varios estudios han brindado interesantes resultados que podrían demostrar la importancia de este marcador en las estrategias inmunoterapéuticas (4). Su expresión, además de proveer información pronóstica, ha servido como blanco terapéutico para la terapia monoclonal dirigida tanto en linfomas como en leucemias (5).

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea caracterizada por la transformación y proliferación clonal de células progenitoras linfoides en médula ósea, sangre periférica y sitios extramedulares (6). En población adulta, el 75% de los casos se desarrolla a partir de precursores de células de linaje B y presenta un pronóstico desfavorable debido a la existencia de factores de mayor riesgo en el momento del diagnóstico, además de comorbilidades asociadas (7). La tasa de curación en adultos es sólo del 20% al 40%; la mayoría experimentan una recaída dentro de 1 año posterior a su diagnóstico, a partir del cual la mediana de supervivencia es de sólo 4 a 8 meses (8).

La incidencia global de LLA es más alta en los países de Centro y Sur América, entre los que destacan Ecuador (2,8 y 3,3 por 100 000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente), Costa Rica (2,4 y 2,3 por 100 000) y Colombia (2,3 y 2,1 por 100 000) con una mayor probabilidad de muerte en comparación con población blanca y asiática (9,10).

En Colombia, la leucemia ocupa el décimo lugar dentro de los diferentes tipos de neoplasias independientemente de la edad y el sexo, con una incidencia de 5,5 casos por 100 000 habitantes (11). En particular, la LLA constituye un problema

de salud pública ya que su incidencia y mortalidad aumentan anualmente (12). En población adulta, entre 2019 y 2020, se informaron 171 nuevos casos y 183 muertes. La prevalencia pasó de 3,46 casos en el 2019 a 3,80 casos por 100 000 habitantes en el 2020, lo que indica un aumento del 10% (13).

La LLA B se caracteriza por la expresión de una variedad de antígenos específicos de células B, como PAX-5 (proteína activadora específica de células B), CD79a (citoplasmático), CD19, CD20, CD22, CD10, entre otros (14).

## Metodología

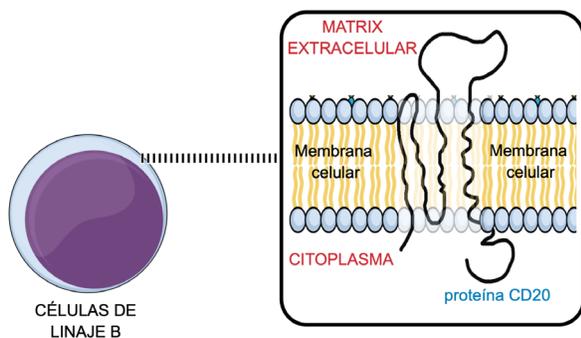
La presente investigación recopiló información sobre el componente básico y molecular de la proteína CD20 y su posible papel pronóstico en pacientes adultos diagnosticados con LLA B. Se incluyeron estudios científicos en español e inglés que hablan sobre el marcador CD20 y su relación con la LLA B en adultos. La fecha de publicación de los artículos comprendió el periodo desde 1970 hasta 2021. La selección de los estudios se definió con base en los siguientes parámetros: para abordar aspectos generales y moleculares del marcador CD20 se seleccionaron artículos relevantes sobre este tema con claridad en la presentación y redacción; para la relación del marcador CD20 y su impacto pronóstico en la LLA, se seleccionaron estudios clínicos retrospectivos y prospectivos que muestren indicadores de resultados de riesgo, remisión, supervivencia y mortalidad; una clara descripción de la población objeto de estudio, muestra y período de realización de la investigación, así como recolección, clasificación y manejo adecuado de los datos obtenidos.

## CD20: características biológicas y moleculares

El CD20 es un marcador de células B que se describió por primera vez en el año 1980, encontrándose en más del 95% de los linfocitos B de la sangre y órganos linfoides (15). Posteriores investigaciones permitieron caracterizar esta molécula como una fosfoproteína de superficie celular denominada B1 de 35 kDa, fosforilada predominantemente en residuos de serina y treonina, que presenta 3 isoformas (33, 35 y 37 kDa) y 3 principales regiones hidrofóbicas de 53, 25 y 20 aminoácidos. Se expresa en todas las etapas de la

ontogénesis de las células B excepto en las células pro B y células plasmáticas (16-18).

El CD20 pertenece a la familia de proteínas transmembrana de 4 dominios, subfamilia A (MS4A) constituidas por 2 bucles extracelulares, un bucle intracelular corto y los dominios citoplasmáticos N-terminal y C-terminal (Figura 1) cuya estructura funciona como un transportador de membrana o canal iónico que regula importantes procesos celulares (15,19).



