



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Indexed in: DOAJ, SCOPUS, ARTEMISA, LILACS, IMBIOMED, PERIODICA-UNAM, EMBASE/Excerpta Medica and Latindex 2.0

Volume 22. Issue. 3, July-September 2023

L-ISSN: 1665-9201

El sentido común en oncología

**Perception of healthcare system delays
and referral pathways for breast cancer care in Mexico:
a Physicians' survey**

**Low dose nivolumab in metastatic mucosal melanoma:
a case report**



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

SMeO

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx

El sentido común en oncología

Common sense in oncology

Enrique Soto-Pérez-de-Celis*

Servicio de Geriátría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

No hay ninguna duda de que en las últimas décadas la oncología médica ha tenido extraordinarios éxitos en el tratamiento del cáncer. Estos avances se han visto impulsados por el descubrimiento, la innovación y, sobre todo, por la investigación clínica rigurosa, que ha llevado al desarrollo de nuevos protocolos terapéuticos y a la optimización de su administración. Desafortunadamente, este progreso sin precedentes también se ha visto acompañado de una proliferación de estudios que, desde su diseño, no logran priorizar de forma adecuada los desenlaces que son importantes para los pacientes, como la calidad de vida, la toxicidad o la supervivencia global, poniendo en primer lugar otros desenlaces subrogados que no son centrados en el paciente, como la supervivencia libre de progresión.

El pasado mes de julio, el grupo *Common Sense in Oncology* (CSO), compuesto por profesionales de la salud y representantes de pacientes de alrededor del mundo, publicó su manifiesto en *The Lancet Oncology*¹. En dicho manifiesto proponemos una recalibración de la investigación oncológica a nivel mundial, con el objetivo de desarrollar estudios que exploren desenlaces que importan a los pacientes y no aquellos que convienen a la industria farmacéutica. La visión del grupo, que consideramos debe ser extendida a toda la comunidad oncológica, consiste en asegurarse de que los pacientes tengan acceso a tratamientos oncológicos que conduzcan a mejoras significativas en desenlaces relevantes, sin importar dónde vivan o qué sistema de salud les provea cobertura. Para dicho fin, consideramos esencial que los ensayos clínicos sean reportados de

forma transparente y entendible para clínicos y pacientes, que solo se utilicen tratamientos que hayan demostrado mejorar de forma significativa la vida de los pacientes, y que los sistemas de salud inviertan en el desarrollo de tratamientos efectivos que hagan que las personas vivan más o vivan mejor.

Dentro de los principios que guían a CSO, quizás el más importante sea que la investigación oncológica debe de ser guiada por las necesidades de los pacientes y de la sociedad, y no de la industria farmacéutica. Solo de esta forma se conseguirá que nuestros tratamientos sean accesibles, tengan precios justos y, al mismo tiempo, prolonguen y mejoren las vidas de nuestros pacientes.

En esta edición de nuestra revista presentamos dos artículos que brindan información relevante para mejorar la atención del cáncer en México desde el sentido común. El artículo de Villarreal-Garza et al. brinda perspectivas importantes sobre un problema extremadamente preocupante, los retrasos en el tratamiento del cáncer. Es evidente que no tiene ningún sentido invertir en medicamentos nuevos si las y los pacientes no tienen la posibilidad de acceder a la atención médica. Por lo tanto, es de sentido común que explorar y diseñar soluciones a estos problemas debe de ser el primer paso para poder tener una atención médica de alta calidad. Por otro lado, hemos decidido incluir en esta edición de la revista un reporte de caso, escrito por la Dra. Verduzco-Aguirre et al., que muestra el beneficio del uso de dosis reducidas de inmunoterapia en un paciente con melanoma. Este tipo de estrategias, con modificaciones de dosis o métodos de administración,

Correspondencia:

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

E-mail: enriquesotopc@yahoo.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-08-2023

Fecha de aceptación: 24-08-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.M23000248

Disponible en internet: 06-09-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(3):105-106

www.gamo-smeo.com

son de sentido común en pacientes como el nuestro, con recursos limitados para la atención del cáncer. Esperamos que la publicación de este artículo haga que nuestros lectores piensen en ideas novedosas para estudiar nuevas estrategias de tratamiento que sean efectivas, basadas en la evidencia, y adaptables a nuestro medio.

Aunque el progreso es real, la proliferación de medicamentos de altísimo costo que tienen efectos sobre desenlaces subrogados sin mejorar la calidad de vida o la supervivencia global de nuestros pacientes es

insostenible para cualquier sistema de salud, y dañino para los pacientes. Invito a todos los lectores de la revista a registrarse como miembros del movimiento CSO (www.commonsenseoncology.org) y a colaborar para que todos los pacientes, sin importar su origen, tengan acceso a atención oncológica de calidad.

Bibliografía

1. Booth CM, Sengar M, Goodman A, Wilson B, Aggarwal A, Berry S, et al. Common Sense Oncology: outcomes that matter. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):833-5.

Identificación de genes de fusión NTRK. Experiencia en México

Leticia Bornstein-Quevedo^{1,2*}, Claudia Bautista-Wong¹, Zaira Mojica-González¹, Mario Gámez-Rosales¹ y Katia Hop-García¹

¹Laboratorio de Inmunohistoquímica y Patología Molecular, InmunoQ; ²Facultad Mexicana de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Universidad La Salle. Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Evaluar la prevalencia de fusiones TRK en pacientes con cáncer en México. **Material y métodos:** En un estudio de tipo canasta, se determinó la presencia de genes de fusión NTRK, mediante inmunohistoquímica y secuenciación de nueva generación, en pacientes con diversas neoplasias. **Resultados:** Se evaluaron 677 pacientes oncológicos. Los tumores referidos con mayor frecuencia fueron de sistema nervioso central (SNC) (15.1%), pulmón (14.8%), tejidos blandos (14.6%) y tubo digestivo (12.1%). El 4% de las muestras presentó genes de fusión NTRK. El 12.12% de los pacientes pediátricos presentó fusiones NTRK. Las fusiones más frecuentes fueron: BCR-*NTRK2* (22.2%), *ETV6-NTRK* (18.5%) y *BCAN-NTRK-1*, *LMNA-NTRK1*, *TPM3-NTRK1* y *1AP-NTRK2* (7.4% respectivamente). De todas las fusiones encontradas, el 77.8% se presentó en SNC. **Conclusiones:** El 4% de los pacientes de México evaluados presentó genes de fusión NTRK, y la mayoría tenía cáncer de SNC. Estos pacientes se podrían beneficiar de los inhibidores de TRK.

Palabras clave: Fusión oncogénica. NTRK. Sistema nervioso. Cáncer. Secuenciación de nueva generación. Inmunohistoquímica.

Identification of NTRK fusion genes. Experience in Mexico

Abstract

Objective: To assess the prevalence of TRK fusions in cancer patients in Mexico. **Material and methods:** In a basket study, the presence of NTRK fusion genes was determined by immunohistochemistry and next-generation sequencing in patients with various neoplasms. **Results:** A total of 677 patients were evaluated. The most frequent cancer types were central nervous system cancer (CNS) (15.1%), lung cancer (14.8%), sarcoma (14.6%) and digestive tube cancer (12.1%). NTRK fusion genes were detected in 4% of the total samples, and in 12.12% of pediatric samples. The most frequent fusions were *BCR-NTRK2* (22.2%), *ETV6-NTRK* (18.5%), and *BCAN-NTRK-1*, *LMNA-NTRK1*, *TPM3-NTRK1* and *1AP-NTRK2* (7.4% each). CNS cancer presented the highest frequency (77.8%) of NTRK fusion genes. **Conclusions:** 4% of the patients evaluated presented NTRK fusion genes, and most of them had CNS cancer. These patients could benefit from TRK inhibitors therapy.

Keywords: Oncogenic fusion. NTRK. Nervous system. Cancer. New generation sequencing. Immunohistochemistry.

*Correspondencia:

Leticia Bornstein-Quevedo

E-mail: leticia.bornstein@inmunoq.org

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 25-08-2022

Fecha de aceptación: 31-01-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.23000113

Disponible en internet: 08-03-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(3):107-113

www.gamo-smeo.com

Introducción

Las tecnologías de diagnóstico molecular han permitido la identificación de un número creciente de aberraciones genéticas en una gran variedad de cánceres. Esto ha llevado al aumento de las opciones terapéuticas y la mejora de la medicina de precisión¹.

Entre estas aberraciones se encuentran los genes de fusión del receptor de la tirosina cinasa neurotrófico (NTRK), que recientemente han ganado importancia por su potencial en el diagnóstico de numerosos tipos de cáncer y como dianas terapéuticas². Los genes *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*) se encuentran localizados en los cromosomas 1q21-p22, 9q22.1 y 15q25 y codifican la familia de receptores cinasa de la tropomiosina (TRK) TRKA, TRKB y TRKC, respectivamente³. Los tres receptores TRK son proteínas transmembranales formadas por una región intracelular que contiene el dominio tirosina cinasa unida, con un dominio extracelular formado por un clúster rico en cisteína, tres repeticiones de 24 residuos ricos en leucina (LRR1-3) que son específicas de la familia TRK, otro clúster rico en cisteína y dos dominios similares a la inmunoglobulina^{1,2}.

Los ligandos principales de las proteínas TRK son las neurotrofinas, un grupo de factores de crecimiento implicados en el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso, que son específicas para cada receptor. El factor de crecimiento nervioso (NGF) se une preferentemente con el TRKA, tanto el factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) como la neurotrofina 4 (NT-4) pueden activar el TRKB, lo que implica que este receptor tiene una especificidad menor, y la neurotrofina 3 (NT-3) activa el receptor TRKC. Además, todas las neurotrofinas pueden ligarse al receptor de membrana p75NTR, un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, implicado en equilibrar la supervivencia y muerte celular durante el desarrollo del sistema nervioso central^{2,4}.

La unión del NGF con el TRKA activa la vía RAS/MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno), que lleva al aumento de la proliferación y el crecimiento celular mediante la señalización cinasa relacionada con la señal extracelular (ERK). La unión del BDNF con el TRKB activa las vías RAS-ERK, fosfoinositol-3-cinasa (PI3K) y fosfolipasa C- γ (PLC- γ), que llevan a la diferenciación y supervivencia neuronal, mientras que la unión de la NT-3 y el TRKC activa preferentemente la vía PI3K/AKT, que previene la apoptosis y aumenta la supervivencia celular. Para un funcionamiento normal de las células es importante la regulación adecuada de los niveles de los receptores TRK y su activación⁵.

Los genes de fusión *NTRK* se producen por reordenamientos intracromosómicos o intercromosómicos que yuxtaponen la región 3' del gen *NTRK* con la secuencia 5' de un gen de fusión asociado. Como resultado, las proteínas quimeras oncogénicas dan lugar a proteínas de fusión TRK que se encuentran activadas de forma constitutiva, con independencia del ligando. Esto lleva a una cascada de señalización ininterrumpida que actúa como impulsor oncogénico⁵.

De momento se han encontrado proteínas de fusión TRK en más de 20 tipos diferentes de cáncer. En conjunto pueden presentarse genes *NTRK* hasta en el 1% de los tumores sólidos, aunque la frecuencia puede ser muy variable en función de la histología del tumor. La frecuencia suele ser muy baja (< 5%) en tumores comunes como: adenocarcinoma pulmonar, tejidos blandos, leucemia mieloide aguda, carcinoma ductal de mama o cáncer colorrectal, mientras que puede ser elevada (> 80%) en algunos tumores raros o infrecuentes. En pacientes adultos se han identificado genes de fusión *NTRK* en el 90-100% de los carcinomas secretores de mama y carcinomas análogos secretores de mama, y en pacientes pediátricos el 91-100% de los fibrosarcomas infantiles congénitos y el 83% de los nefromas mesoblásticos congénitos han presentado genes de fusión *NTRK*^{5,6}.

Aunque la incidencia sea baja para cada tipo específico de tumor con genes de fusión *NTRK*, en conjunto se encuentran en un número considerable de casos, los cuales se pueden beneficiar de las terapias dirigidas a las proteínas de fusión TRK^{7,8}.

Tener un buen conocimiento de la frecuencia que presentan los genes de fusión *NTRK* en los distintos tipos de tumores puede ayudar a definir estrategias de diagnóstico clínico y de tratamiento. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de las fusiones TRK en pacientes con cáncer en México.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y transversal de tipo canasta con el objetivo de buscar el mismo tipo de alteración genética en pacientes con neoplasias de diferentes tejidos. Se obtuvieron laminillas y bloques de parafina de pacientes de todo el país para determinar la presencia de genes de fusión *NTRK*, sin limitación por edad, género, tipo de neoplasia o región geográfica. Para detectar la presencia de genes de fusión de *NTRK* inicialmente se realizó inmunohistoquímica (IHQ) utilizando el ensayo VENTANA pan-TRK (EPR17341). Posteriormente, en los casos que

resultaron positivos por IHQ (sobreexpresión de proteínas TRK), se determinó el tipo de fusión del gen NTRK mediante secuenciación de nueva generación (SNG) utilizando TruSight™ Oncology Comprehensive test en instrumento Illumina.

Se calcularon las frecuencias de los distintos tipos de cáncer por género y grupo etario, así como la proporción de neoplasias con genes de fusión *NTRK* y la frecuencia de las diferentes fusiones. Para reportar los resultados se ha utilizado estadística descriptiva.

Resultados

En total se evaluaron 677 casos de pacientes oncológicos de 30 hospitales pertenecientes a diferentes regiones de México y a cuatro instituciones de salud del país. El 51.3% de los pacientes fue atendido en instituciones privadas, el 31.5% en hospitales de la Secretaría de Salud (SSA), el 14.9% en centros del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el 2.5% en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Los pacientes fueron diagnosticados entre julio de 2019 y marzo de 2021, con el 73% de los casos observados durante el año 2020.

El 73% de los casos eran de la zona centro del país, siendo el 59.5% de ellos de la Ciudad de México y el 10% del Estado de México, mientras que solo el 0.6% fueron de la zona sur. Otros Estados con el mayor número de casos fueron: Jalisco, con 14.6%, Nuevo León, con 5.3% y Veracruz, con 0.4%, que corresponden a las zonas centro-norte, norte y sur, respectivamente.

El 52.4% de los casos observados ($n = 355$) correspondió al género femenino frente al 47.6% de hombres ($n = 322$). En total había 472 tumores con edad especificada, con una edad promedio de 45 ± 21 años (rango: 1 mes-88 años), de los cuales el 14% (66 pacientes) eran niños y el 86% (406 pacientes) eran adultos.

Incidencia de los distintos tipos de cáncer

De los 677 tumores evaluados, el tipo de cáncer más frecuente fue el de sistema nervioso central (SNC), presente en 102 (15.1%) pacientes (49% mujeres y 51% hombres), la mayoría de los cuales (48.2%) eran adultos (14.7% niños y 37.1% sin especificar). El segundo tipo de cáncer en frecuencia fue el de pulmón, presente en 100 (14.8%) pacientes (53.9% mujeres y 46.1% hombres), de los cuales solo el 1% fueron niños, mientras que el 41.0% fueron adultos y el 58.0% sin

especificar. Hubo 99 pacientes (14.6%) con tumores de tejidos blandos (48.4% mujeres y 51.4% hombres), principalmente adultos (9.1% niños, 70.5% adultos, 20.4% sin especificar), y 82 pacientes (12.1%) presentaron cáncer de tubo digestivo con una mayor incidencia en hombres (62.1%) que en mujeres (37.6%) y en adultos (66.8%) que en niños (3.6%). El 25.4% de los pacientes ($n = 172$) presentó otros tipos de cáncer.

A lo largo del estudio se observó un ligero incremento en las frecuencias de cáncer de SNC y de otros tipos de cáncer, que en 2019 representaron el 10.7 y 20.5% de los casos, en 2020 fueron el 15.0 y 25.1% y en 2021 correspondieron al 22.5 y 35.2% de los casos, respectivamente. En cambio, no se observó ninguna tendencia en las frecuencias del resto de tipos de cáncer detectados.

El análisis por género mostró que en las 355 pacientes femeninas el 15.2% presentaba cáncer de pulmón, seguido por el 14.1% que presentó cáncer de SNC, el 13.5% presentó tumores de tejidos blandos y el 4.5% presentó cáncer de mama. Entre los pacientes de género masculino, el 16.1% tuvo cáncer del SNC, el 15.8% presentó tumores de tejidos blandos, otro 15.8% presentó cáncer del tubo digestivo y un 14.3% tenía diagnosticado cáncer de pulmón.

Al determinar el tipo de diagnóstico por grupo etario se observó que en los pacientes pediátricos el cáncer predominante fue el de tiroides (27.3%), seguido por el de SNC (22.7%) y el tumor de tejidos blandos (13.6%), mientras que los pacientes adultos presentaron con mayor frecuencia otros tipos de cáncer (29.6%), tumor de tejidos blandos (17.2%), cáncer del tubo digestivo (13.5%) y cáncer de SNC (12.1%).

Presencia de genes de fusión NTRK

Por medio de IHQ (pan-TRK) se detectó sobreexpresión de proteínas TRK en 47 de 677 (7%), en neoplasias de SNC, tejidos blandos, cáncer de glándula salival, fibrosarcoma infantil, cáncer de tubo digestivo y otros (Tabla 1).

La SNG detectó genes de fusión *NTRK* en 27 de los casos de cáncer valorados, lo que representa una prevalencia del 4%. Se observó que la prevalencia aumentó a lo largo del estudio, con un 1.8% en 2019, un 4.0% en 2020 y un 7.0% en 2021. Un poco más de la mitad de los casos con genes de fusión *NTRK* fueron mujeres (55.6%), proporción muy similar al de la población de estudio. En cambio, el 44% de los casos con genes de fusión *NTRK* con edad conocida perteneció a niños, una proporción mayor al 14% del total (Fig. 1).