**Figura 1.** Estructura de la molécula de CD20. CD20 atraviesa la membrana celular del linfocito B cuatro veces, conformando dos regiones extracelulares en forma de un lazo grande y uno pequeño; en el espacio intracelular existen dominios ricos en serina, treonina y posee un grupo NH<sub>2</sub> y COOH terminal.

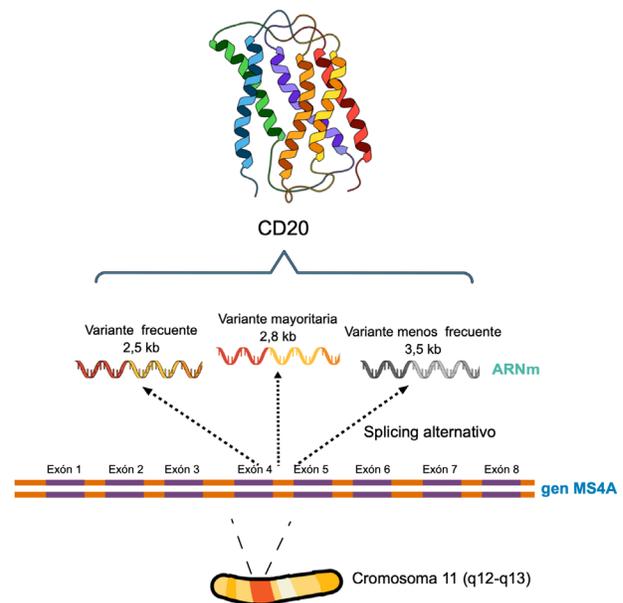
La familia MS4A y los genes que la codifican fueron aislados e identificados por primera vez gracias a la observación del marcador de células B CD20 (MS4A1) y la subunidad B del receptor de Inmunoglobulina E de alta afinidad (MS4A2 o FcεR1B), que comparten secuencias de aminoácidos. Esta familia de proteínas contiene algunos miembros que se expresan en la superficie celular de subconjuntos de leucocitos específicos y poseen funciones claves en la regulación de la activación, el crecimiento y el desarrollo celular (20-22).

El gen MS4A1 que codifica la molécula de superficie celular CD20 fue clonado por completo en 1988, consta de 8 exones y tiene una longitud de 16 kpb, se encuentra en el cromosoma 11 en la posición q12-q13. Esta localización coloca al gen CD20 cerca del sitio de la traslocación t(11;14)(q13;q32), característica de un subgrupo de neoplasias malignas de células B. El sitio de esta traslocación ha sido denominado bcl1 (linfoma de células B 1) y está separado del gen CD20 por al menos 50 kb de ADN, lo que explicaría que alteraciones en la

expresión de este gen estén relacionadas con la traslocación (23-25).

### Transcripción y regulación del gen que codifica la proteína CD20

Se han identificado múltiples sitios de inicio de la transcripción y la región traducida de este gen está ubicada entre el tercer y octavo exón, dando como resultado una secuencia de 894 pb distribuida en seis exones. El principal sitio de inicio de la transcripción se ubica en el primer exón mientras que el codón de inicio de la traducción se ubica en el tercer exón. Existe un mecanismo de “splicing” alternativo que da como resultado la traducción de tres ARNm que codifican la misma proteína CD20 en los linfocitos B humanos. La variante mayoritaria tiene 2,8 kb de largo y usa los ocho exones, la segunda forma más común tiene 263 pb menos y utiliza los exones I y III. La variante menos común de 3,5 kb resulta del corte y empalme de un exón no caracterizado aguas arriba y un sitio ubicado en el exón I. El exón VIII codifica el extremo COOH de la proteína CD20 (Figura 2) (18,20,24).



**Figura 2.** Gen MS4A1. El gen CD20, denominado MS4A1, se localiza en el cromosoma 11, comprende ocho exones y varios sitios de iniciación de la transcripción que generan ARNm de diferentes longitudes: 2,8 Kb, 2,5 Kb, 3,5 Kb que se traducen en una misma proteína de CD20.

La regulación transcripcional del gen MS4A1 carece de varios elementos reguladores típicos de otros genes específicos de células B, incluyendo la caja TATA y CAAT (26). Una regulación en *cis* fue definida inicialmente junto a la identificación de la caja BAT que contiene un sitio de unión para los factores de transcripción Oct-1 y Oct-2 (27,28). Otros elementos reguladores positivos constituyen la caja E que se une a los factores de transcripción USF (factor estimulador aguas arriba) y TFE3 (factor de transcripción E3), y el sitio de unión “PU.1/ PiP” para factores de transcripción pertenecientes a la familia ETS (Específica de Transformación de Eritroblastos) y la proteína PiP. Estos son regulados a la baja durante la diferenciación a células plasmáticas, y mutaciones en este sitio de unión disminuyen casi completamente la actividad promotora de MS4A1 (29).

Otros factores que regulan la expresión de CD20 han sido identificados; alrededor de 37 represores y 51 activadores juegan un papel importante en la regulación de la transcripción génica (30) e interesantemente, varios estudios sugieren que CD20 está al menos parcialmente regulado por mecanismos epigenéticos (31,32).

## Expresión y función de la proteína CD20 en la hematopoyesis

CD20 es una molécula que se expresa en diferentes etapas durante el desarrollo de los linfocitos B a partir de linfocitos pre B tardíos y su expresión se pierde en plasmablastos y células plasmáticas. Existe un subconjunto de células T CD20 positivo, con actividad inmunorreguladora y proinflamatoria; sin embargo, su relevancia clínica aún no ha sido determinada (33,34).

CD20 contiene numerosos sitios potenciales de fosforilación y juega un papel central en la regulación del proceso de activación requerido para la progresión y diferenciación del ciclo celular en los linfocitos B (35,36).

CD20 cumple una función como canal de calcio. La activación completa de las células B requiere una elevación sostenida de calcio libre citoplasmático, a través de una combinación de su liberación de reservas intracelulares y la entrada de calcio extracelular a través de canales de membrana.

Estos canales no se abren directamente, sino que dependen de una liberación previa de calcio de las reservas intracelulares de las células. El agotamiento de estas reservas activa los canales de calcio operados por almacenamiento (SOC) en la membrana plasmática, facilitando la entrada de calcio extracelular y la posterior reposición de las reservas intracelulares (37-39).

Además, CD20 se asocia en la superficie celular y en el citoplasma con otras proteínas que contribuyen a la transducción de señales formando complejos supramoleculares, y se encuentra físicamente acoplado a la molécula del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II (MHCII), a CD40, y al Receptor de Células B [BCR] (40-42). Estudios funcionales sugieren que CD20 es fisiológicamente necesario para la señalización eficiente de BCR en las células B, promoviendo la entrada de calcio requerida para el desarrollo, diferenciación y activación de linfocitos B (41,43,44).

CD20 también puede jugar un papel en la organización del citoesqueleto de actina y en procesos biológicos dependientes de ésta, como la migración y la adhesión; por lo tanto, puede regular la recirculación de células B en sangre periférica, en el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos además de su interacción con células del estroma (45).

CD20 tiene la capacidad de redistribuirse en microdominios de membrana ricos en colesterol y esfingolípidos conocidos como balsas lipídicas y que funcionan como plataformas de transducción de señales y participan en la adhesión celular y la señalización transmembrana (46,47).

## Expresión de CD20 en neoplasias no hematopoyéticas

Se ha descrito una expresión aberrante de CD20 en una pequeña serie de carcinomas papilares de tiroides; sin embargo, estos hallazgos pueden deberse a que la expresión de CD20 en la glándula tiroides normal o patológica es determinada en gran medida por la infiltración linfocítica, que puede variar de mínima a intensa, dependiendo de varias condiciones (48).

De igual manera, se ha descrito la expresión de CD20 en un grupo de células de melanoma metastásico cuyo significado clínico se desconoce aún (49,50).

## Expresión de CD20 en neoplasias hematopoyéticas

Existen mutaciones en células B malignas que codifican formas truncadas de la proteína CD20 y tienen un papel clave en el establecimiento, progresión y respuesta del tumor al tratamiento. El empalme alternativo podría ser modificado por la infección del virus de Epstein-Barr, influyendo en una posible inmortalización de las células B (51,52). En las neoplasias malignas de células B, el nivel de expresión de CD20 es extremadamente variable dependiendo del tipo de neoplasia y su diferenciación. En neoplasias de células maduras, se ha descrito una baja expresión en células de leucemia linfocítica crónica y alta expresión en células de linfoma difuso de células grandes y en leucemia de células pilosas; interesantemente, se ha observado expresión de CD20 también en células de mieloma múltiple. De esta manera, los estudios han demostrado que los niveles de CD20 son ampliamente heterogéneos, no solo entre las diferentes clases de neoplasias sino también dentro de subpoblaciones de células intraclonales en un paciente individual (2,53).

Varias investigaciones demuestran la expresión de CD20 en linfoma de Hodgkin, asociada a características en la presentación de la enfermedad aunque su implicación pronóstica es aún controvertida (54,55), mientras que en linfomas de células T maduras, varios casos expresaron CD20; sin embargo, la naturaleza de la expresión debe ser aún determinada en este grupo de neoplasias así como su función en células T normales (56-59).

Cabe recordar que, en neoplasias de células inmaduras, el inmunofenotipo desempeña un papel crucial en el diagnóstico y subclasificación de la enfermedad, además de proporcionar información pronóstica relevante. En estos casos, la expresión de CD20 varía de un 30% a un 50% en la LLA B (60), existiendo una asociación entre el nivel de expresión de CD20 y el grado de maduración de la célula B (61).