Tabla 1. Resultados positivos en las pruebas de detección pan-TRK y SNG

Diagnóstico	Prueba SNG n (%)	Prueba pan-TRK n (%)
G. salival	0 (0%)	1 (2.1%)
Fibrosarcoma infantil	1 (3.7%)	1 (2.1%)
Tumor de tejidos blandos	2 (7.4%)	5 (10.6%)
SNC	21 (77.8%)	31 (66.0%)
T. digestivo	0 (0%)	1 (2.1%)
Otros	3 (11.1%)	8 (17%)
Mama	0 (0%)	0 (0%)
Pediátrico	0 (0%)	0 (0%)
Tiroides	0 (0%)	0 (0%)
Colon	0 (0%)	0 (0%)
Pulmón	0 (0%)	0 (0%)
No valorable	0 (0%)	0 (0%)
Total	27 (100%)	47 (100%)

SNC: sistema nervioso central; SNG: secuenciación de nueva generación.

El 48.1% de los casos de cáncer con genes de fusión *NTRK* se detectó en hospitales privados, el 37% en el IMSS, el 11.1% en el SSA y el 3.7% restante se detectó en el ISSSTE.

Al determinar por tipo de cáncer se observó que había genes de fusión en el cáncer de SNC, los tumores de tejidos blandos, el fibrosarcoma infantil y otros tipos de cáncer, y que el 77.8% de ellos eran cáncer del SNC (Tabla 1).

Del total de pacientes con cáncer de SNC, el 20.8% presentaba genes de fusión *NTRK*, de los cuales seis eran niños y seis eran adultos, mientras que nueve pacientes eran de edad no especificada. Al analizar por etapa etaria se observó que entre los niños con cáncer de SNC el 43% presentaba genes de fusión, mientras que estos estaban presentes en el 12% de los adultos (Fig. 2). Igual que las frecuencias observadas de cáncer de SNC a lo largo del estudio, también se observó una tendencia al incremento en la presencia de genes de fusión *NTRK*, con un 16.7% de los casos positivos en 2019, un 20.3% en 2020 y un 26.7% en 2021 (Fig. 3).

Debido a la baja prevalencia de genes de fusión *NTRK* en los otros tipos de cáncer no se pudieron analizar con más detalle.

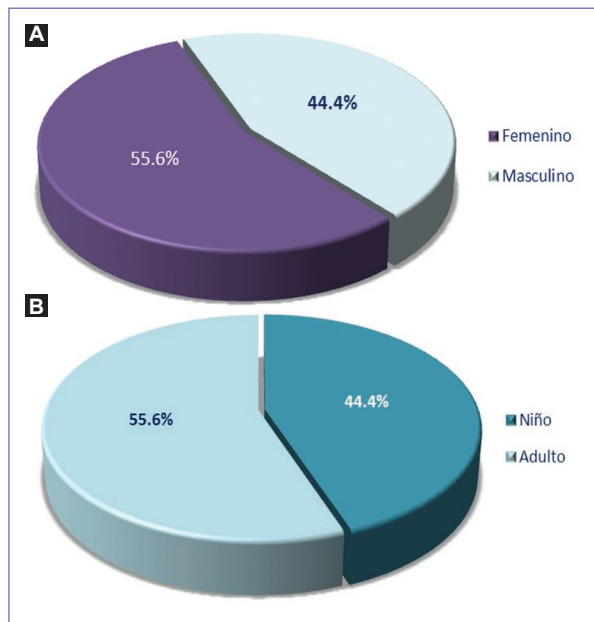


Figura 1. Distribución de los casos con genes de fusión *NTRK* por sexo (A) y grupo de edad (B).

La prevalencia según etapa etaria fue del 12.12% en los pacientes pediátricos y del 2.46% en los pacientes adultos.

Tipos de fusión

Se identificaron 15 tipos de fusión diferentes, y de ellas las que se encontraron con mayor frecuencia fueron: fusión *BCR-NTRK2*, que se presentó en el 22.2% de los casos, *ETV6-NTRK*, que se detectó en el 18.5% y con una frecuencia del 7.4% se detectaron fusiones *BCAN-NTRK-1*, *LMNA-NTRK1*, *TPM3-NTRK1* y *1AP-NTRK2*.

La fusión *BCR-NTRK2* se observó solo en el cáncer de SNC, y representó el 28.6% de las fusiones detectadas en este tipo de cáncer, mientras que la fusión *ETV6-NTRK* se detectó en el cáncer de SNC, el tumor de tejidos blandos y otros tipos de cáncer. Por el contrario, la fusión *LMNA-NTRK1* fue la única que no se encontró en el cáncer de SNC, en cambio sí se detectó en tumores de tejidos blandos y el fibrosarcoma infantil (Fig. 4).

Discusión

Este es el primer estudio en determinar la prevalencia de los genes de fusión *NTRK* en diferentes tipos de cáncer en una población de pacientes de México. Se decidió realizar un estudio de tipo canasta para incluir

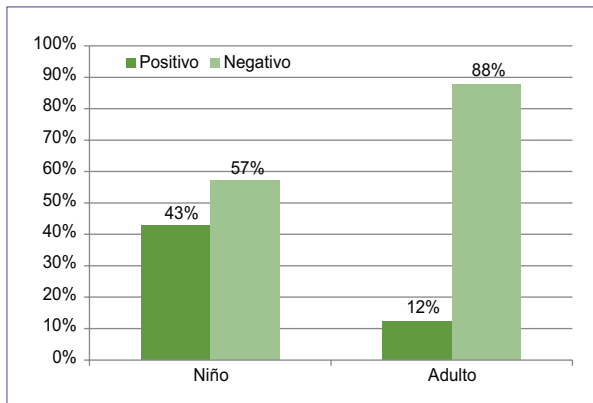


Figura 2. Distribución con base en la presentación del gen por etapa etaria de los pacientes con cáncer de sistema nervioso central.

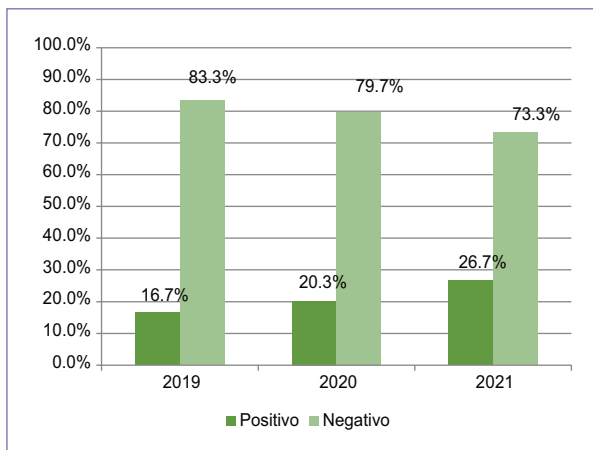


Figura 3. Porcentaje de presentación de genes de fusión *NTRK* por año en los pacientes con cáncer de sistema nervioso central.

a un gran número de pacientes, con diversos tipos de cáncer y distintas topografías independientemente del tipo histológico, lo que permitió identificar alteraciones moleculares poco frecuentes que no suelen representarse en estudios tradicionales⁹.

Los principales tipos de cáncer que presentaban los pacientes evaluados fueron de SNC, de pulmón, tumores de tejidos blandos y de tubo digestivo, entre otros. El 7% de las muestras presentó proteínas de fusión TRK, demostrado por inmunohistoquímica, y posteriormente la SNG confirmó la presencia de genes de fusión *NTRK* en el 4% de los tumores evaluados. El 14% de los pacientes eran pediátricos, aunque estos presentaron el 44.4% de los genes de fusión *NTRK*. Esto fue

debido a que la prevalencia de genes de fusión *NTRK* en los pacientes pediátricos fue mayor que en los adultos, con el 12.12 y 2.46% de las muestras con genes de fusión, respectivamente. Según varios estudios, cerca del 1% de los tumores sólidos puede presentar fusiones *NTRK*, y por lo tanto la muestra evaluada en este estudio presentaría una frecuencia mayor a la documentada para series de tumores no seleccionados^{2,5}. La mayor frecuencia de genes de fusión detectada en los pacientes pediátricos concuerda con los datos disponibles en la literatura, donde se documenta su mayor frecuencia en tipos de cáncer raros y en algunos cánceres pediátricos¹⁰.

Se observó que entre 2019 y 2021 había un aumento en el número de casos positivos para los genes de fusión *NTRK*. Este aumento podría ser debido a un sesgo en la detección y no a un aumento de los casos durante este periodo, al hacer más pruebas de detección en tumores con una mayor susceptibilidad de presentar alteraciones genéticas como los de SNC².

Las diferencias observadas en la prevalencia de los genes de fusión *NTRK* según el método de detección utilizado (inmunohistoquímica o SNG) confirman la importancia de utilizar la metodología adecuada. En la actualidad no existe un método estándar de detección de las fusiones *NTRK*, lo que en ocasiones puede llevar a su falta de localización y dificultar la determinación de la prevalencia real de estas mutaciones¹¹. La inmunohistoquímica mediante un anticuerpo pan-TRK ha mostrado ser un método con alta sensibilidad (95.2-97%) y especificidad (98-100%) que se puede implementar fácilmente a nivel local⁹. Aun así, la Sociedad Europea de Oncología Molecular recomienda realizar pruebas de detección a nivel molecular para confirmar la presencia de genes de fusión *NTRK*¹².

Los genes de fusión *NTRK* solo se encontraron en cuatro tipos de cáncer, el de SNC, el sarcoma, el fibrosarcoma infantil y otros tipos de cáncer, con la mayoría de los casos (77.8%) pertenecientes al cáncer de SNC. Entre los pacientes con cáncer de SNC el 20.6% presentó genes de fusión *NTRK*. Esta frecuencia se encuentra dentro del rango de frecuencias descritas para los tumores de SNC, que oscila entre el 0.43-4.3% de los gliomas de bajo grado y el 10-40% de los gliomas no troncoencefálicos de alto grado².

La SNG permitió identificar 15 fusiones diferentes, con la BTKR-NTRK2 y ETV6-NTRK como más frecuentes. La fusión ETV6-NTRK se detectó en el cáncer de SNC, tumores de tejidos blandos y otros tipos de cáncer. Esta fusión ETV6-NTRK es la que se ha asociado con la mayor cantidad de tipos de cáncer diferentes,

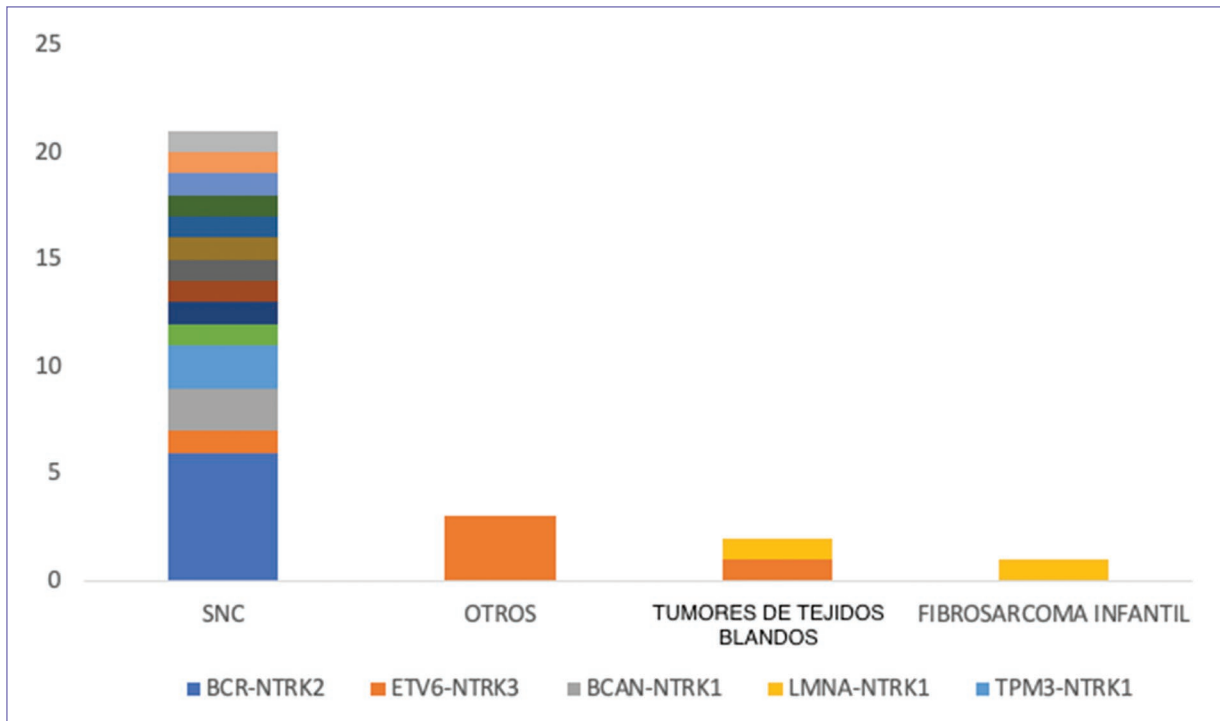


Figura 4. Frecuencia de las distintas fusiones por tipo de cáncer. SNC: sistema nervioso central.

tanto raros como los carcinomas secretores de mama, los análogos secretores de mama o los fibrosarcomas infantiles, como las histologías más frecuentes como el cáncer de mama o el cáncer colorrectal^{1,5,13}.

La fusión BCR-NTRK2 solo se encontró en el cáncer de SNC. Esta fusión solo se ha encontrado en gliomas de alto grado lo que indica que es una fusión específica de este tipo de cáncer¹.

El mayor conocimiento de los genes de fusión *NTRK* y su potencial como diana terapéutica ha llevado a un creciente interés en el desarrollo de inhibidores de TRK¹⁴. Las fusiones TRK son oncogénicas y en ocasiones los pacientes que las presentan no han tenido éxito con el tratamiento estándar. Los nuevos inhibidores de TRK como larotrectinib y entrectinib han mostrado en ensayos clínicos que consiguen respuestas rápidas y duraderas con pocos y reversibles eventos adversos¹⁵. Estos inhibidores se pueden utilizar en todos aquellos tumores con genes de fusión *NTRK*, tanto en los tipos de cáncer más comunes con baja frecuencia de genes de fusión *NTRK* como en aquellos tumores raros con alta frecuencia de fusiones. En consecuencia, la identificación de estos genes de fusión permitirá seleccionar a los pacientes con tumores sólidos que se puedan beneficiar del tratamiento con inhibidores de TRK¹⁶.

Nota aclaratoria

Las sugerencias y/o conclusiones planteadas en el presente manuscrito son opinión de los autores y no representan una opinión o recomendación oficial de alguna sociedad, laboratorio o compañía editorial.

Financiamiento

La editorial Permanyer facilitó el trabajo de *medical writing*, el cual fue financiado de forma irrestricta por Bayer México, quien no controló ni dictaminó el contenido.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl 8):viii5-15.
2. Gambella A, Senetta R, Collemi G, Vallero SG, Monticelli M, Cofano F, et al. NTRK fusions in central nervous system tumors: a rare, but worthy target. *Int J Mol Sci.* 2020;21:753.
3. Valent A, Danglot G, Bernheim A. Mapping of the tyrosine kinase receptors trkA (NTRK1), trkB (NTRK2) and trkC(NTRK3) to human chromosomes 1q22, 9q22 and 15q25 by fluorescence in situ hybridization. *Eur J Hum Genet.* 1997;5(2):102-4.
4. Deinhardt K, Chao MV. Trk receptors. *Handb Exp Pharmacol.* 2014; 220:103-19.
5. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol.* 2019; 72:460-7.
6. Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *J Hematol Oncol.* 2018;11:78.
7. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl 8):viii16-viii22.
8. Vaishanvi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25-34.
9. Cardona AF, Arrieta O, Ruiz-Patiño A, Sotelo C, Zamudio-Molano N, Zatarain-Barrón ZL, et al. Precision medicine and its implementation in patients with NTRK fusion genes: perspective from developing countries. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620938553.
10. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with *NTRK* gene fusions. *Modern Pathology.* 2019;32:147-53.
11. Forsythe A, Zhang W, Strauss UP, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920975613.
12. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M, Iafrate AJ, Bibeau F, Dietel M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2019;30(9):1417-27.
13. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. *NTRK* gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open.* 2016;1:e000023.
14. Jiang T, Wang G, Liu Y, Feng L, Wang M, Liu J, et al. Development of small-molecule tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitors for NTRK fusion cancers. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(2):355-72.
15. Lassen U. How I treat NTRK gene fusion-positive cancers. *ESMO Open.* 2019;4(2):e000612.
16. Kummar S, Lassen UN. TRK inhibition: A new tumor-agnostic treatment strategy. *Target Oncol.* 2018;13(5):545-56.