### CD20 como factor pronóstico en LLA B

La importancia pronóstica de la expresión de antígenos de superficie dentro de un subgrupo definido de leucemias, evidencia una asociación cercana entre la expresión de estos marcadores

y otras medidas biológicas de expresión de la enfermedad. La expresión de CD20 en LLA B ha sido estudiada previamente en busca de una relación con el pronóstico de la enfermedad; sin embargo, se han obtenido resultados discrepantes que podrían deberse a las diferencias en el diseño del estudio y a las distintas estrategias terapéuticas utilizadas (62).

La expresión de CD20 ha sido asociada a una mayor incidencia de recaída a los 42 meses y disminución de la supervivencia libre de eventos en pacientes adultos con cromosoma Philadelphia negativo, con un recuento de glóbulos blancos mayor a 30 000/ul que recibieron un régimen de quimioterapia adaptada de acuerdo con la clasificación de riesgo de la enfermedad (63,64). La expresión de CD20 también está relacionada con un bajo recuento de plaquetas, tasas más altas de enfermedad extramedular, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía e infiltración al sistema nervioso central (65).

De igual manera, existe una clara asociación entre la expresión de CD20 y una mayor incidencia de recurrencia de enfermedad sistémica y menor supervivencia global en pacientes jóvenes menores de 30 años diagnosticados con LLA B que no recibieron tratamiento con Rituximab [anti CD20] (3,66-68).

En contraste con estos hallazgos, la expresión de CD20 parece ser más común en pacientes mexicanos en comparación con pacientes caucásicos y carece de valor pronóstico, no encontrándose correlación entre la expresión de CD20, la edad, recuento de glóbulos blancos o anomalías citogenéticas; aunque los pacientes positivos para CD20 tenían una tendencia hacia un peor resultado, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre pacientes con y sin expresión de CD20 (69-71).

### Inmunoterapia celular y modulación de la expresión de CD20

En Colombia, la Guía Clínica para el tratamiento de LLA en pacientes de 18 a 21 años recomienda el uso de protocolos de quimioterapia diseñados para población pediátrica. En pacientes adultos menores de 60 años se sugieren esquemas intensivos como Hyper-CVAD (ciclofosfamida fraccionada más vincristina, doxorubicina, dexametasona) (72), que ha sido utilizado en diferentes países desarrollados

con buenos resultados (73-75). Sin embargo, en un estudio publicado en población colombiana, este esquema proporcionó resultados desalentadores con una sobrevida global mediana de menos de 11,3 meses, sobrevida libre de eventos de 7,34 meses y 61% de remisión completa (76). De igual manera, otros estudios latinoamericanos también informan una peor supervivencia al utilizar el mismo esquema quimioterapéutico (77,78), lo que evidencia que la respuesta a estos tratamientos se ve influenciada por múltiples factores, entre ellos el tipo de población.

Un importante objetivo en el tratamiento del cáncer, durante muchos años, ha sido el desarrollo de agentes específicos contra la célula tumoral sin afectar al huésped. La inmunoterapia celular ha logrado conseguir ese objetivo mediante el uso de anticuerpos monoclonales que se unen a blancos específicos en los receptores de las células malignas. En 1997, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration, FDA*), aprobó el primer anticuerpo monoclonal anti CD20, denominado Rituximab, para su uso clínico en el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado en etapa avanzada o en recaída, que no son curables con enfoques convencionales (79).

La función del Rituximab es inducir apoptosis, citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos y muerte celular mediada por el complemento. La adición de este fármaco a regímenes terapéuticos basados en hiper-CVAD en pacientes con LLA BCD20 positivo y Philadelphia negativo, mejora significativamente las tasas de duración de la remisión completa a 3 años y sobrevida global, demostrando además una disminución de los costos generados en el tratamiento (80-82).

Sin embargo, se debe considerar que varios mecanismos de modulación en la expresión de CD20 han sido descritos como mutaciones en el gen CD20 que causan la pérdida de la expresión de la proteína después del uso de Rituximab, además de otros factores como la internalización de la proteína CD20, interferencia con la accesibilidad de Rituximab al CD20 por factores inhibidores, metabolismo rápido del anticuerpo, entre otros, que pueden causar resistencia a este medicamento y originar la formación de clones leucémicos persistentes (83,84).

## Conclusión

La molécula CD20 está presente en células linfoides de tipo B tanto normales como malignas, con un nivel de expresión que varía dependiendo del estadio madurativo de la célula. Su función y regulación aún continúan siendo motivo de estudio para conocer por completo el rol biológico que desempeña dentro de la célula y de esta manera entender su papel como factor pronóstico en LLA B en adultos, en donde queda mucho por investigar aunque existe importante evidencia que asocia su presencia con mala respuesta al tratamiento y una enfermedad más agresiva, convirtiéndose en un blanco terapéutico importante que debe ser considerado en la terapia oncológica en este tipo de patología.

## Referencias

1. Middleton O, Wheadon H, Michie AM. Molecular aspects of Innate Immunity. Classical Complement Pathway. En: Ratcliffe MJH, editor. *Encyclopedia of Immunobiology*. Oxford: Academic Press; 2016. p. 321-3. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374279-7.02014-2>
2. Prevodnik VK, Lavrenčak J, Horvat M, Novakovič BJ. The predictive significance of CD20 expression in B-cell lymphomas. *Diagn Pathol*. 2011;6:33. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-6-33>
3. Esteban RE, Christianne B, Alvaro A, Demichelis-Gómez R. Prognostic Effect of CD20 Expression in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(5):361-7. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.02.013>
4. Levato L, Molica S. Rituximab in the management of acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):221-6. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1425389>
5. Safdari Y, Ahmadzadeh V, Farajnia S. CD20-targeting in B-cell malignancies: novel prospects for antibodies and combination therapies. *Invest New Drugs*. 2016;34(4):497-512. <https://doi.org/10.1007/s10637-016-0349-4>
6. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
7. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1645-66. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>
8. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control CCC*. 2015;26(11):1627-42. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0657-6>
9. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol*. 2018;5(1):e14-24. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30232-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30232-6)
10. Kirtane K, Lee SJ. Racial and ethnic disparities in hematologic malignancies. *Blood*. 2017;130(15):1699-705. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778225>