Perception of healthcare system delays and referral pathways for breast cancer care in Mexico: a Physicians' survey

Daniela Vazquez-Juárez^{1,2}, David G. González-Sánchez¹, Raúl A. Andrade-Moreno¹, and Cynthia Villarreal-Garza^{1,3*}

¹Breast Cancer Center, Hospital Zambrano Hellion, Tecnológico de Monterrey, San Pedro Garza García, N.L., Mexico; ²Early Detection, Prevention, and Infections Branch, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; ³Doctors and Researchers in the Fight Against Breast Cancer, Mexico City, Mexico

Abstract

This study explored the perception of Mexican physicians on delays and referral pathways (RPs) in the diagnosis and treatment of breast cancer (BC). An anonymous online survey was conducted among physicians in Mexico. Sociodemographic data, affiliate institution, perceived delays and barriers to care, knowledge about RPs, and action plan for BC suspicion or diagnosis were collected and analyzed. In total, 785 physicians completed the survey. 87 (18%) and 11 (2%) healthcare providers from the public and private sectors, respectively, estimated delays > 90 days. 179 (36%) participants from the public and 328 (66%) from the private sector were unaware of standardized RPs for BC. Lack of knowledge about RPs was associated with perceiving greater delays in care ($p < 0.001$). Despite not perceiving delays in BC care, an important proportion of participants lacked knowledge about institutional RPs for BC care and did not follow a common RP. The development and implementation of national strategies aimed at strengthening health services and reducing delays in BC care should be a national priority.

Keywords: Breast cancer. Delays. Referral pathways. Physician perception. Mexico. Barriers to care.

Percepción de demoras en el sistema de salud y vías de derivación para la atención del cáncer de mama en México: una encuesta a médicos

Resumen

Este estudio investigó la percepción de médicos mexicanos sobre retrasos en la atención del cáncer de mama (CM) y el conocimiento de rutas de referencia (RR) diagnósticas y terapéuticas. Se realizó una encuesta digital anónima entre médicos mexicanos. Se recopilaron y analizaron datos sociodemográficos, institución laboral, percepción de retrasos y barreras en la atención del CM, conocimiento de RR, y plan de acción ante sospecha o diagnóstico de CM. 785 médicos completaron la encuesta; 87 (18%) y 11 (2%) participantes del sector público y privado, respectivamente, estimaron retrasos > 90 días. 179 (36%) de los encuestados del sector público y 328 (66%) del privado desconocían las RR institucionales. Desconocer las RR se asoció con mayor percepción de retrasos ($p < 0.001$). Aunque la mayoría de los encuestados no percibieron retrasos, una proporción importante desconoce las RR institucionales y no siguen un patrón de referencia homogéneo. Se debe priorizar la implementación de estrategias nacionales para fortalecer los servicios de salud y disminuir los retrasos en la atención del CM en México.

Palabras clave: Cáncer de mama. Retraso. Rutas de referencia. Percepción de los médicos. México. Barreras para la atención médica.

*Correspondence:

Cynthia Villarreal-Garza

E-mail: cynthia.villarreal@tecsalud.mx

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permyanar. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 12-08-2022

Date of acceptance: 08-02-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.230001071

Available online: 08-03-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(3):114-121

www.gamo-smeo.com

Introduction

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed neoplasm and the leading cause of death attributed to cancer in women worldwide. In 2020, there were approximately 2.2 million new cases of BC and 684,000 deaths from this disease^{1,2}. This represents 25% of new cancer diagnoses and 16% of cancer deaths in women worldwide^{1,2}. It is estimated that the incidence of BC will steadily increase in the next two decades². Mexico is not the exception, a constant increase in both incidence and mortality has been reported during the last three decades³.

The epidemiology of BC varies according to the human development index. Although BC incidence and mortality are increasing worldwide, survival is inferior in low- and middle-income countries compared to high-income countries¹⁻⁶. In limited resource settings, over half of the women with BC have locally advanced or metastatic disease at the time of diagnosis⁷. In comparison, in high-income countries, these stages represent less than 30% of diagnoses⁸. One of the main causes associated with this disparity is a delay of more than 90 days from the diagnosis of BC to the beginning of treatment reported in some low- and middle-income countries^{9,10}. For example, the median interval between the onset of symptoms and treatment initiation is 4.5 months in Colombia¹¹, 7 months in Mexico⁴, and 7.6 months in Brazil¹². This data contrasts with that reported in France and the United States where the medians are 24 and 48 days, respectively^{13,14}. In Latin American countries' health systems, the greatest delay occurs between the first consultation and the beginning of treatment, specifically in the diagnosis interval^{4,11,12}. Moreover, it has been documented that Latin American women seek care just as soon as women in developed countries, with a median of 9 to 15 days; however, they face long delays before their diagnosis is confirmed. Thus, medical errors among primary care providers, lack of clinical suspicion for overt BC symptoms and signs, and long waiting times for medical appointments have been attributed as some of the main causes for health system delays in BC diagnosis and treatment. Yet, a limited number of studies have been aimed at understanding this complex topic¹⁰.

To our knowledge, there are no published studies reporting the perception of healthcare providers on the delays in BC care in Mexico. The objectives of this study were to understand the perception of delays and barriers in BC care, to explore physicians

knowledge about the existence of referral pathways for the care of patients with clinical suspicion and confirmed diagnosis of BC in their affiliated institutions, to assess physicians' action plan in case of BC suspicion or diagnosis, and to determine if there is an association between physicians' awareness of referral pathways and perceived time to BC treatment initiation.

Materials and methods

A web-based multiple-choice survey was conducted among general practitioners and specialists who carry out their medical practice in Mexico. Participants were recruited through an invitation using healthcare providers' social media groups on Twitter, Facebook and WhatsApp. Data was collected between July 5 and 12, 2022. Participants answered anonymously and there was no cost or compensation for participating in this study.

The survey was developed by the study investigators (Appendix 1). It consisted of a total of 20 questions that inquired about physicians' sociodemographic data (age, specialty and city of medical practice), perception of delays and barriers in BC care, knowledge about referral pathways in their affiliated institution, and action plan in case of BC suspicion or diagnosis (diagnostic tests ordered and specialties referral). Participants were asked whether they worked in the public or private healthcare sector.

Descriptive statistics were used to analyze the data. A chi-squared test was used to assess if the lack of awareness of referral pathways was associated with the perceived interval from symptom onset to treatment initiation. The data was analyzed using the statistical program SPSS version 25.

Results

Participant demographics

A total of 785 participants completed the survey. Of these, 765 answers were analyzed after excluding 20 respondents who did not meet the study criteria (n=18 were not medical doctors and n=2 lived outside of Mexico). Median age was 41 years with a range of 24 to 83 years. Participants were most frequently gynecologists (n = 147 [19%]), general practitioners (n = 124 [16%]) and family physicians (n = 111 [15%]). 271 (35%) participants reported carrying out their clinical practice

in the public sector, 268 (35%) in the private sector, and 226 (30%) in both (Tables 1 and 2).

Delays in BC care

When asked about their perception of the interval between symptom onset and treatment initiation in their institutions, 254 (51%) participants from the public and 387 (78%) from the private sector estimated an interval of less than 90 days. Delays of more than 90 days were estimated by 87 (18%) physicians in the public and 11 (2%) in the private sector. The rest of the participants, 156 (31%) from the public and 96 (19%) from the private sectors, reported not knowing this information (Fig. 1).

When comparing the different levels of care in the public sector ($n = 497$), primary care providers significantly perceived delays of less than 90 days ($n = 104$ [64%]) more often than secondary and tertiary level care providers ($n = 150$ [45%]) (OR 0.45, 95%CI 0.30 -0.66, $p < 0.001$). Perception of delays did not differ significantly in the public sector when comparing oncological specialists with other physicians ($p = 0.19$). Finally, comparing the perceived delays of more than 90 days in the public sector across regions (North, Center and South) and across different public health systems did not yield any significant differences ($p = 0.61$ and $p = 0.39$, respectively).

Regarding the factors associated with delays in BC care, 317 (64%) physicians in the public sector considered that the main barriers to care were the saturation of services (outpatient consultation, laboratory, imaging, surgery, chemotherapy units), and 205 (41%) the lack of infrastructure (imaging equipment, laboratory studies, pathology and oncology specialists). In the private sector, 320 (65%) participants mentioned patient factors (fear, apathy, ignorance, financial limitations and transportation constraints) as the main contributors. Only 38 (7%) physicians in the public and 112 (23%) in the private sector referred no barriers for timely BC care (Fig. 2).

Referral pathways for suspected and confirmed BC

In total, 179 (36%) participants from the public and 328 (66%) from the private sector were unaware of the existence of referral pathways for suspected and confirmed BC in their institutions (Fig. 3). A significant association was found between the lack of knowledge about the referral pathways and longer perceived time

Table 1. Sociodemographic Characteristics ($n = 765$)

Characteristics	Measurement
Age	
41 (24-83)	
< 30 years old	40 (5.2)
30-39 years old	284 (37.2)
40-49 years old	225 (29.4)
50-59 years old	109 (14.2)
60-69 years old	88 (11.5)
> 70 years old	19 (2.5)
Specialty	
Anesthesiology	23 (3.0)
General Surgery	21 (2.7)
Oncology-related specialties	60 (7.8)
Obstetrics and Gynecology	147 (19.2)
Imaging	14 (1.8)
Emergency Medicine	23 (3.0)
Family Medicine	111 (14.5)
General Medicine	124 (16.2)
Internal Medicine	39 (5.1)
Internal Medicine Subspecialties	54 (7.1)
Pathology	44 (5.8)
Pediatrics	26 (3.4)
Other non-surgical Specialties	46 (6.0)
Other Surgical Specialties	33 (4.3)
Health care system	
Public	271 (35.4)
Private	268 (35.0)
Both	226 (29.5)
Public institutions where they work	
Instituto Mexicano del Seguro Social	319 (64.2)
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	34 (6.8)
Instituto de Salud Estatal	11 (2.2)
Secretaria de Salud	109 (21.9)
Other	24 (4.8)
Level of care of the institution where they work	
Primary care	162 (32.6)
Secondary care	215 (43.3)
Tertiary care	120 (24.1)

Data is represented as a percentage (%) or a median (range).

from the onset of symptoms to treatment (OR 5.96, 95%CI 3.95-9.00, $p < 0.001$).

Regarding physicians' plan of action, the next diagnostic step after encountering breast findings suggestive of malignancy was requesting breast imaging studies by 375 (75%) physicians in the public and 362 (73%) in the private sector (Fig. 4). As for the specialist that patients with BC suspicion were referred to, physicians in the public sector indicated a higher proportion of referrals to gynecology ($n = 193$ [39%]), whereas those in the private sector referred to surgical oncology more frequently ($n = 180$ [36%]). Once BC diagnosis was confirmed, participants made referrals to

Table 2. State of practice (n = 765)

State	No.	%
Aguascalientes	4	0.5
Baja California	7	0.9
Baja California Sur	14	1.8
Campeche	2	0.3
Chiapas	5	0.7
Chihuahua	70	9.2
Ciudad de Mexico	95	12.4
Coahuila	47	6.1
Colima	2	0.3
Durango	15	2.0
Estado de Mexico	20	2.6
Guanajuato	7	0.9
Guerrero	3	0.4
Hidalgo	5	0.5
Jalisco	53	6.9
Michoacan	10	1.3
Morelos	3	0.4
Nayarit	2	0.3
Nuevo Leon	161	21.3
Oaxaca	1	0.1
Puebla	42	5.5
Queretaro	6	0.8
Quintana Roo	2	0.3
San Luis Potosi	2	0.3
Sinaloa	61	8.0
Sonora	12	1.6
Tabasco	1	0.1
Tamaulipas	9	1.2
Tlaxcala	2	0.3
Veracruz	65	8.5
Yucatan	5	0.7
Zacatecas	33	4.3

surgical oncology (n = 199 [40%] and n = 226 [46%]) and medical oncology (n = 197 [40%] and n = 158 [32%]) in the public and private sectors, respectively (Appendix 2).

Discussion

Delay in BC care has been associated with diagnosis at more advanced stages, and therefore, decreased survival¹³. Accordingly, international agencies such as the World Health Organization have established that the interval between the onset of symptoms and treatment initiation should be less than 90 days to reduce delays in care, avoid loss to follow-up, and optimize treatment efficacy¹⁵. In Mexico, like other developing countries, it has been reported that BC patients in the public sector face delays of more than 90 days before receiving care^{4,9}. Understanding the barriers to timely BC diagnosis and treatment in our country is crucial for the implementation of national guidelines, infrastructure development, and allocation of resources to reduce health system delays, and ultimately contribute to BC downstaging. This study provides a first insight into the perception that healthcare providers have about BC care in Mexico.

These results show that only 17% of physicians in the public and 2% in the private sector perceive delays in BC care greater than 90 days. There is no significant difference when comparing oncological specialists with other physicians. However, delays are more often perceived by secondary and tertiary level care providers in the public sector compared to primary care physicians. There are no other studies focused on understanding the physicians' perspectives in Mexico, and the only available evidence relies on quantitative data on the patients' experienced intervals for BC care.

A previous study focused on the patient's delays at four public referral centers in Mexico City showed that the interval from the onset of symptoms to treatment initiation in women with BC was 4 to 14 months, with a median of 7 months⁴. The same study reported that 90% of the delays were greater than 3 months and 57% were greater than 6 months. In addition, it highlighted that the greatest delay occurred between the first consultation and diagnosis (median of 4 months). The reason why physicians in our study perceive short delays contrasts with what has been previously reported by the patients' experiences calculated using their healthcare records in this previous study. It is important to note that the objectives and the methodologies used to obtain this information in this study are different and thus our results are not directly comparable. However, based on the large proportion of late-stage diagnoses in Mexico, as well as the clinical experience in the day-to-day practice of oncologists that frequently encounter patients after long diagnostic delays, it seems that the participants are probably underestimating the delay.

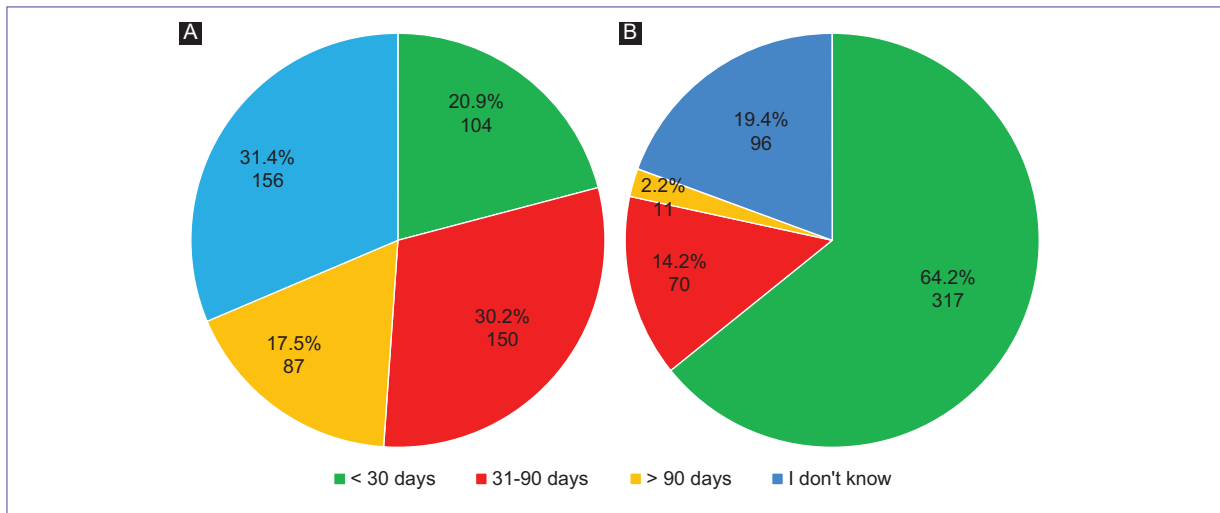


Figure 1. “What is the estimated time between symptom onset and treatment initiation for breast cancer?”. **A:** Public sector; **B:** Private sector.

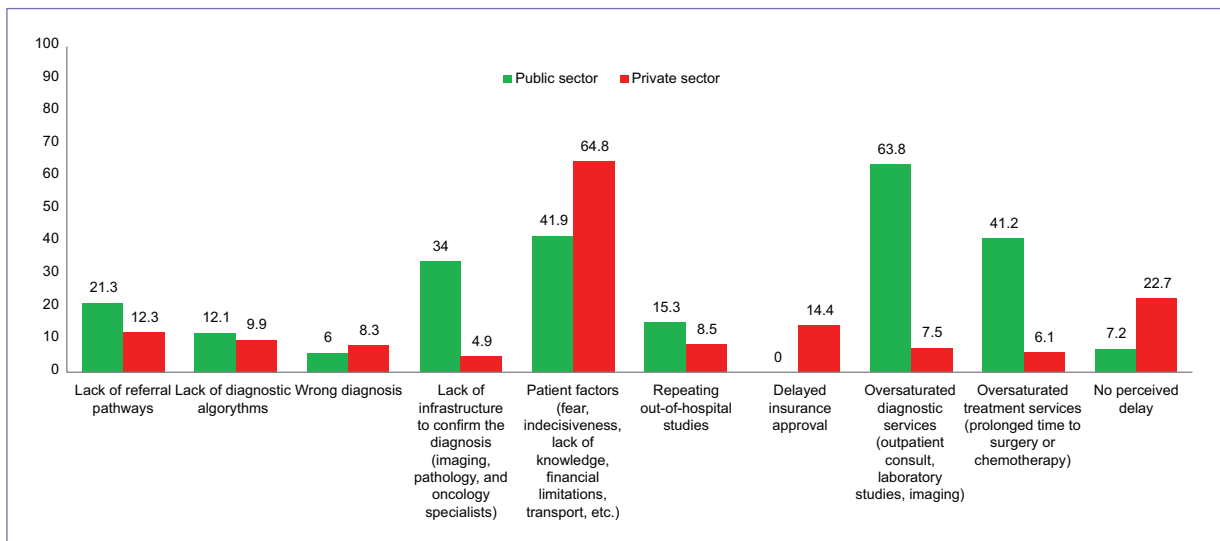


Figure 2. “What are the main reasons for delayed time to treatment initiation in your institution?”.