11. Globocan 2020. Global Cancer Observatory. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
12. Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela M de C. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health*. febrero de 2011;29(2):96-102. Disponible en: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1020-49892011000200004>
13. Leucemias en Colombia, ¿cuál es el panorama de la enfermedad en la población adulta? Cuenta de Alto Costo. 2021. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/leucemias-en-colombia-cual-es-el-panorama-de-la-enfermedad-en-la-poblacion-adulta/>
14. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth edition. Vol. 2. Lyon, France: IARC; 2017. p. 200-2.
15. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1980;125(4):1678-85. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.125.4.1678>
16. Oettgen HC, Bayard PJ, Van Ewijk W, Nadler LM, Terhorst CP. Further biochemical studies of the human B-cell differentiation antigens B1 and B2. *Hybridoma*. 1983;2(1):17-28. <https://doi.org/10.1089/hyb.1983.2.17>
17. Tedder TF, McIntyre G, Schlossman SF. Heterogeneity in the B1 (CD20) cell surface molecule expressed by human B-lymphocytes. *Mol Immunol*. 1988;25(12):1321-30. [https://doi.org/10.1016/0161-5890\(88\)90047-8](https://doi.org/10.1016/0161-5890(88)90047-8)
18. Einfeld DA, Brown JP, Valentine MA, Clark EA, Ledbetter JA. Molecular cloning of the human B cell CD20 receptor predicts a hydrophobic protein with multiple transmembrane domains. *EMBO J*. 1988;7(3):711-7. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1988.tb02867.x>
19. Polyak MJ, Tailor SH, Deans JP. Identification of a cytoplasmic region of CD20 required for its redistribution to a detergent-insoluble membrane compartment. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1998;161(7):3242-8. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.161.7.3242>
20. Tedder TF, Streuli M, Schlossman SF, Saito H. Isolation and structure of a cDNA encoding the B1 (CD20) cell-surface antigen of human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(1):208-12. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.1.208>
21. Hupp K, Siwarski D, Mock BA, Kinet JP. Gene mapping of the three subunits of the high affinity FcR for IgE to mouse chromosomes 1 and 19. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1989;143(11):3787-91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.143.11.3787>
22. Adra CN, Lelias JM, Kobayashi H, Kaghad M, Morrison P, Rowley JD, et al. Cloning of the cDNA for a hematopoietic cell-specific protein related to CD20 and the beta subunit of the high-affinity IgE receptor: evidence for a family of proteins with four membrane-spanning regions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(21):10178-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.21.10178>
23. Tedder TF, Klejman G, Disteché CM, Adler DA, Schlossman SF, Saito H. Cloning of a complementary DNA encoding a new mouse B lymphocyte differentiation antigen, homologous to the human B1 (CD20) antigen, and localization of the gene to chromosome 19. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1988;141(12):4388-94. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.141.12.4388>
24. Tedder TF, Klejman G, Schlossman SF, Saito H. Structure of the gene encoding the human B lymphocyte differentiation antigen CD20 (B1). *J Immunol Baltim Md* 1950. 1989;142(7):2560-8. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.142.7.2560>
25. Stamenkovic I, Seed B. Analysis of two cDNA clones encoding the B lymphocyte antigen CD20 (B1, Bp35), a type III integral membrane protein. *J Exp Med*. 1988;167(6):1975-80. <https://doi.org/10.1084/jem.167.6.1975>
26. Thévenin C, Lucas BP, Kozlow EJ, Kehrl JH. Cell type- and stage-specific expression of the CD20/B1 antigen correlates with the activity of a diverged octamer DNA motif present in its promoter. *J Biol Chem*. 1993;268(8):5949-56. Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)53411-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)53411-6/pdf)
27. Rieckmann P, Wilson GL, Thevenin C, Hong JX, Kehrl JH. Analysis of cis-acting elements present in the CD20/B1 antigen promoter. *J Immunol*. 1991;147(11):3994-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.147.11.3994>
28. Thevenin C, Rieckmann P, Kozlow EJ, Kehrl JH. Identification of a diverged octamer binding site important in the B cell-specific expression of the CD20 gene. *Trans Assoc Am Physicians*. 1992;105:15-24. PMID: 1285015
29. Himmelmann A, Riva A, Wilson GL, Lucas BP, Thevenin C, Kehrl JH. PU.1/Pip and basic helix loop helix zipper transcription factors interact with binding sites in the CD20 Promoter to help confer lineage- and stage-specific expression of CD20 in B lymphocytes. *blood*. 1997;90(10):3984-95. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.10.3984>
30. Stabicki M, Lee KS, Jethwa A, Sellner L, Sacco F, Walther T, et al. Dissection of CD20 regulation in lymphoma using RNAi. *Leukemia*. 2016;30(12):2409-12. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.230>
31. Tomita A, Hiraga J, Kiyoi H, Ninomiya M, Sugimoto T, Ito M, et al. Epigenetic regulation of CD20 protein expression in a novel B-cell lymphoma cell line, RRBL1, established from a patient treated repeatedly with rituximab-containing chemotherapy. *Int J Hematol*. 2007;86(1):49-57. <https://doi.org/10.1532/IJH97.07028>
32. Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, Shimada K, Ito M, Nakamura S, et al. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. *Blood*. 2009;113(20):4885-93. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-175208>
33. Algino KM, Thomason RW, King DE, Montiel MM, Craig FE. CD20 (pan-B cell antigen) expression on bone marrow-derived T cells. *Am J Clin Pathol*. 1996;106(1):78-81. <https://doi.org/10.1093/ajcp/106.1.78>
34. Schuh E, Berer K, Mulazzani M, Feil K, Meinel I, Lahm H, et al. Features of Human CD3+CD20+ T Cells. *J Immunol*. 2016;197(4):1111-7. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600089>
35. Tedder TF, Schlossman SF. Phosphorylation of the B1 (CD20) molecule by normal and malignant human B lymphocytes. *J Biol Chem*. 1988;263(20):10009-15. Available from: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)81618-6/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)81618-6/pdf)
36. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today*. 1994;15(9):450-4. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90276-3](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90276-3)
37. Li H, Ayer LM, Lytton J, Deans JP. Store-operated cation entry mediated by CD20 in membrane rafts. *J Biol Chem*. 2003;278(43):42427-34. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308802200>
38. Parekh AB. Store-operated Ca<sup>2+</sup> entry: dynamic interplay between endoplasmic reticulum, mitochondria and plasma membrane. *J Physiol*. 2003;547(Pt 2):333-48. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.034140>
39. Bubien JK, Zhou LJ, Bell PD, Frizzell RA, Tedder TF. Transfection of the CD20 cell surface molecule into ectopic cell types generates a Ca<sup>2+</sup> conductance found constitutively in B lymphocytes. *J Cell Biol*. 1993;121(5):1121-32. <https://doi.org/10.1083/jcb.121.5.1121>
40. Szöllösi J, Horejsi V, Bene L, Angelisová P, Damjanovich S. Supramolecular complexes of MHC class I, MHC class II, CD20, and tetraspan molecules (CD53, CD81, and CD82) at the surface of a B cell line JY. *J Immunol*. 1996;157(7):2939-46. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.157.7.2939>