The important role that these physicians have as primary contacts for patients seeking care cannot be stressed enough because their initial actions or inactions can ultimately contribute to delays in BC diagnosis. These physicians have to be aware of the actual delays BC patients face and incentivized to provide adequate referrals and workup to overcome these barriers to BC care.

To reduce delays in BC care, establishing fast and accurate referral pathways has proved to be an

effective strategy. In the United Kingdom, a retrospective study reported a decrease in the average interval from symptom onset to diagnosis to 26 days after the implementation of referral guidelines for the suspicion of various types of cancer, including BC¹⁶. Similar data is available from Denmark, where, after the implementation of referral pathways for cancer patients, an average reduction of 17 days was achieved in the interval between the first office visit and cancer diagnosis¹⁷. Notably, in the present study a remarkable proportion

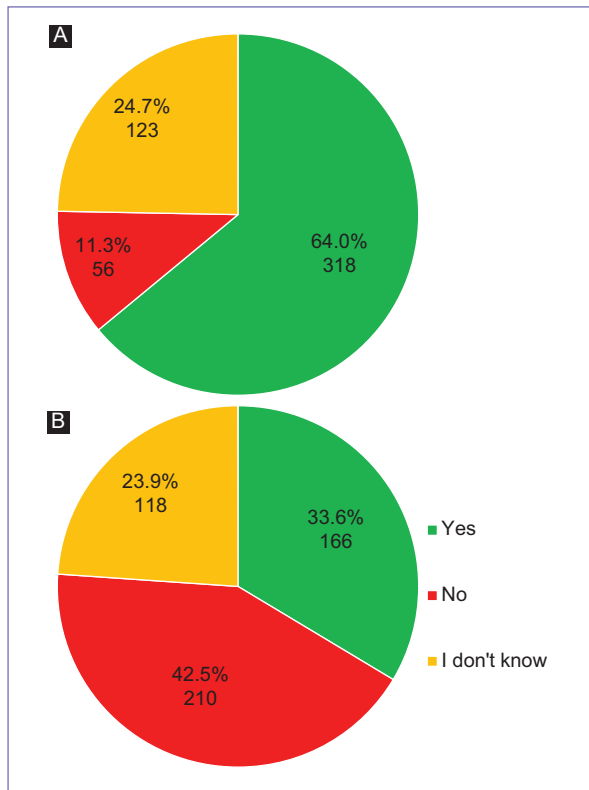


Figure 3. “Does your institution have an established referral pathway for patients with suspected or confirmed breast cancer?”. **A:** Public sector; **B:** Private sector.

of healthcare providers were unaware of the existence of referral pathways for BC care in their institutions (36% in the public and 67% private sector). This study also identified a significant association between the lack of knowledge about referral pathways and a perceived prolonged time from symptom onset to treatment initiation. Hence, this lack of awareness may be a possible contributor to delays in BC care.

The lack of knowledge about referral pathways for BC care was further supported by the fact that there was no common physician action plan for the diagnosis or referral to specialty care in case of suspected or confirmed BC, as the participants did not uniformly order the same diagnostic tests and made referrals to different specialists. Notably, a Swedish study found that the lack of clarity of referral pathways for cancer care was perceived as a major limitation to effectively implement them¹⁸. In Mexico, despite the existence of national guidelines for BC care, these are vague in relation to intervals to diagnosis and treatment, and referral pathways are not specified in the event of a suspected or confirmed

BC diagnosis^{19,20}. Having standardized clear and universally adopted referral pathways can be a key intervention to reduce delays in BC care in the country.

In this study, physicians were also questioned about the perceived causes of delays in care. Participants reported patient-related factors (fear, apathy, ignorance, financial limitations, and transportation) as a major cause of delay. Moreover, this study highlights the limitations of the public healthcare system. In accordance with previous studies in Mexico and Latin America, lack of infrastructure, insufficient human resources, and saturated health services were identified as major barriers to care^{21–23}. Identifying these barriers has allowed the development of different strategies aimed at reducing delays in care^{16,17,24–32}. Among these initiatives, we highlight the development of national guidelines, the creation of rapid reference pathways for patients with symptoms suggestive of BC, the implementation of patient navigation programs, and the adoption of telemedicine^{16,17,24–32}. Particularly in Mexico, the *Alerta Rosa* program was created as a strategy to improve patient navigation and prioritization^{27,28}. The results after 2 years of operation demonstrated a reduction in the interval to treatment initiation of 33 days. This achievement led to the recognition of *Alerta Rosa* by the World Health Organization as an effective intervention to enhance early BC diagnosis. This highlights the need to implement, assess and universally adopt strategies that have proved to be effective at a national level.

The results of this study do not represent the national perception uniformly, several limitations should be considered. First, the nature of the questionnaire limits an in-depth analysis of common clinical perceptions and practices. Convenience sampling was used to gather the data and the survey was distributed through social media platforms over a span of a week. Also, digital platform literacy is another limitation of our study distribution method potentially excluding older participants and less digitally inclined physicians. Furthermore, it is not possible to guarantee that all the participants were healthcare providers, even though the survey was exclusively aimed at this population. This study is prone to other types of bias due to the sampling method employed such as self-selection bias, and response and nonresponse biases. Finally, although the survey was promoted throughout Mexico, the results cannot be generalized to the entire country. Despite these limitations, this work has some important strengths. This is the first study in Mexico that

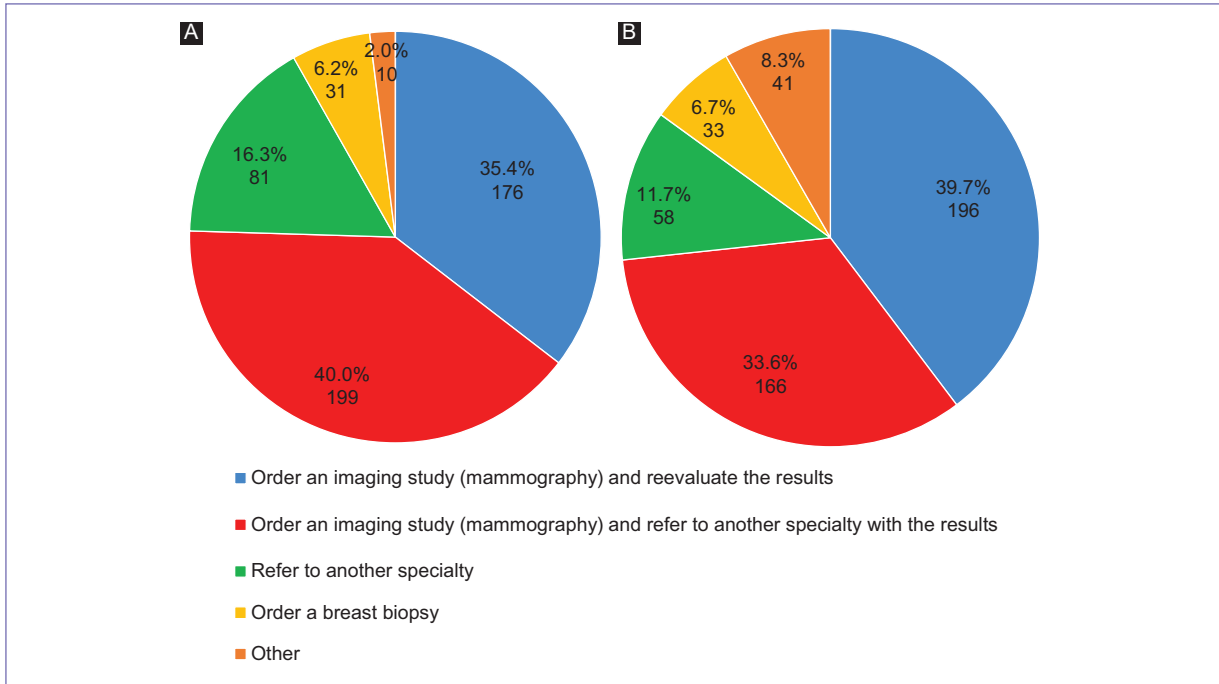


Figure 4. “What do you do after evaluating a patient with physical findings suggestive of breast cancer?”. **A:** Public sector; **B:** Private sector.

evaluates the perception of healthcare providers on this topic. It also highlights the need for a widely adopted referral pathway for BC diagnosis and treatment in Mexico.

Conclusion

In conclusion, the physicians interviewed in this study do not follow a common referral pathway for BC diagnosis or specialty care. This information provides a broader understanding of the needs that must be addressed for the development of new regulations for BC care in the country. Some of the strategies that could reduce delays in BC care and promote the use of standardized referral pathways are:

- Sensitize medical professionals about the actual delays patients face.
- Infrastructure development.
- Adequate allocation of resources.
- Prioritizing the care of symptomatic patients.
- Improving patient navigation.
- Establishing effective and specific referral pathways.
- Implementing measurement, monitoring and feedback systems.
- Promoting universal adoption among all healthcare providers.

The development and implementation of national strategies aimed at strengthening the healthcare system and decreasing delays in BC care must become a priority to guarantee timely diagnosis and quality care for all BC patients in Mexico.

Funding

This research has not received any specific grants from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Supplementary data

Supplementary data are available at DOI: 10.24875/j.gamo.230001071. These data are provided by the corresponding author and published online for the benefit of the reader. The contents of supplementary data are the sole responsibility of the authors.

References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
- International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Available at: <http://bit.ly/3bsvutw> (Accessed 10/05/2022)
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Defunciones generales por residencia habitual del fallecido y causa de la defunción (LISTA 1, CIE-10) según mes de ocurrencia. Available at: <https://www.inegi.org.mx/sistemas/olap/registros/vitales/mortalidad/tabulados/def04.asp?t=13&c=11816> (Accessed 10/05/2022)
- Unger-Saldaña K, Miranda A, Zarco-Espinosa G, Mainero-Ratchelous F, Bargallo-Rocha E, Lázaro-Leon J. Health system delay and its effect on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. *Cancer.* 2015;121(13):2198-2206.
- Villarreal-Garza C, Lopez-Martinez EA, Felipe Muñoz-Lozano J, Unger-Saldaña K. Locally advanced breast cancer in young women in Latin America. Published online 2019.
- Duggan C, Dvaladze A, Rositch AF, et al. The Breast Health Global Initiative 2018 Global Summit on Improving Breast Healthcare Through Resource Stratified Phased Implementation: Methods and overview. *Cancer.* 2020;126(S10):2339-2352.
- Yip C-H. Challenges in the early detection of breast cancer in resource-poor settings. *Breast Cancer Manag.* 2016;5(4):161-169.
- Unger-Saldaña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):465.
- Unger-Saldaña K, Cedano Guadamos M, Burga Vega AM, Anderson BO, Romanoff A. Delays to diagnosis and barriers to care for breast cancer in Mexico and Peru: a cross sectional study. *Lancet Glob Heal.* 2020;8:S16.
- Unger Saldaña K, Ventosa-Santaulària D, Miranda A, Verdusco-Bustos G. Barriers and Explanatory Mechanisms of Delays in the Patient and Diagnosis Intervals of Care for Breast Cancer in Mexico. *Oncologist.* 2018;23(4):440-453.
- Duarte C, Salazar A, Strasser-Weippl K, et al. Breast cancer in Colombia: a growing challenge for the healthcare system. 2021;186:15-24.
- Romeiro Lopes TC, Gravena AAF, Demitto M de O, et al. Delay in Diagnosis and Treatment of Breast Cancer among Women Attending a Reference Service in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(11):3017-3023.
- Richardson LC, Royalty J, Howe W, Helsel W, Kammerer W, Benard VB. Timeliness of breast cancer diagnosis and initiation of treatment in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1996-2005. *Am J Public Health.* 2010;100:1769-1776.
- Molinié F, Leux C, Delafosse P, et al. Waiting time disparities in breast cancer diagnosis and treatment: A population-based study in France. *The Breast.* 2013;22(5):810-816.
- Organization WH. *Guide to Cancer Early Diagnosis.* World Health Organization <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254500>
- Neal RD, Din NU, Hamilton W, et al. Comparison of cancer diagnostic intervals before and after implementation of NICE guidelines: analysis of data from the UK General Practice Research Database. *Br J Cancer.* 2014;110(3):584-592.
- Jensen H, Tørring ML, Olesen F, Overgaard J, Fenger-Grøn M, Vedsted P. Diagnostic intervals before and after implementation of cancer patient pathways – a GP survey and registry based comparison of three cohorts of cancer patients. *BMC Cancer.* 2015;15(1):308.
- Wells MB, Delilovic S, Gunnarsson M, Dervish J, Knorrning M, Hasson H. Primary care physicians' views of standardised care pathways in cancer care: A Swedish qualitative study on implementation experiences. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2021;30(4).
- Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011. Diario Oficial de la Federación 09 de junio de 2011.
- Prevención tamizaje y referencia oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México: CENETEC; 2017 [consultado 30 de julio 2022]. Disponible en <http://ceneh/cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=49>.
- Pinto JA, Pinillos L, Villarreal-Garza C, et al. Barriers in Latin America for the management of locally advanced breast cancer. *Ecancermedical-science.* 2019;13.
- Rivera-Franco MM, Leon-Rodriguez E. Delays in Breast Cancer Detection and Treatment in Developing Countries. *Breast Cancer Basic Clin Res.* 2018;12:117822341775267.
- Mohar A, Bargalló E, Ramírez MT, Lara F, Beltrán-Ortega A. [Available resources for the treatment of breast cancer in Mexico]. *Salud Publica Mex.* 2009;51 Suppl 2:s263-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19967282>
- Martínez MT, Montón-Bueno J, Simon S, et al. Ten-year assessment of a cancer fast-track programme to connect primary care with oncology: reducing time from initial symptoms to diagnosis and treatment initiation. *ESMO Open.* 2021;6(3):100148.
- Sittenfeld SMC, Greenberg Z, Al-Hilli Z, et al. Reducing time to treatment and patient costs with breast cancer: the impact of patient visits. *Breast J.* 2021;27(3):237-241.
- Sardi A, Orozco-Urdaneta M, Velez-Mejia C, et al. Overcoming barriers in the implementation of programs for breast and cervical cancers in Cali, Colombia: A pilot model. *J Glob Oncol* 2019; 2019: 1–9.
- Mireles-Aguilar T, Tamez-Salazar J, Muñoz-Lozano JF, et al. Alerta Rosa: Novel Alert and Navigation Breast Cancer Program in Nuevo Leon, Mexico, for Reducing Health System Interval Delays. *Oncologist.* 2018;23(12):1461-1466.
- Tamez Salazar J, Mireles Aguilar T, Garza Ramos C, et al. Prioritization of Patients with Abnormal Breast Findings in the Alerta Rosa Navigation Program to Reduce Diagnostic Delays. *Oncologist* 2020; 25: 1047–54.
- Chavarrí Guerra Y, Soto Perez de Celis E, Ramos López W, et al. Patient Navigation to Enhance Access to Care for Underserved Patients with a Suspicion or Diagnosis of Cancer. *Oncologist* 2019; 24: 1195–20
- Tómatelo a pecho. Seminario Virtual: Atención de pacientes con cáncer durante la COVID-19 en México. 2021. Available at: <http://tomateloapecho.org.mx/>.
- Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(3):487-497.
- Vidaurre T, Vázquez J, Valencia F, et al. Implementation of a Telechemotherapy Module in the Peruvian Jungle with Adequate Quality of Life: Breaking the Access Gaps to Health with Teleoncology. *J Cancer Ther* 2019; 10: 677–91.

Compuestos orgánicos volátiles exhalados: ¿eficaces para detectar cáncer de mama?

Aneliz Alamilla-Valenzuela¹, Jhonnatan S. Erazo-Lema², Belem S. Hernández-Hernández³, Brayant de J. Vega-Escalante⁴, Verónica V. Sarabia-Aguayo⁵, Emma L. Aguirre-Cervantes⁴, Esther I. Sampablo-Flores⁶, Natalie H. Torres-Meza⁷ y Mauricio Salcedo^{8*}

¹Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, IPN, Ciudad de México, México; ²Facultad de Medicina, Corporación Universitaria Empresarial Alexander von Humboldt, Armenia, Quindío, Colombia; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Edo. de México, México; ⁴Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Los Mochis, Sin., México; ⁵Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nayarit, Nay., México; ⁶Facultad de Medicina, Universidad de Monterrey, Monterrey, N.L., México; ⁷Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, Ver., México; ⁸Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El cáncer de mama (CaMa) es el tipo de cáncer con una alta tasa de mortalidad y su diagnóstico oportuno, permitiría una mayor probabilidad de sobrevivencia. Actualmente hay diversos procedimientos para su detección, sin embargo, una posible alternativa no invasiva mediante la detección de compuestos orgánicos volátiles (COV) en el aliento (exhalómica) de las pacientes se está explorando. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática (hasta junio de 2022) de publicaciones sobre la detección mediante cromatografía de gases de COV en el aliento de mujeres con mama sana, con lesiones benignas o invasoras y en líneas celulares, para buscar potenciales oncometabolitos. **Resultados:** Existe una gran heterogeneidad de COV (principalmente alcanos) en las pacientes analizadas, además de diferencias entre las distintas poblaciones. **Discusión:** Aun cuando hay detección de COV exhalados, es necesario un mayor número de estudios. De manera interesante, un grupo de COV son compartidos con otros tipos de cáncer. **Conclusiones:** Al momento, no se conoce el perfil de COV exhalados asociados con certeza al paciente de CaMa.

Palabras clave: Cromatografía de gases. Exhalación. Cáncer de mama. Compuestos orgánicos volátiles.

Exhaled volatile organic compounds: effective in detecting breast cancer?