41. Polyak MJ, Li H, Shariat N, Deans JP. CD20 homo-oligomers physically associate with the B cell antigen receptor. Dissociation upon receptor engagement and recruitment of phosphoproteins and calmodulin-binding proteins. *J Biol Chem.* 2008;283(27):18545-52. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800784200>
42. Tedder TF, Boyd AW, Freedman AS, Nadler LM, Schlossman SF. The B cell surface molecule B1 is functionally linked with B cell activation and differentiation. *J Immunol.* 1985;135(2):973-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.135.2.973>
43. Pavlasova G, Borsky M, Svobodova V, Oppelt J, Cerna K, Novotna J, et al. Rituximab primarily targets an intra-clonal BCR signaling proficient CLL subpopulation characterized by high CD20 levels. *Leukemia.* 2018;32(9):2028-31. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0211-0>
44. Petrie RJ, Deans JP. Colocalization of the B cell receptor and CD20 followed by activation-dependent dissociation in distinct lipid rafts. *J Immunol.* 2002;169(6):2886-91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.6.2886>
45. Kozlova V, Ledererova A, Ladungova A, Peschelova H, Janovska P, Slusarczyk A, et al. CD20 is dispensable for B-cell receptor signaling but is required for proper actin polymerization, adhesion and migration of malignant B cells. *PLoS One.* 2020;15(3):e0229170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229170>
46. Li H, Ayer LM, Polyak MJ, Mutch CM, Petrie RJ, Gauthier L, et al. The CD20 calcium channel is localized to microvilli and constitutively associated with membrane rafts: antibody binding increases the affinity of the association through an epitope-dependent cross-linking-independent mechanism. *J Biol Chem.* 2004;279(19):19893-901. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400525200>
47. Janas E, Priest R, Malhotra R. Functional role of lipid rafts in CD20 activity? *Biochem Soc Symp.* 2005;(72):165-75. <https://doi.org/10.1042/bss0720165>
48. Bychkov A, Jung CK. Aberrant expression of CD20 in thyroid cancer and its clinicopathologic significance. *Hum Pathol.* 2018;71:74-83. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.10.015>
49. Somasundaram R, Villanueva J, Herlyn M. Intratumoral heterogeneity as a therapy resistance mechanism: role of melanoma subpopulations. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2012;65:335-59. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397927-8.00011-7>
50. Pinc A, Somasundaram R, Wagner C, Hörmann M, Karanikas G, Jalili A, et al. Targeting CD20 in melanoma patients at high risk of disease recurrence. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* 2012;20(5):1056-62. <https://doi.org/10.1038/mt.2012.27>
51. Henry C, Deschamps M, Röhrlich PS, Pallandre JR, Rémy-Martin JP, Callanan M, et al. Identification of an alternative CD20 transcript variant in B-cell malignancies coding for a novel protein associated to Rituximab resistance. *Blood.* 2010;115(12):2420-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-229112>
52. Gamonet C, Bole-Richard E, Delherme A, Aubin F, Toussiroit E, Garnache-Ottou F, et al. New CD20 alternative splice variants: molecular identification and differential expression within hematological B cell malignancies. *Exp Hematol Oncol.* 2015;5:7. <https://doi.org/10.1186/s40164-016-0036-3>
53. Olejniczak SH, Stewart CC, Donohue K, Czuczman MS. A quantitative exploration of surface antigen expression in common B-cell malignancies using flow cytometry. *Immunol Invest.* 2006;35(1):93-114. <https://doi.org/10.1080/08820130500496878>
54. Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Viviani S, Bonfante V, Nadali GP, Vassilakopoulos TP, et al. CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: associations with presenting features and clinical outcome. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1278-87. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1278>
55. Tzankov A, Krugmann J, Fend F, Fischhofer M, Greil R, Dirnhöfer S. Prognostic significance of CD20 expression in classical Hodgkin Lymphoma: A clinicopathological study of 119 cases. *Clin Cancer Res.* 2003;9(4):1381-6. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/9/4/1381/202356/Prognostic-Significance-of-CD20-Expression-in>
56. Quintanilla-Martinez L, Preffer F, Rubini D, Ferry JA, Harris NL. CD20+ T-cell lymphoma. Neoplastic transformation of a normal T-cell subset. *Am J Clin Pathol.* 1994;102(4):483-9. <https://doi.org/10.1093/ajcp/102.4.483>
57. Buckner CL, Christiansen LR, Bourgeois D, Lazarchick JJ, Lazarchick J. CD20 positive T-cell lymphoma/leukemia: a rare entity with potential diagnostic pitfalls. *Ann Clin Lab Sci.* 2007;37(3):263-7. Available from: <http://www.annclinlabsci.org/content/37/3/263.long>
58. Matnani RG, Stewart RL, Pulliam J, Jennings CD, Kesler M. Peripheral T-Cell Lymphoma with Aberrant Expression of CD19, CD20, and CD79a: Case Report and Literature Review. *Case Rep Hematol.* 2013;2013:e183134. <https://doi.org/10.1155/2013/183134>
59. Das DK. Nucleolar positivity for CD20: a diagnostic aid in neoplasms of T-cell lineage? *Acta Cytol.* 2005;49(4):365-72. <https://doi.org/10.1159/000326167>
60. Kumar J, Khan AA, Saraf A, Bhargava M. Expression of CD20 in B Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(1):16-8. <https://doi.org/10.1007/s12288-012-0216-1>
61. Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, Milani ML, Vitale A, Elia L, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(6):1098-107. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.559668>
62. Borowitz MJ, Shuster J, Carroll AJ, Nash M, Look AT, Camitta B, et al. Prognostic significance of fluorescence intensity of surface marker expression in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology Group Study. *Blood.* 1997;89(11):3960-6. <https://doi.org/10.1182/blood.V89.11.3960>
63. Maury S, Huguet F, Leguay T, Lacombe F, Maynadié M, Girard S, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2010;95(2):324-8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.010306>
64. Isshiki Y, Ohwada C, Sakaida E, Onoda M, Aotsuka N, Tanaka H, et al. CD20 positivity and white blood cell count predict treatment outcomes in Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia patients ineligible for pediatric-inspired chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47(11):1047-54. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyx126>
65. Yang S, Wang J, Zhao T, Jia J, Zhu H, Jiang H, et al. CD20 expression sub-stratifies standard-risk patients with B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget.* 2017;8(62):105397-406. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22207>
66. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2009;113(25):6330-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-151860>
67. Alvarado-Ibarra M, Trejo-Gómora J, López-Hernández M, Álvarez-Vera JL, Ortiz-Zepeda SM. Influencia pronóstica del CD20+ en la supervivencia libre de recaída y en los resultados terapéuticos de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de novo sometidos a quimioterapia intensiva. *Rev Hematol.* 2015;16(3):189-97. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2015/re153b.pdf>