Abstract

Background: Breast cancer (BrCa) present a highest mortality rate, and its early diagnosis could improve the survival of the patient. At present, there are leading tests used for BrCa detection, but a novel alternative, non-invasive test, such as breath analysis (exhalomic) of volatile organic compounds (VOC) are being taken into consideration. **Methods:** A systematic review (until June 2022) about VOC detection from breath by using gas chromatography was performed. The goal was to identify probable oncometabolites in the gas sample from healthy breast tissue women, benign or malignant lesions, and including cultured cell lines. **Results:** There are a complex heterogeneity of exhaled VOC mainly alkanes in the analyzed samples, and between the different populations. **Discussion:** Even when exhaled VOC are detected, some more works should be performed to have conclusions. Interestingly some VOC are shared with other cancer types. **Conclusions:** Nowadays, there is no specific BrCa VOC-profile associated for BrCa or benign lesions diagnosis.

Keywords: Gas chromatography. Exhalation. Breast cancer. Volatile organic compounds.

*Correspondencia:

Mauricio Salcedo
E-mail: masava89@gmail.com

Fecha de recepción: 25-07-2022
Fecha de aceptación: 14-12-2022
DOI: 10.24875/j.gamo.22000099

Disponible en internet: 01-02-2023
Gac Mex Oncol. 2023;22(3):122-129
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los datos epidemiológicos muestran que el cáncer de mama (CaMa) es el tipo de cáncer más frecuente con un alto porcentaje de muertes¹, y su alta incidencia podría ser explicada, en parte, por los diagnósticos oportunos². Este cáncer causa más años de vida ajustados por discapacidad perdidos en mujeres que cualquier otro cáncer. La carga de enfermedad que representa este es desproporcionadamente mayor en los países en desarrollo, donde la mayoría de las muertes ocurren prematuramente, en mujeres menores de 70 años².

Además, tal como sucede para otros tipos de cáncer como el cervicouterino, existen diversas barreras sociales y tecnológicas que hacen de la detección oportuna un problema de salud pública³. En México, el CaMa representa gastos importantes para el sistema de salud, convirtiéndolo en un problema sanitario de suma vigilancia para su prevención, así como diagnóstico y tratamiento oportuno.

Con la aplicación de programas de detección temprana y protocolos de tratamiento estandarizados se ha logrado disminuir su mortalidad en países desarrollados. Sin embargo esto es un enorme reto para países con recursos limitados. En la actualidad se cuenta con diversas pruebas diagnósticas invasivas y no invasivas con valores de sensibilidad y especificidad variables con características propias (Tabla 1)⁴⁻⁶. Entre estas, la mastografía es la prueba más utilizada para el tamizaje del CaMa, no obstante, presenta debilidades, no se puede detectar en uno de cada cinco casos y diagnóstica falsos positivos en un 1-10% de los casos, generando incertidumbre en estas pacientes⁷.

Buscando alternativas a los actuales métodos diagnósticos, la comunidad científica está buscando opciones que podrían apoyar a los métodos actuales, entre ellas las *ómicas*. De estas, la metabolómica detecta moléculas o compuestos metabólicos en un biofluido ideal (sangre, orina, aire, sudor) mediante narices biológicas y electrónicas. Es así como diversos grupos deciden buscar esos compuestos metabólicos llamados también compuestos orgánicos volátiles (COV) en la exhalación (exhalómica). El análisis del aliento es reconocido como una técnica de gran confianza para el diagnóstico de diversas enfermedades como la hilitosis, asma o en procesos metabólicos. Su implementación en cáncer no es la excepción, y su objetivo es encontrar un método diagnóstico más sencillo y certero al alcance de toda la población⁸. Es así que en la presente revisión se realizó la búsqueda de los COV

propuestos como potenciales marcadores para el CaMa. ¿Qué pasaría si mediante un simple soplido se pudieran obtener datos que indiquen la presencia de una enfermedad como el CaMa? ¿Ayudaría a su detección más temprana y con mayor accesibilidad?

Materiales y métodos

Fuentes de información, criterios de elegibilidad de inclusión y selección de estudio

En la presente revisión se realizó una búsqueda sistemática independiente en las bases de datos de PubMed, Nature Portfolio y Science Direct. Las palabras clave utilizadas fueron: "Volatile organic compounds" o "Breast cancer" o "Gas chromatography" o "Breath" o "Exhalation" o "Cell lines" o "In vitro" o "Breast tumor" o "Biomarkers" o "VOC". Se utilizaron los filtros de "Research articles" en tipos de artículos y "Medicine and Dentistry" en áreas temáticas, ser indizados y JCR, y en idioma inglés.

En dicha búsqueda, realizada el 28 de junio del 2022, se encontraron un total de 174 artículos; de los cuales 112 se obtuvieron de PubMed, 27 de Nature Portfolio y 35 de Science Direct; 64 de estos eran artículos repetidos. En este primer filtro se eliminaron artículos no JCR, con empleo de tecnologías distintas a cromatografía de gases, revisiones sistemáticas, o no escritos en inglés. Después de descartar dichos artículos, se analizaron 17, de los cuales se obtuvo la información descrita en el presente artículo (Fig. 1).

Resultados

Los COV de mujeres con mama sana

Tras una compleja búsqueda, se revisaron un total de cinco artículos, cuatro corresponden a estudios de casos y controles y otro a uno de tipo de cohorte prospectivo. La mayoría de estos fueron realizados en China y solo uno se realizó en Alemania. Lo importante fue que se establecieron criterios de inclusión similares, los cuales coincidían en ser mujeres mayores edad y hasta los 75-80 años, sin antecedentes familiares o personales de CaMa. Como criterios de exclusión coincidían en que no se presentaran patologías crónicas, pulmonares, infecciones previas en las últimas semanas, que hubieran sido sometidas a quimioterapias y/o radioterapias, y sin antecedentes oncológicos. Todos los casos se analizaron mediante cromatografía de

Tabla 1. Estudios diagnósticos actuales de cáncer de mama (CaMa)

Características estudios	No invasivos			Invasivos		
	Ultrasonido	Mastografía	Tomografía computarizada	Tomografía por emisión de positrones	Resonancia magnética con contraste	Biopsia por aspiración con aguja fina
Sensibilidad	83%	67.8%	91%	61%	94.4%	87.5%
Especificidad	34%	75%	93%	80%	26.4%	100%
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> – Bajo costo – Ausencia de radiación ionizante – Discrimina estructuras sólidas de las quísticas – Evalúa el flujo sanguíneo en mama – Puede identificar otras alteraciones en el tejido como abscesos – Útil en pacientes embarazadas 	<ul style="list-style-type: none"> – Actualmente el método más efectivo para detección oportuna del CaMa 	<ul style="list-style-type: none"> – No se requiere de un hospital de tercer nivel para su acceso – No requiere de material radioactivo (contraste) 	<ul style="list-style-type: none"> – Útil para detección de metástasis o respuesta al tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> – Útiles para diferenciar lesiones benignas de malignas – Detecta tumores pequeños en mamas densas – Útil para la estadificación preoperatoria y seguimiento en respuesta a la quimioterapia – Detecta recidivas – Cribado para mujeres de alto riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> – Segura, rápida – Permite un diagnóstico definitivo en pacientes no operables – Costo– beneficio – Para pacientes ingresados y ambulatorios – Alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> – Falta de reproducibilidad – Hallazgos incidentales – Alta tasa de falsos positivos – Alta dependencia del operador 	<ul style="list-style-type: none"> – Altas tasas de falsos negativos y positivos – A menudo se necesita de más de una mastografía 	<ul style="list-style-type: none"> – Baja sensibilidad – Riesgo por radiación – Alto costo – Requiere personal capacitado 	<ul style="list-style-type: none"> – Riesgos por la utilización de marcadores radioactivos – Alto costo – Requiere personal capacitado – Puede tener limitaciones en personas que padecen insuficiencia renal o hepática 	<ul style="list-style-type: none"> – Efectos secundarios – Contraindicado en embarazadas y lactancia – Los pacientes con disminución de la tasa de filtrado glomerular no deben recibir agentes de contraste basados en gadolinio 	<ul style="list-style-type: none"> – En algunos casos el material obtenido es insuficiente o inadecuado para realizar un diagnóstico – Resultados falsos negativos

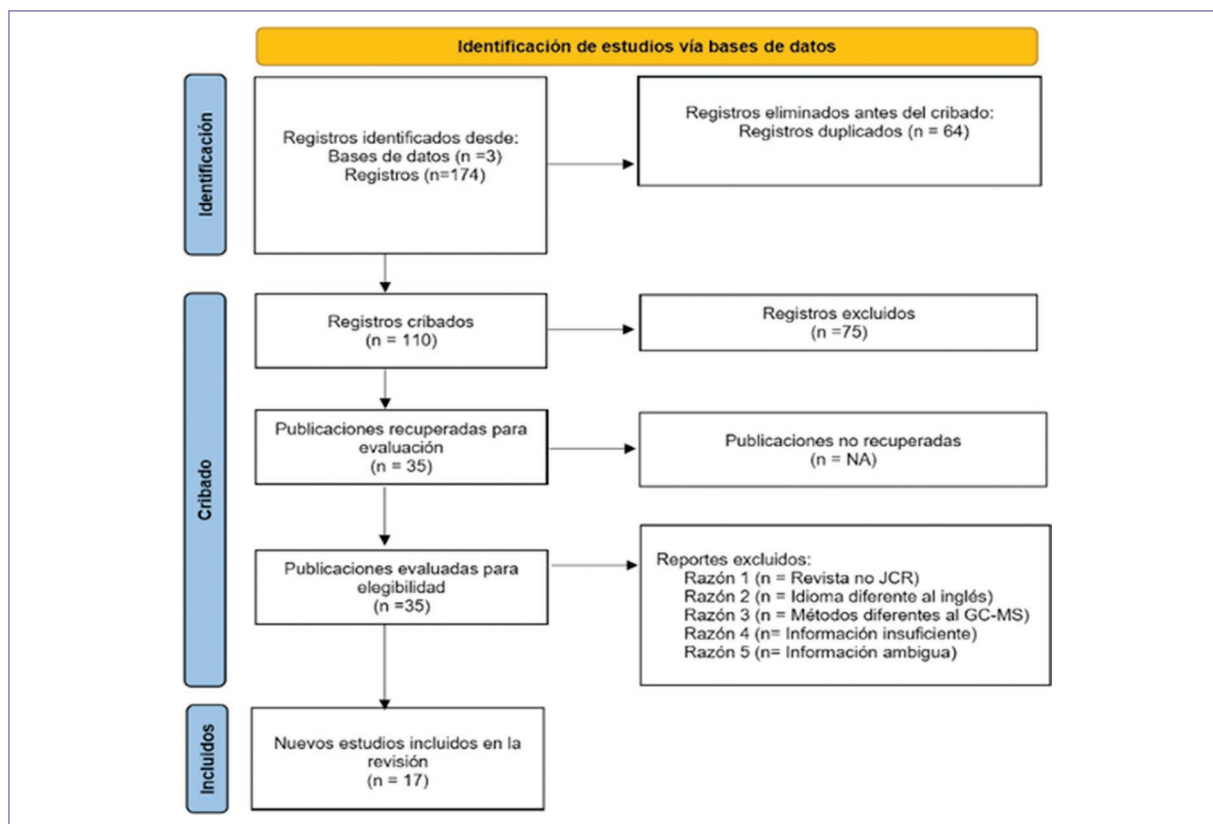


Figura 1. Flujograma de selección de reportes analizados para la identificación de compuestos orgánicos volátiles exhalados mediante cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas.

gases y espectrometría de masas (CG/MS; estándar de oro). En tres de ellos las participantes estuvieron en ayuno de 8 h para evitar contaminantes alimentarios que influyeran en los resultados de las pruebas, en otro solo se reporta un descanso de 10 minutos previo al estudio y en otro no se especifican los requisitos previos a la toma de la muestra.

Así, participaron un total de 187 mujeres sanas; de estas a 133 se les realizaron mastografías y/o ultrasonidos para descartar la presencia de lesiones en las mamas y su historial médico o clínico en donde se descartaron patologías. Los COV encontrados en dichos artículos se muestran en la [tabla 2](#).

Los COV en mujeres con lesiones benignas de las mamas

Los estudios respecto a los COV exhalados en mujeres con lesiones benignas de las mamas es también escaso. En dos artículos reportaron la detección más de 500 COV mediante CG/MS o utilizando *nanoarrays* inteligentes de reacción cruzada en 276 pacientes

(rango de 21 a 80 años) provenientes de China, Israel, Reino Unido y EE.UU. en donde se compararon con los compuestos encontrados en mujeres con mamas sanas⁹. Se evaluaron 21 pacientes con fibroadenoma, utilizando a este grupo como el de lesiones benignas. Se identificó el aumento en un solo compuesto comparado con mujeres con CaMa. De esta manera, se encontraron cinco compuestos diferentes en las mujeres con lesiones benignas¹⁰. Si bien hay COV detectados, no se podría definir un patrón característico. La [tabla 2](#) muestra los COV exhalados más representativos para las mujeres con lesiones benignas de la mama.

Los COV de mujeres con lesiones invasoras de la mama

Se revisaron seis estudios, cinco de ellos fueron estudios experimentales^{11,14} y uno fue un ensayo sobre la especificidad y sensibilidad de un microchip para detectar COV en pacientes con CaMa¹⁵. Dentro de estos estudios encontramos metodologías y criterios distintos, a algunos se les pidió ayuno previo a la toma de

Tabla 2. Compuestos orgánicos volátiles (COV) detectados en exhalación de mujeres

COV de mujeres sanas	Grupo químico
Ácido metacrílico	Ácidos carboxílicos
Cariofileno	Aromáticos
Acetato de butilo	Éster
alfa-alfa-dimetil, 5-metil-3-hexanol	Alcohol
Carbonato de etileno	Alqueno
COV de mujeres con lesión benigna	Grupo químico
Etanol	Alcohol
Heptanol	Alcohol
Ácido-2-propenoico	Ácido carboxílico
6-metil, 5-hepten-2-ona	Cetona
Ciclopentanona	Cetona
COV en mujeres con lesiones invasoras	Grupo químico
Heptanal	Aldehído. Se presentó con un 93.8% de sensibilidad y un 84.6% de especificidad. Previamente reportado en cáncer
Miristato de isopropilo	Alcano. Reportado en cáncer
2,3-dihidro-1-fenil-4 (1H) Quinazolinona	Acetona. Análogo de actividad antitumor
Acetofenona	Acetona. Análogo de actividad contra células de adenocarcinoma humano
COV en líneas celulares	Grupo químico
Etanol	Alcohol
Etanoato de etilo	Éster
N-propanol	Alcohol
2-etil-hexanol	Alcohol
Ácido decanoico	Ácido graso saturado

muestra y en otros no. Para los criterios de inclusión se encontraron variaciones en cada estudio, sin embargo, para los criterios de exclusión, la mayoría coincidió en que se buscaba que las pacientes no tuvieran ninguna patología pulmonar o antecedente de tabaquismo o alcoholismo. Los resultados de los COV exhalados en pacientes con CaMa se presentan en la [tabla 2](#), todos los casos fueron previamente diagnosticados por mamografía y biopsia.

Evidencia *in vitro* de que las líneas celulares «exhalan» COV

De los análisis de COV provenientes de líneas celulares, se identificaron cinco estudios basados en la experimentación *in vitro* de líneas celulares y biopsia de tejido mamario maligno. En cuatro estudios se

empleó la línea celular MCF-7¹⁶⁻¹⁹, en dos estudios utilizaron las células MDA-MB-231¹⁷⁻¹⁹ y en un estudio utilizaron biopsias de tejido mamario maligno²⁰. Como resultado, se obtuvieron 72 COV agrupados en su mayoría en alcoholes, cetonas, alcanos y aldehídos ([Fig. 1](#)).

Discusión

En el presente estudio se investigó lo referente a la obtención e identificación de COV en la exhalación de mujeres afectadas por lesiones benignas o invasivas de la mama y que pudieran ser útiles como posible prueba alterna a la detección de este tipo de neoplasias mediante GC/MS como tecnología principal.

Las evidencias indican que en el exhalado están presentes los COV, la duda es si los COV detectados

(endoexposoma) realmente forman parte de las distintas estirpes histológicas de la mama sana o son generados por las condiciones de estudio o alguna otra razón desconocida (del pulmón, estómago, etc.). Entre lo más reportado en mujeres sanas está el etanol y el octano²¹, también encontrados en pacientes con cáncer de pulmón. Semejantes resultados en el cáncer no resultan «descabellados», ya que las células transformadas producen cambios o alteraciones de las vías metabólicas, generando cambios en la tasa de producción de COV en comparación con las personas sanas^{22,23}. Recientemente se demostró la ausencia de nonanal por exhalación en personas sanas en comparación con los que presentaban cáncer de pulmón²⁴; resultados contradictorios y muy parecidos a lo encontrado en CaMa. Además, en personas infectadas con rinovirus se detectaron niveles elevados de decano²⁵, similar a lo encontrado en mujeres con mama sana. Estos y otros datos muestran la gran variabilidad de COV exhalados sin llegar al consenso de cuáles son los COV de mujeres sin lesión o «sanas». No se descarta que estos COV no solo pueden ser modificados por procesos patológicos como el cáncer, sino que pueden ser influenciados por el sexo, raza, infecciones virales, medicamentos, comorbilidades y condiciones de la toma de muestras, entre otros. Por lo que es necesario encontrar compuestos específicos que permitan la identificación de mujeres con mama sana, así como en la población en general; todo un reto independientemente de las condiciones y ambientes donde se encuentren.