68. Alduailej H, Kanfar S, Bakhit K, Raslan H, Alsaber A, Bashawri L, *et al.* Outcome of CD20-positive Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia and the Impact of Rituximab Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020;20(9):e560-8. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.04.008>
69. Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, Velasco-Ruiz I, Lutz-Presno JA, González-Llano O, Mancias-Guerra C, *et al.* CD20 expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is common in Mexican patients and lacks a prognostic value. *Hematol Amst Neth.* 2012;17(2):66-70. <https://doi.org/10.1179/102453312X13221316477741>
70. Mannelli F, Gianfaldoni G, Intermesoli T, Cattaneo C, Borlenghi E, Cortelazzo S, *et al.* CD20 expression has no prognostic role in Philadelphia-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia: new insights from the molecular study of minimal residual disease. *Haematologica.* 2012;97(4):568-71. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.054064>
71. Bachanova V, Sandhu K, Yohe S, Cao Q, Burke MJ, Verneris MR, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation overcomes the adverse prognostic impact of CD20 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2011;117(19):5261-3. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-329573>
72. Colombia. Ministerio de salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de leucemias linfoblástica y mieloide en población mayor de 18 años. Guía No. 34. Bogotá, D.C: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017. 193 p. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-profesionales-leucemias-linfoblastica-mieloide-mayores-18-anos.pdf>
73. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, *et al.* Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004;101(12):2788-801. <https://doi.org/10.1002/cncr.20668>
74. Xu W, Li JY, Qian SX, Wu HX, Lu H, Chen LJ, *et al.* Outcome of treatment with Hyper-CVAD regimen in Chinese patients with acute lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2008;32(6):930-5. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2007.10.019>
75. Morris K, Weston H, Mollie P, Marlton P, Gill D, Kennedy G. Outcome of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with hyperfractionated cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone/methotrexate, cytarabine: results from an Australian population. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(1):85-91. <https://doi.org/10.3109/10428194.2010.532889>
76. Combariza Juan Felipe, Casas Claudia Patricia, Rodríguez Neira Myriam Lucía, Cardona Zorrilla Andrés Felipe, Ospina León Edgar Guillermo, Grajales Marco. Supervivencia en adultos con leucemia linfocítica aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 2005. *Rev Colomb Cancerol.* 2007;11(2):92-100. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=49610>
77. Ramos-Peñafiel CO, Cabrera-García Á, Rozen-Fuller E, González-León G, Balderas C, Kassack-Ipiña JJ, *et al.* Comparación del Hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2014;31(3):525-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342014000300018](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000300018)
78. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo A, *et al.* Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo 0195. *Rev Investig Clin.* 2008;60(6):459-69. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=41257>
79. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, *et al.* IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;90(6):2188-95. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.6.2188>
80. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, *et al.* Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus Rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;106(7):1569-80. <https://doi.org/10.1002/cncr.21776>
81. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, *et al.* Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and Rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(24):3880-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9456>
82. Nam J, Milenkovski R, Yunger S, Geirnaert M, Paulson K, Seftel M. Economic evaluation of Rituximab in addition to standard of care chemotherapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Med Econ.* 2018;21(1):47-59. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1372230>
83. Sugimoto T, Tomita A, Hiraga J, Shimada K, Kiyoi H, Kinoshita T, *et al.* Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: downregulation of CD20 mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;390(1):48-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.09.059>
84. Hato T, Yamanouchi J, Tamura T, Hojo N, Niiya Y, Kohno M, *et al.* Existence of leukemic clones resistant to both imatinib mesylate and Rituximab before drug therapies in a patient with Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Int J Hematol.* 2004;80(1):62-6. [https://doi.org/10.1532/IJH97\\_04033](https://doi.org/10.1532/IJH97_04033)



Instituto Nacional  
de Cancerología  
Colombia

---

Por el control del cáncer

[www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co)