En los últimos años, varios estudios han confirmado que ciertos COV están presentes en concentraciones altas en las exhalaciones de pacientes con trastornos mamarios y se ha analizado el origen de estos compuestos. Hasta este momento las investigaciones no son concluyentes. Esto puede ser por los diversos criterios de inclusión de los casos y controles, y diferencias intrínsecas de la metodología. En este contexto, se identifican diversos COV en cada investigación, por ejemplo, más de 500 en pacientes de 21-80 años de China, EE.UU., Reino Unido e Israel, sin mencionar cuáles fueron los de mayor importancia y relevantes, ya que no hay información suficiente^{26,27}, entre estos el etanol o la ciclopentanona encontrada en infecciones orales como la gingivitis y periodontitis²⁸.

La presencia de COV en la exhalación de pacientes diagnosticados con CaMa se ha comprobado en diferentes estudios; no obstante, su baja significancia estadística para este tipo de cáncer no significa que sean marcadores. En general, los COV reportados encontrados en el

aliento de mujeres afectadas con CaMa son compuestos que se originan como consecuencia del estrés oxidativo en los tejidos incluyendo el mamario, entre estos el heptanal y el pentanol^{14,15}, sin embargo en estos son detectados por técnicas distintas. En el primero¹⁴ se ocupó el *Breathing bags* ultralimpias, un dispositivo nuevo que garantiza el aislamiento de los compuestos, el otro mediante el dispositivo de recolección *Breathlink*. Nuevamente resalta la falta de réplica en los resultados quizá también dependiendo del enfoque del estudio¹¹⁻¹³. Lo que sí queda claro es que no solo en CaMa sino para otros tipos de cáncer, las clases químicas de los COV exhalados más frecuentes son del tipo alcanos, seguidos por aldehídos y alquenos^{29,30}, en general con variaciones claras de concentración.

Los COV identificados entre los diversos estudios realizados *in vivo* e *in vitro* que fueron analizados en esta revisión sistemática podrían dar indicio de nuevos marcadores. Como se observa, los COV detectados presentan baja especificidad entre diversos tipos de cáncer. Sin embargo, la volatilómica aplicada en líneas celulares de tejido mamario maligno abre el paso a la comprensión del origen de estos compuestos volátiles. En los diferentes estudios se ha reconocido que las células transformadas inducen una reprogramación metabólica en la búsqueda y generación de energía que derivan de la glucólisis aeróbica y la oxidación de ácidos grasos de cadena media y larga, lo cual implica que se aleje de la vía de la fosforilación oxidativa mitocondrial o efecto Warburg³¹. Esto se explica mediante la exposición a microambientes con estrés oxidativo¹⁸.

Limitantes de reproductibilidad

Entre los aparatos para la recolección de muestras se encontraron las narices electrónicas, sistema electrónico con capacidad analítica cuya finalidad es detectar los COV que forman parte de una muestra olorosa³². Los modelos utilizados fueron diversos para esta tarea, por lo que dentro de cada estudio hay variables que generan una amplia variedad de resultados. Para una adecuada reproducibilidad de resultados, sería necesario establecer un mismo dispositivo calificado para la detección de estos compuestos.

Otro punto importante a considerar es que los COV emitidos por los individuos varían entre persona y persona, debido a variables incontrolables, como la edad, dieta, género, estilo de vida y el ambiente que los rodea, entre otros, por lo que estas variables deben influir en las concentraciones de dichos compuestos en una

muestra, y dar como resultado falsos positivos o falsos negativos.

Así mismo, las herramientas de interpretación de datos son costosas y en algunos casos, complejas de utilizar, necesitando personal capacitado para manejar este tipo de dispositivos e interpretar los datos de manera correcta.

Conclusión

La gran heterogeneidad de los COV obtenidos por exhalación entre los diferentes grupos de pacientes estudiados resulta poco concluyente para definir por ahora un perfil de moléculas orgánicas o firma volátilómica que se asocien al CaMa o sus lesiones precursoras. La diversidad de grupos poblacionales, su *modus vivendi* y el entorno físico podría explicar en parte la dificultad para obtener dicho perfil metabólico. El presente trabajo está sentando las bases para futuras iniciativas que promuevan pruebas alternativas y no invasivas que apoyen a un diagnóstico oportuno y potencialmente pruebas del tipo preventivo.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo brindado por el Programa de Investigación de verano DELFIN 2022 a las facultades de medicina de las universidades de cada uno de los participantes; así como a nuestro mentor, el Dr. Mauricio Salcedo, el cual nos brindó apoyo, conocimiento y atención, sin los cuales no hubiéramos podido realizar este trabajo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Fahad Ullah M. Breast cancer: Current perspectives on the disease status. En: Crusio WE, Dong H, Radeke HH, Rezaei N, Steinlein O, Xiao J, editores. *Advances in experimental medicine and biology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. pp. 51-64.
2. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018;233(7):5200-13.
3. Yedjou Clement G. Health and racial disparity in breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1152:31-49.
4. Carbajal-Irigoyen J, Ayala-González F, Cuevas-Gutiérrez JE. Análisis de biopsias de mama, por aspiración con aguja fina, guiadas por imagen. *An Radiol Mex*. 2017;16(4):312-9.
5. Moreno DU, Estupiñán DC, Arabí YM, Mesa NG, Quesada JAM, Suárez JCU. Resonancia magnética funcional por difusión en el diagnóstico del cáncer de mama. *Invest Medicoquir*. 2018;10(1):135-51.
6. Rodríguez-Esquivel M, Mendoza-Rodríguez MG, Hernández-Quijano T, Aprea-García T, López-Romero R, Hernández-Santiago R, et al. La innovación sensorial para detección no invasiva del cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020 Abr 27;58(Supl 1):S104-S115.
7. American Cancer Society. Limitaciones de los mamogramas [Internet]. American Cancer Society, Cancer.org [citado el 28 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/mamogramas/limitaciones-de-los-mamogramas.html>
8. Technion Research and Development Foundation. Volatile organic compounds as diagnostic markers for various types of cancer [Internet]. EE.UU.: Justia, Patents; 2011. Disponible en: <https://patents.justia.com/patent/9551712>
9. Wang C, Sun B, Guo L, Wang X, Ke C, Liu S, et al. Volatile organic metabolites identify patients with breast cancer, cyclomastopathy, and mammary gland fibroma. *Sci Rep*. 2014;4(1):5383.
10. Barash O, Zhang W, Halpern JM, Hua Q-L, Pan Y-Y, Kayal H, et al. Differentiation between genetic mutations of breast cancer by breath volatolomics. *Oncotarget*. 2015;6(42):44864-76.
11. Phillips M, Cataneo RN, Ditkoff BA, Fisher P, Greenberg J, Gunawardena R, et al. Prediction of breast cancer using volatile biomarkers in the breath. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;99:19-21.
12. Stolarek RA, Potargowicz E, S klewska E, Jakubik J, Lewandowski M, Jezierski A, et al. Increased H2O2 level in exhaled breath condensate in primary breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136: 923-30.
13. Patterson SG, Bayer CW, Hendry RJ, Sellers N, Lee KS, Vidakovic B, et al. Breath analysis by mass spectrometry: a new tool for breast cancer detection? *Am Surg*. 2011;77(6):747-51.
14. Phillips M, Beatty JD, Cataneo RN, Huston J, Kaplan PD, Lalisang RI, et al. Rapid point-of-care breath test for biomarkers of breast cancer and abnormal mammograms. *PLoS One*. 2014;9(3):e90226.
15. Xu Y, Lee H, Hu Y, Huang J, Kim S, Yun M. Detection and identification of breast cancer volatile organic compounds biomarkers using highly-sensitive single nanowire array on a chip. *J Biomed Nanotechnol*. 2013; 9(7):1164-72.
16. Liu Y, Li W, Duan Y. Effect of H2O2 induced oxidative stress (OS) on volatile organic compounds (VOCs) and intracellular metabolism in MCF-7 breast cancer cells. *J Breath Res*. 2019;13(3):036005.
17. Silva CL, Perestrelo R, Silva P, Tomás H, Câmara JS. Volatile metabolic signature of human breast cancer cell lines. *Sci Rep*. 2017; 7(1):43969.
18. Tanaka M, Hsuan C, Oeki M, Shen W, Goda A, Tahara Y, et al. Identification of characteristic compounds of moderate volatility in breast cancer cell lines. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235442.
19. Taware R, Taunk K, Kumar TV, Pereira JAM, Câmara JS, Nagarajaram HA, et al. Extracellular volatolomic alterations induced by hypoxia in breast cancer cells. *Metabolomics*. 2020;16(2):21.
20. Venkatraman P, Sureka CS. An in-vitro study for early detection and to distinguish breast and lung malignancies using the Pcb technology based nanodosimeter. *Sci Rep*. 2019;9:380.
21. Filipiak W, Filipiak A, Sponring A, Schmid T, Zelge, B, Ager C, et al. Comparative analyses of volatile organic compounds (VOCs) from patients, tumors and transformed cell lines for the validation of lung cancer-derived breath markers. *J Breath Res*. 2014;8(2):027111.

22. Altomare DF, Picciariello A, Rotelli MT, De Fazio M, Aresta A, Zambonin CG, et al. Chemical signature of colorectal cancer: case-control study for profiling the breath print. *BJS Open*. 2020;4(6):1189-99.
23. Di Gilio A, Catino A, Lombardi A, Palmisani J, Facchini L, Mongelli T, et al. Breath analysis for early detection of malignant pleural mesothelioma: Volatile Organic Compounds (VOCs) determination and possible biochemical pathways. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1262.
24. Koureas M, Kirgou P, Amoutzias G, Hadjichristodoulou C, Gourgoulianis K, Tsakalof A. Target analysis of volatile organic compounds in exhaled breath for lung cancer discrimination from other pulmonary diseases and healthy persons. *Metabolites*. 2020;10(8):317.
25. Kamal F, Kumar S, Edwards MR, Veselkov K, Belluomo I, Kebabze T, et al. Virus-induced volatile organic compounds are detectable in exhaled breath during pulmonary infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(9):1075-85.
26. Cai X, Chen L, Kang T, Tang Y, Lim T, Xu M, et al. A prediction model with a combination of variables for diagnosis of lung cancer. *Med Sci Monit*. 2017;23:5620-9.
27. Ulanowska A, Kowalkowski T, Trawi ska E, Buszewski B. The application of statistical methods using VOCs to identify patients with lung cancer. *J Breath Res*. 2011;5(4):046008.
28. Roslund K, Lehto M, Pussinen P, Groop P-H, Halonen L, Metsälä M. On-line profiling of volatile compounds produced in vitro by pathogenic oral bacteria. *J Breath Res*. 2019;14(1):016010.
29. Phillips M, Altorki N, Austin JH, Cameron RB, Cataneo RN, Greenberg J, et al. (2007). Prediction of lung cancer using volatile biomarkers in breath. *Cancer Biomark*. 2007;3(2):95-109.
30. Wang P, Huang Q, Meng S, Mu T, Liu Z, He M, et al. Identification of lung cancer breath biomarkers based on perioperative breathomics testing: A prospective observational study, *EClinicalMedicine*. 2022; 47:101384.
31. El-Sahli S, Wang L. Cancer stem cell-associated pathways in the metabolic reprogramming of breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9125.
32. Bartlett PN, Gardner JW. *Electronic noses: Principles and applications*. Oxford: Oxford Univ Press; 1999.

Inmunoterapia en cáncer de próstata: fundamentos y oportunidades para su aplicación en la clínica

Martha C. Téllez-Bañuelos¹, Fabiola Solorzano-Ibarra², Erick Sierra-Díaz³, Jorge R. Vázquez-Urrutia², Georgina Hernández-Flores⁴, Alejandro Bravo-Cuéllar^{4,5}, Salvador González-Ochoa^{4,6} y Pablo C. Ortiz-Lazareno^{4*}

¹Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Guadalajara; ²Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara; ³Departamento de Urología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara; ⁴División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS IMSS, Guadalajara; ⁵Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Tepatitlán de Morelos; ⁶Ciencias Biomédicas y Orientación en Inmunología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Jal., México

Resumen

La radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia son pilares importantes en el tratamiento del cáncer de próstata, sin embargo su eficacia se ve limitada por el desarrollo de resistencia. La inflamación crónica tiene un rol importante en el proceso de carcinogénesis, además existe una supresión de la respuesta inmunitaria en cáncer de próstata. Por lo cual, la inmunoterapia representa una herramienta terapéutica prometedora, ya que es capaz de potenciar la respuesta inmunitaria contra tumor. Diferentes ensayos clínicos evalúan la eficacia y utilidad clínica de la inmunoterapia en este cáncer, lo cual será discutido en esta revisión.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Inmunoterapia. Inmunología.

Immunotherapy in prostate cancer: fundamentals and opportunities for its application in the clinic

Abstract

Radiotherapy, androgen deprivation therapy, and chemotherapy are the mainstay of treatment for prostate cancer; however, resistance development significantly limits their efficacy. Chronic inflammation has a major role in the process of carcinogenesis, and there is a suppression of immune response in prostate cancer. Thereby, immunotherapy represents a promising therapeutic tool as it can potentiate the immune response against the tumor. Multiple clinical trials evaluate the efficacy and utility of immunotherapy in this cancer, which will be discussed in this review.

Keywords: Prostatic neoplasms. Immunotherapy. Immunology.

*Correspondencia:

Pablo C. Ortiz-Lazareno

E-mail: pablolazareno@gmail.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-09-2022

Fecha de aceptación: 20-01-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.23000123

Disponible en internet: 20-02-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(3):130-139

www.gamo-smeo.com

Introducción

La inmunoterapia ha resurgido con fuerza y gran relevancia en los últimos años en el tratamiento de tumores sólidos. La cirugía, radioterapia y quimioterapia, intervenciones clásicas en el tratamiento del cáncer, se han fortalecido con la llegada de la terapia dirigida y la inmunoterapia.

El cáncer de próstata (CP) constituye uno de los principales cánceres en hombres y representa el segundo lugar en incidencia (1.4 millones nuevos casos), siendo el de mayor prevalencia en el mundo (3,724,658 casos). Este panorama es muy similar para nuestro país (27,096 nuevos casos)¹⁻³.

Tanto la incidencia como la mortalidad del CP se correlacionan con la edad, en general con una edad promedio al momento del diagnóstico de 66 años. La dieta y la actividad física desempeñan un rol importante en el desarrollo y progresión del CP. Los factores dietéticos se asocian principalmente con una dieta abundante en grasas y algunas diferencias étnicas observadas en las tasas de incidencia de CP⁴⁻⁷.

La zona periférica de la próstata, que constituye hasta un 70% de la glándula en adultos jóvenes, y rodea la mayor parte de la zona central extendiéndose caudalmente para rodear parcialmente la porción distal de la uretra, representa el sitio más común para el desarrollo de carcinomas de próstata (70-75%). La zona de transición es una región glandular adicional más pequeña que rodea la uretra prostática, constituye hasta el 5% de la glándula en adultos jóvenes y es el sitio donde se origina principalmente la hiperplasia prostática benigna⁸.

En comparación con los cánceres de la zona periférica, se ha sugerido que los carcinomas que se originan en la zona de transición tienen un potencial maligno menor, sin embargo otros estudios han sugerido que no existe tal diferencia^{9,10}.

Inflamación crónica en la carcinogénesis del cáncer de próstata

La arquitectura histológica de la próstata sufre constantes cambios relacionados con la edad, que continúan durante toda la vida¹¹. Estos cambios podrían deberse a una alteración de la acción androgénica y a procesos inflamatorios que conducen a un efecto trófico constante en la glándula y a una inflamación crónica.

Existe la posibilidad que este daño epitelial constante durante el proceso de envejecimiento, asociado con la

acción androgénica para regular la función de la próstata produzca un efecto tal, que tenga que ver más con una función de reparación crónica de «heridas» por la misma glándula, que con el paso del tiempo pueda favorecer el proceso de oncogénesis¹².

La inflamación es una respuesta biológica estrictamente regulada y coordinada cuya finalidad es eliminar estímulos nocivos (patógenos, sustancias irritantes o células dañadas), lo que permite restablecer la homeostasis de los tejidos y órganos.

Por sí misma la inflamación no es sinónimo de infección, ya que existen otros estímulos que pueden desencadenar este proceso. Sin embargo, cuando ocurre un daño o lesión en cualquier parte de nuestro cuerpo, se desencadena una respuesta fisiológica como un mecanismo de defensa para detener o limitar el daño y reparar el tejido, el sistema inmunitario tiene una participación vital en este proceso.

En lo que respecta a la inflamación aguda, se observa una respuesta óptima en tiempos cortos, que favorece la reparación de los tejidos y a la homeostasis una vez que se elimina la causa que dio origen a este proceso. En contraste, la inflamación crónica es un proceso prolongado y sin regulación que ejemplifica el esfuerzo y falla de nuestro organismo para eliminar estímulos nocivos.

El mantenimiento de la integridad de las barreras epiteliales como la epidermis y las mucosas es fundamental, el daño conduce al desarrollo de múltiples patologías, todas ellas tienen como respuesta de inicio la inflamación. El reflujo de orina hacia la próstata o la formación de cuerpos amiláceos pueden alterar el epitelio de la próstata. Esto da origen al establecimiento de un mecanismo de retroalimentación persistente que conduce a un estado inflamatorio crónico¹³.

El sistema inmunitario está compuesto de múltiples poblaciones celulares, con diferentes proteínas en su membrana celular y citoplasma, las cuales funcionan como sistemas de alarma capaces de reconocer patrones moleculares asociados a daño (DAMP), así como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), lo que permite iniciar la respuesta inflamatoria e inmunitaria.

Tanto las células epiteliales como las del estroma en la próstata expresan PAMP como TLR 2, 3 y 4, los cuales desencadenan una señalización río abajo que conduce a la secreción de interleucina 1 (IL-1), IL-5, IL-6, IL8 y CXCL10, que favorece el reclutamiento de leucocitos, así como la expresión de CD80, CD86, CD40 y CD134L en células del estroma de la próstata. Todo esto conlleva una posible activación de linfocitos

T en el tejido prostático, lo que a su vez contribuye al establecimiento de un proceso inflamatorio crónico si no existe una regulación de este proceso^{14,15}.

En conjunto, la prostatitis causada por agentes infecciosos (bacterias grampositivas y gramnegativas), por el reflujo de orina en los conductos prostáticos, por los cambios hormonales o el estilo de vida, pueden detonar un proceso de inflamación crónica con un potencial riesgo para el desarrollo de CP. Por supuesto, en el proceso de carcinogénesis el eje neuroinmunoendocrino, el estado energético y metabólico de las células, así como el microbioma, tienen un rol determinante en el inicio y desarrollo del tumor.

Desarrollo del cáncer de próstata y respuesta inmunitaria

Los factores que desencadenan el inicio, desarrollo y progresión del CP y el rol del sistema inmunitario en este proceso son bastante complejos. Como en otros tipos de cáncer, el CP se origina a partir de una acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas. Se han descrito fusiones y deleciones en los genes *ERG* y *ETV1*, lo que favorece la activación de la vía ETS¹⁶, deleciones y mutaciones en el gen *APC*, así como ampliaciones en el gen *AR* que favorecen la activación de la vía WNT, los procesos de proliferación, migración y finalmente la progresión del cáncer¹⁷.

La edad, la etnia y la historia familiar son factores de riesgo asociados al desarrollo del CP. Sin embargo, aunque importantes, no son determinantes, ya que numerosas líneas de investigación señalan a la inflamación como factor desencadenante de la carcinogénesis prostática y progresión del tumor¹⁸. La inflamación podría tener un rol determinante en la próstata, que en conjunto con el eje hormonal (andrógenos-estrógenos), actúen como detonantes carcinogénicos.

Las infecciones, reflujo de la orina, traumas físicos, químicos y dieta pueden conducir a la ruptura de la homeostasis inmunitaria y al desarrollo de un proceso autoinmune en la próstata, con una perpetuación del proceso inflamatorio y conducir a la formación del cáncer¹⁹.

Las células del sistema inmunitario presentes en el tracto genitourinario son consideradas parte del sistema inmunológico de las mucosas. En próstata existen células del sistema inmunitario en el compartimento estromal e intraepitelial. La mayor concentración se encuentra en el estroma, donde se localizan células T CD4, macrófagos, mastocitos y células B principalmente, y una pequeña población de células T y δ . En el

compartimento intraepitelial se localizan células T CD8, esto sugiere que estas células son la primera línea de defensa contra agentes extraños presentes en el lumen, también se han observado células T reguladoras, células NK, células dendríticas (CD) CD11c y algunos linfocitos B²⁰.

Conforme se envejece, se incrementa el infiltrado inflamatorio. Como sucede en algunos tumores, es probable que un proceso de inmunoección se lleve a cabo en el epitelio prostático, ya sea como consecuencia de daño de tipo oxidativo y nitrosativo de las propias células prostáticas o células inmunitarias, todo ello en respuesta a un proceso inflamatorio, ya sea de origen infeccioso o no. Esto facilitaría la proliferación de las células epiteliales que podrían adquirir un fenotipo de «célula madre» y con el tiempo sufrir daño en su genoma (metilación, acortamiento de telómeros) incrementando su inestabilidad genética y conduciendo a la activación de factores de transcripción oncogénicos y pérdida de genes supresores de tumores dando lugar a la formación de una neoplasia intraepitelial y la formación del CP.

No se comprende en detalle el por qué y con qué frecuencia se incrementa la población de leucocitos en próstata. Se ha documentado que la mayoría del tejido prostático reseca muestra en mayor o menor medida signos de un proceso inflamatorio. También existen diferencias claras con respecto al infiltrado de células inmunitarias tanto en próstata normal, como en procesos inflamatorios o en CP^{21,22}.

En particular, en la hiperplasia prostática existe un incremento importante de células T en comparación con próstata normal, con una reducción importante del infiltrado de células T en adenocarcinoma²³, posiblemente existe una respuesta inicial de tipo celular que posteriormente en cáncer refleja un proceso de evasión e inmunosupresión, por medio de mecanismos mediados por las células tumorales y el microambiente establecido en el sitio del tumor.

En la atrofia inflamatoria proliferativa y en la hiperplasia benigna de la próstata también se ha observado un infiltrado de células T activadas, que, junto con los macrófagos, mastocitos, células B, fibroblastos y células NK secretan MIC-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17 y factor de crecimiento de fibroblastos-2, que contribuyen a perpetuar el proceso inflamatorio, dando lugar a cambios importantes en la estabilidad genética de las células y posterior desarrollo tumoral. Todo lo anterior sugiere que la inflamación y la respuesta inmunitaria tienen un rol como desencadenantes en las enfermedades prostáticas. En particular en hiperplasia prostática benigna

la activación crónica de tipo inflamatorio de las células inmunitarias juega un rol fundamental^{24,25}.

En algunos tipos de cáncer como el colorrectal se puede realizar una puntuación inmunológica de acuerdo con el infiltrado de células inmunitarias y correlacionar con buena o nula respuesta a tratamiento²⁶. El CP se considera un tumor frío²⁷, con poco infiltrado de células inmunitarias. Además, existe una fuerte actividad metabólica supresora²⁸, que junto con la presencia de células T reguladoras en el sitio del tumor^{12,29-31} contribuye a la creación de un microambiente hostil para las células T efectoras. Otro mecanismo asociado incluye la alteración en la presentación de antígenos a las células T citotóxicas mediante la disminución de la expresión del MHCII³².

Se ha descrito una reducción de células B vírgenes, con una pobre activación de las CD, lo cual afecta la presentación antigénica y favorece el escape a la respuesta inmunitaria²¹, por otra parte, un alto infiltrado de macrófagos M1 y baja infiltración de mastocitos se relaciona con una supervivencia mayor en pacientes con CP²¹.

Las células NK de pacientes con CP son capaces de reclutar monocitos induciendo su polarización a macrófagos hacia un fenotipo M2³³. También se ha observado una baja frecuencia de células NK en el tejido prostático tumoral caracterizadas con un fenotipo inmaduro, nula actividad citotóxica y con abundante secreción de TGFβ1³⁴. Concentraciones importantes de IL-6 se han asociado con el inicio, progresión y recurrencia del CP, además esta citocina promueve el crecimiento de células tumorales en modelos *in vitro* e *in vivo*³⁵⁻³⁷.

Un incremento de células supresoras de origen mielóide de la estirpe monocito en sangre periférica de pacientes con CP se correlaciona con otros factores de pronóstico negativo para este cáncer como lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, antígeno prostático específico (PSA) y anemia³⁸.

Inmunoterapia en cáncer de próstata

En caso de sospecha de CP, la biopsia de tejido sigue siendo el estándar para el diagnóstico. La identificación y caracterización del tumor y una mejor estratificación del riesgo se pueden hacer con otras herramientas y estudios. De acuerdo con el diagnóstico, diferentes opciones de tratamiento existen desde la vigilancia activa, la cirugía y la radiación siguen siendo los tratamientos curativos para la enfermedad localizada, pero con efectos adversos en aparato urinario.

La terapia de privación androgénica (TPA) sigue siendo el estándar actual de atención para el tratamiento inicial de los pacientes con CP metastásico³⁹. En 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la adición de abiraterona con prednisona a TPA para el CP sensible a la castración (CSPC) recién diagnosticado⁴⁰. Además, la quimioterapia (docetaxel) añadida a la TPA también es una opción terapéutica para el CSPC metastásico⁴¹. Sin embargo, con el tiempo, todos los pacientes con CSPC progresan a un CP resistente a la castración (CRCP). Las terapias aprobadas actualmente para el CRCP metastásico incluyen abiraterona, enzalutamida, radio-223, Sipuleucel-T y quimioterapia que incluye docetaxel y cabazitaxel, la mediana de supervivencia en estudios recientes de fase III oscila entre 12.2 y 21.7 meses⁴²⁻⁴⁶. El desarrollo de resistencia a las terapias hormonales y la quimioterapia indica la necesidad de desarrollar nuevos enfoques terapéuticos⁴⁷, y la inmunoterapia es una alternativa en el tratamiento de CP.

La historia de la inmunoterapia inicia hace unos 3,000 años en el antiguo Egipto y continúa hasta principios del siglo XIX, donde se describe la desaparición de tumores de manera espontánea o posterior a un proceso infeccioso caracterizado por estado febril⁴⁸. Los primeros intentos con base científica para modular el sistema inmunitario en pacientes con cáncer se pueden atribuir a Fehleise y Busch^{49,50}, ambos observaron de manera independiente una regresión significativa del tumor después de la infección por erisipela, Fehleisen logró identificar adecuadamente la cepa de bacteria responsable de la erisipela (*Streptococcus pyogenes*).

El avance significativo fue gracias a William Bradley Coley, quien intentó utilizar el sistema inmunitario para tratar el cáncer de hueso; en 1891 observó que algunos pacientes con cáncer entraban en remisión espontánea después de desarrollar erisipela. Coley comenzó a inyectar diferentes mezclas de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens* vivos o inactivados en los tumores de sus pacientes⁵¹, así comienza la inmunoterapia en cáncer.

La inmunoterapia contra el cáncer puede ser activa o pasiva. La inmunoterapia activa (vacunación e inmunomoduladores) actúa sobre las células cancerosas mediante la activación de células inmunitarias endógenas que reconocen antígenos tumorales o regulando la respuesta inmunitaria contra tumor mediante su acción en diferentes dianas presentes en las células inmunitarias. La presencia de antígenos asociados a tumor entre ellos: el PSA, el antígeno prostático específico de membrana (PSMA), el antígeno prostático de

células madre (PSCA) y la fosfatasa de ácido prostático (PAP), mucina-1 (MUC-1) y el antígeno de cáncer de testículo NY-ESO-1, sugieren que el CP podría ser inmunogénico⁵², esto abre un campo de oportunidad y nuevas perspectivas en la inmunoterapia del CP. Así mismo, la terapia pasiva incluye la terapia adoptiva (células presentadoras de antígeno [APC] o linfocitos T, generalmente). Y la utilización de anticuerpos dirigidos contra diferentes blancos moleculares (Fig. 1).

Las células T efectoras en pacientes con CRPC responden a los antígenos asociados a tumor (TAA) de próstata⁵³ y datos preclínicos muestran que la respuesta puede ser específica de órgano⁵⁴. Otro hallazgo interesante en CP es la presencia de linfocitos CD4+ y CD8+ infiltrantes de tumor que se expanden oligoclonalmente, lo que sugiere una estimulación antigénica⁵⁵.

Las «vacunas» diseñadas para estimular células inmunitarias y destruir células de CP se basan en utilizar TAA específicos. Se pueden clasificar en aquellas que se preparan *ex vivo* (Sipuleucel-T), las que utilizan vectores (PROSTVAC) y las que emplean células tumorales completas (GVAX).

Sipuleucel-T

La vacuna Sipuleucel-T utiliza el proceso de presentación antigénica, las células mononucleares de sangre periférica del paciente, incluidas las APC, se activan *ex vivo* con una proteína de fusión recombinante (PAP fusionada con GM-CSF [factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos]) y las APC se administran al paciente. El mecanismo de acción preciso no se conoce, sin embargo, probablemente las APC estimulan la respuesta inmunitaria mediada por células T contra PAP, antígeno que se expresa de manera importante en las células de CP. Sipuleucel-T es un ejemplo de vacuna de CD personalizada y procesada *ex vivo* contra el CP⁵⁶. Esta estrategia ha mostrado que prolonga la supervivencia 4.5 meses en hombres con CRPC⁵⁷. Por otra parte, NCT00779402 es un estudio multicéntrico fase III doble ciego que tuvo como propósito evaluar el efecto de Sipuleucel-T en pacientes con CP no metastásico posterior a prostatectomía radical. Los pacientes recibían terapia hormonal posterior a la cirugía y después eran aleatorizados a recibir Sipuleucel T o placebo, comparando la incidencia de recurrencia bioquímica. En este escenario, la incidencia de recurrencia no difirió significativamente entre Sipuleucel T y placebo⁵⁸. Sin embargo, varios estudios clínicos fase II han demostrado seguridad en la combinación de Sipuleucel T con otras estrategias como quimioterapia y terapia

hormonal, lo cual podría determinar su uso como adyuvante en futuros estudios de fase III⁵⁸.

GVAX

GVAX es una vacuna polivalente compuesta de dos células de CP: las células LNCaP dependientes de andrógenos y células PC3 resistentes a andrógenos, estas células son irradiadas y transfectadas con GM-CSF. Esta citocina actúa en el sitio de administración para potenciar la activación de APC e induce un incremento en la capacidad de presentación antigénica sobre células T (CD4+ y CD8+) y células B⁵⁹.

Los estudios de fase I/II establecieron una buena seguridad para GVAX en CSPC y CRPC mostrando respuestas prometedoras, ya que redujeron los niveles de PSA⁶⁰, posteriormente se realizaron dos estudios de fase III que incluyeron docetaxel. El ensayo de fase III VITAL-1 comparó directamente GVAX (cada 15 días durante las primeras 26 semanas, luego mensualmente) vs. docetaxel cada tres semanas más prednisona. La población de estudio incluyó hombres con CRPC que no habían recibido quimioterapia previa. Este ensayo se cerró debido a que existían pocas posibilidades de alcanzar el criterio de valoración principal (mejoría de la supervivencia), sin embargo se observaron indicios de la eficacia de la vacuna. La supervivencia media fue de 20.7 meses con GVAX y 21.7 meses con docetaxel/prednisona ($p = 0.78$). Es de destacar que los eventos adversos de grado 3/4 fueron menos frecuentes con GVAX (8.8 frente a 43%) de los que recibieron docetaxel^{61,62}. Se siguen evaluando tanto GVAX autólogas (específicas del paciente) como las alogénicas (no específicas del paciente) como agentes únicos o en combinación con otras estrategias inmunomoduladoras.

PROSTVAC

Esta vacuna utiliza poxvirus recombinantes que expresan PSA, además de tres moléculas coestimuladoras LFA-3, ICAM-1 y B7.1 (TRICOM) para estimular la respuesta inmunitaria. Con esta vacuna se incitan las respuestas de células T específicas para PSA. A pesar de mostrar un beneficio en la supervivencia global a 8.5 meses, el ensayo de fase II con esta vacuna no demostró beneficio en la supervivencia libre de progresión en el CRPC metastásico que era su principal criterio de valoración⁶³. En consecuencia, el ensayo de fase III, PROSPECT, se realizó para investigar más a

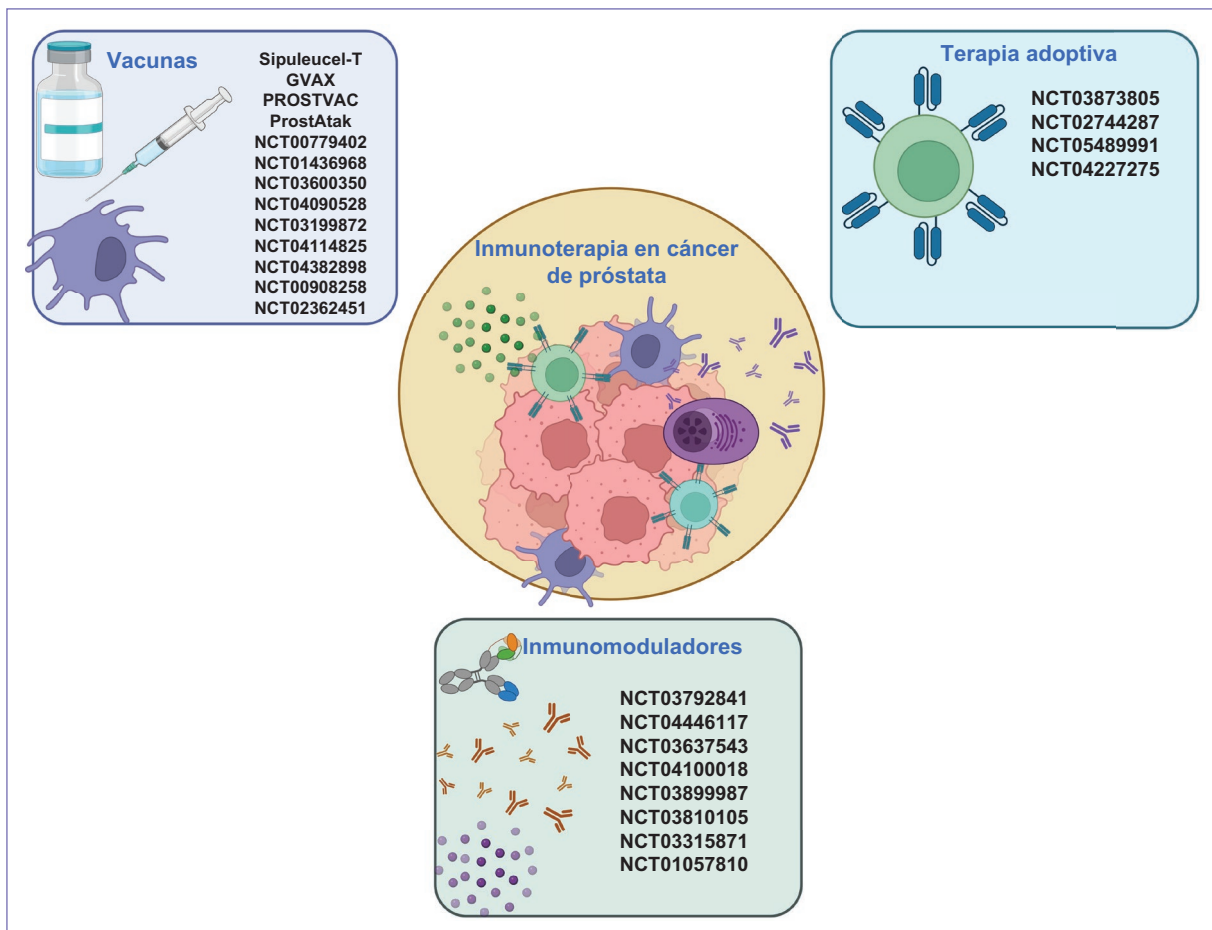


Figura 1. Inmunoterapia en cáncer de próstata. Los datos son extraídos de los estudios evaluados. NCT: *National Clinical Trial Identification Number*.

fondo estos hallazgos, pero no logró demostrar un beneficio en la supervivencia global⁶⁴.

ProstAtak

Otra estrategia terapéutica es la utilización de un vector adenoviral que contiene el gen de timidina cinasa del virus del herpes (AdV-tk), esta vacuna se aplica vía intratumoral. Las células tumorales transducidas expresan timidina cinasa, que convierte un profármaco administrado sistémicamente (valciclovir o ganciclovir) en un análogo de nucleótido que es tóxico para las células tumorales. El profármaco activado induce la muerte celular y esto desencadena una muerte celular inmunogénica mediante la liberación en el microambiente de DAMP y TAA, lo cual desencadena la maduración y activación de CD y linfocitos B. En consecuencia se lleva a cabo la presentación y activación de células

T y una retroalimentación entre estas células, promoviendo una respuesta inmunitaria contra el tumor⁵⁹.

En un ensayo de fase I/II⁶⁵ se encontró que la terapia AdV-tk combinada con radioterapia reducía significativamente la tasa de recurrencia en pacientes con CP, en particular en aquellos con enfermedad de riesgo intermedio-alto. Se ha comenzado con un ensayo controlado aleatorizado de fase III (NCT01436968)⁵⁸ que pretende evaluar la efectividad de la inmunoterapia ProstAtak en combinación con radioterapia en pacientes con CP localizado de riesgo intermedio-alto. Se espera que ProstAtak pueda mejorar el resultado clínico de los pacientes con CP.

Otra vacuna que se evalúa en CP contiene ADN plasmídico que codifica PAP y podría tener una acción inmunoestimuladora contra tumor. Una vez administrada la vacuna puede estimular la respuesta inmunitaria para generar una respuesta específica de linfocitos T citotóxicos contra células de CP que expresan este

antígeno. Se han realizado varios estudios con resultados alentadores⁶⁶. El NCT03600350 es un estudio fase I/II donde se utiliza la combinación de la vacuna de ADN pTVG-HP junto con nivolumab con el objetivo de mejorar la respuesta contra tumor, se determina la eficacia de esta combinación para disminuir el PSA en suero en pacientes con CP sin castración y no metastásico (estadio clínico D0/M0)⁵⁸. El NCT04090528 es un ensayo fase II donde se evaluará pTVG-HP (PAP) y pTVG-AR (receptor de andrógenos) solos o combinados junto con pembrolizumab. El objetivo es determinar la respuesta de células T CD8+ contra tumor tras la administración de estas dos vacunas y el bloqueo de PD-1⁵⁸.

Otra vacuna que se está evaluando en CP consiste en la administración al paciente de RV001, que actúa de manera específica sobre RhoC, una proteína sobreexpresada en las células metastásicas de cáncer; se administra vía subcutánea, el antígeno se encuentra con las CD que lo capturan y procesan, para después realizar la presentación antigénica. Se generan células T CD8+ y CD4+ específicas, estableciéndose una respuesta contra células que sobreexpresan RhoC (células tumorales metastásicas). Esto es importante, ya que RhoC puede potenciar la capacidad metastásica de la célula tumoral (NCT03199872)⁶⁷. Una ventaja de RV001 es que está dirigida para células cancerosas metastásicas y para las metástasis en formación temprana.

El NCT04114825 es un estudio de fase II en el cual se estudia la respuesta inmunitaria contra tumor en pacientes varones adultos con un diagnóstico histológico anterior de adenocarcinoma de próstata y una recurrencia bioquímica (BCR) dentro de los tres años posteriores a la prostatectomía radical (PR) o RT definitiva y sin metástasis a distancia o recurrencia locorregional⁵⁸.

Otra estrategia en desarrollo son las vacunas de ARNm. En el ensayo clínico NCT04382898 se evalúa la vacuna W_pro1 que consiste en ARNm dirigido a cinco antígenos expresados en CP *de novo* y metastásico. Las moléculas de ARN son optimizadas para darles una mayor estabilidad, eficiencia de traducción y presentación en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y II, se administra por vía I.V. Es un ensayo multicéntrico fase I/II donde se evalúa la seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia preliminar de la vacuna en monoterapia o en combinación con cemiplinab⁵⁸.

La TARP (proteína del marco de lectura alternativo del receptor de células T gamma) es un antígeno

asociado a tumores expresado en más del 90% de carcinomas de próstata y el 50% de carcinomas de mama⁶⁸, por lo que representa un potencial blanco terapéutico. En un ensayo piloto con TARP (NCT00908258) en pacientes con CP se realizó la caracterización de las CD utilizadas en la vacuna, los datos muestran que las CD tienen una menor expresión de genes implicados en la tolerancia inmunitaria y son capaces de inducir una fuerte respuesta inmunitaria específica de antígeno⁶⁹. El NCT02362451 es un estudio de fase II donde se evalúa la efectividad de una vacuna dirigida contra TARP, así como el cambio en los niveles de PSA durante el tratamiento y su efecto en la incidencia de recurrencia entre los participantes⁵⁸, la ventaja aparente de esta vacuna es que se utiliza la totalidad de la proteína TARP, con la potencial inducción de una respuesta anti-TARP multivalente. Además, los péptidos sintéticos más largos incluyen la generación de mejores respuestas mediadas por linfocitos T CD8 y células B.

Células T

Las células T utilizadas en las terapias de células CAR-T se modifican en el laboratorio para que puedan identificar células cancerosas específicas, para ello se adiciona un receptor artificial (llamado receptor quimérico de antígenos o CAR), que identifica un antígeno específico en la célula tumoral. En este sentido, las células T modificadas para reconocer específicamente PSCA fueron capaces de lisar células de CP que expresaban PSCA⁷⁰.

Se están llevando a cabo ensayos clínicos con esta estrategia. El NCT03873805 es un ensayo de fase I que estudia los efectos secundarios y la mejor dosis de células T CAR-PSCA en el tratamiento de pacientes con CP resistente a la castración con metástasis y antígeno PSCA+⁵⁸. Otro estudio de fase I/II es el NCT02744287, que determina la seguridad, así como la actividad contra tumor de células CAR-T BPX-601 en pacientes con tumores sólidos avanzados (pancreáticos y de próstata) tratados previamente y que expresan niveles altos de PSCA⁵⁸. Otros estudios realizados sobre otros antígenos son el caso del NCT05489991, estudio de fase I/II que evalúa la dosis y el régimen de células T-CAR PSMA apropiado en pacientes con CP metastásico posterior a linfodepleción, y el NCT04227275 un estudio de fase I en pacientes con CP metastásico resistente a la castración donde células T autólogas son modificadas genéticamente

para reconocer PSMA expresado en las células tumorales⁵⁸.

Inmunoreguladores

La activación de células T mediante el uso de anticuerpos permite bloquear o activar receptores reguladores expresados en estas células, lo cual parece ser suficiente para provocar la regresión de algunos tumores. En este caso los anticuerpos están dirigidos a las células de respuesta inmunitaria, por lo tanto, no son necesariamente específicos de ningún tipo de cáncer. Por supuesto algunos tipos de tumores responden mejor a este tipo de terapia, por lo cual hay que utilizarlos en el contexto terapéutico adecuado. Diversos ensayos clínicos se están realizando para buscar el mejor escenario para su uso individual o combinado, minimizar sus efectos adversos, determinar momento de intervención y duración de la terapia que son aspectos muy importantes que considerar para su eventual éxito.

El NCT03792841 es un estudio para evaluar la seguridad y tolerabilidad de AMG 160 (HLE BiTE®, del inglés *half-life extended bispecific T-cell engager*) que se une a PSMA expresado en células de CP y a células T, de esta manera se dirige la actividad citotóxica de células T contra células que expresan PSMA (células de cáncer), esto favorece la activación de células T⁵⁸. Esta terapia se estudia como monoterapia o en combinación con pembrolizumab en pacientes con CP metastásico resistente a la castración (CRPCm).

El NCT04446117 es un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de cabozantinib que es un inhibidor de la tirosina cinasa c-Met, VEGFR2 y también inhibe AXL y RET, en combinación con atezolizumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra PD-L1 vs. una segunda terapia hormonal nueva (NHT) en hombres con CRPCm que han sido tratados previamente con una NHT para su enfermedad de CP⁵⁸.

El NCT03637543 es un ensayo clínico fase II que estudia la seguridad y eficacia de nivolumab (anticuerpo que bloquea al receptor de muerte programada 1 [PD-1]). Se evalúa si el nivolumab tiene alguna actividad en pacientes que tienen un PSA en aumento después de someterse previamente a una cirugía o radiación y si esta terapia tiene un efecto mayor en una etapa más temprana del curso de la enfermedad, antes de que los pacientes reciban terapias hormonales⁵⁸.

El NCT04100018, un estudio de fase III, tiene como propósito valorar la seguridad y eficacia de nivolumab con docetaxel en hombres con CP avanzado resistente

a la castración con recaída después de la terapia hormonal de segunda generación⁵⁸.

El NCT03899987 es un ensayo clínico fase II que determina el efecto de la aspirina y el rintatolimod (fármaco inmunomodulador) con o sin interferón- α 2b en el tratamiento de pacientes con CP.

El NCT03810105 es un estudio de fase II donde se analiza si la combinación de olaparib (inhibidor de la enzima poliADP ribosa polimerasa) y durvalumab (anticuerpo monoclonal anti-PD-L1) es mejor que el estándar de atención para el tratamiento de CP no metastásico bioquímicamente recurrente sensible a la castración⁵⁸. Otro estudio fase II es el NCT03315871, un estudio de inmunoterapia combinada en CP bioquímicamente recidivante.

El NCT01057810 es un estudio de fase III que determinó el efecto del anticuerpo anti-CTLA4 ipilimumab en supervivencia y progresión de la enfermedad de pacientes con CP metastásico que no habían recibido quimioterapia. El grupo tratado con ipilimumab demostró una disminución significativa del riesgo de progresión (*hazard ratio* [HR]: 0.67), así como una disminución de la quimioterapia (HR: 0.65) comparada con placebo después de 57 meses de seguimiento⁵⁸.

Conclusiones

La inmunoterapia ha resurgido con nuevo ímpetu, como una herramienta novedosa en la terapia del cáncer. Tiene el potencial para incrementar la respuesta inmunitaria contra el tumor. Diversos ensayos clínicos están evaluando estas interrelaciones entre células inmunitarias y células tumorales que se establecen en el microambiente tumoral y sus efectos sistémicos, lo que permitirá diseñar nuevas estrategias terapéuticas, sus resultados ofrecerán información valiosa para su correcta aplicación por si solos y como adyuvantes en la terapia del CP. Se han dado los primeros pasos para ganar esta ardua batalla contra el cáncer utilizando como punta de lanza la inmunoterapia.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, Znaor A, et al. Global cancer observatory: cancer today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [consultado: 15 jul 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
- Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *Front Public Health.* 2022;10:811044.
- Beltran-Ontiveros SA, Fernandez-Galindo MA, Moreno-Ortiz JM, Contreras-Gutierrez JA, Madueña-Molina J, Arambula-Meraz E, et al. Incidence, mortality, and trends of prostate cancer in Mexico from 2000 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancers (Basel).* 2022;14(13):3184.
- Chan JM, Gann PH, Giovannucci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol.* 2005;23(32):8152-60.
- Willis MS, Wians FH. The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances. *Clin Chim Acta.* 2003;330(1-2):57-83.
- Kheirandish P, Chingewundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer.* 2011;105(4):481-5.
- Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Influence of diet and nutrition on prostate cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1447.
- Sklinda K, Fraczek M, Mruk B, Walecki J. Normal 3T MR anatomy of the prostate gland and surrounding structures. *Adv Med.* 2019;2019:3040859.
- Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Weaver RP, Scardino PT. Relationship between clinical stage and histological zone of origin in early prostate cancer: morphometric analysis. *Br J Urol.* 1991;68(5):499-509.
- Reissigl A, Pointner J, Strasser H, Ennemoser O, Klocker H, Bartsch G. Frequency and clinical significance of transition zone cancer in prostate cancer screening. *Prostate.* 1997;30(2):130-5.
- Ul-Hassan A, Hassan G, Shafi M, Bhat M. Changes in the normal cellular architecture in the prostatic tissue with the increasing age. *Int J Health Sci (Qassim).* 2008;2(2):171-8.
- Miller AM, Lundberg K, Ozenci V, Banham AH, Hellstrom M, Egevad L, et al. CD4+CD25high T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J Immunol.* 2006;177(10):7398-405.
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(4):256-69.
- Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007;51(5):1202-16.
- Penna G, Fibbi B, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F, Laverty G, et al. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immuno-mediated inflammation. *J Immunol.* 2009;182(7):4056-64.
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005;310(5748):644-8.
- Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature.* 2012;487(7406):239-43.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
- Ponniah S, Arah I, Alexander RB. PSA is a candidate self-antigen in autoimmune chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate.* 2000;44(1):49-54.
- Di Carlo E, Magnasco S, D'Antuono T, Tenaglia R, Sorrentino C. The prostate-associated lymphoid tissue (PALT) is linked to the expression of homing chemokines CXCL13 and CCL21. *Prostate.* 2007;67(10):1070-80.
- Zhang E, Dai F, Mao Y, He W, Liu F, Ma W, et al. Differences of the immune cell landscape between normal and tumor tissue in human prostate. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(3):344-50.
- Steiner GE, Djavan B, Kramer G, Handisurya A, Newman M, Lee C, et al. The picture of the prostatic lymphokine network is becoming increasingly complex. *Rev Urol.* 2002;4(4):171-7.
- Hussein MR, Al-Assiri M, Musalam AO. Phenotypic characterization of the infiltrating immune cells in normal prostate, benign nodular prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma. *Exp Mol Pathol.* 2009;86(2):108-13.
- Steiner G, Gessl A, Kramer G, Schollhammer A, Forster O, Marberger M. Phenotype and function of peripheral and prostatic lymphocytes in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1994;151(2):480-4.
- De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999;155(6):1985-92.
- Malika D, Lievre A, Andre T, Taieb J, Ducreux M, Bibeau F. Immune scores in colorectal cancer: Where are we? *Eur J Cancer.* 2020;140:105-18.
- Vitkin N, Nersesian S, Siemens DR, Kotli M. The tumor immune contexture of prostate cancer. *Front Immunol.* 2019;10:603.
- Giunchi F, Fiorentino M, Loda M. The metabolic landscape of prostate cancer. *Eur Urol Oncol.* 2019;2(1):28-36.
- Yokokawa J, Cereda V, Remondo C, Gulley JL, Arlen PM, Schlom J, et al. Enhanced functionality of CD4+CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells in the peripheral blood of patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(4):1032-40.
- Kiniwa Y, Miyahara Y, Wang HY, Peng W, Peng G, Wheeler TM, et al. CD8+ Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(23):6947-58.
- Davidsson S, Andren O, Ohlson AL, Carlsson J, Andersson SO, Giunchi F, et al. FOXP3(+) regulatory T cells in normal prostate tissue, postatrophic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, and tumor histological lesions in men with and without prostate cancer. *Prostate.* 2018;78(1):40-7.
- Samija I, Fröbe A. Challenges in manipulating immune system to treat prostate cancer. *Acta Clin Croat.* 2019;58(Suppl 2):76-81.
- Gallazzi M, Baci D, Mortara L, Bosi A, Buono G, Naselli A, et al. Prostate cancer peripheral blood NK cells show enhanced CD9, CD49a, CXCR4, CXCL8, MMP-9 production and secrete monocyte-recruiting and polarizing factors. *Front Immunol.* 2020;11:586126.
- Pasero C, Gravis G, Guerin M, Granjeaud S, Thomassin-Piana J, Rocchi P, et al. Inherent and tumor-driven immune tolerance in the prostate microenvironment impairs natural killer cell antitumor activity. *Cancer Res.* 2016;76(8):2153-65.
- Rojas A, Liu G, Coleman I, Nelson PS, Zhang M, Dash R, et al. IL-6 promotes prostate tumorigenesis and progression through autocrine cross-activation of IGF-IR. *Oncogene.* 2011;30(20):2345-55.
- Alcover J, Filella X, Luque P, Molina R, Izquierdo L, Auge JM, et al. Prognostic value of IL-6 in localized prostatic cancer. *Anticancer Res.* 2010;30(10):4369-72.
- Chung TD, Yu JJ, Spiotto MT, Bartkowski M, Simons JW. Characterization of the role of IL-6 in the progression of prostate cancer. *Prostate.* 1999;38(3):199-207.
- Idorn M, Kollgaard T, Kongsted P, Sengelov L, Thor Straten P. Correlation between frequencies of blood monocytic myeloid-derived suppressor cells, regulatory T cells and negative prognostic markers in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2014;63(11):1177-87.
- Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1596-605.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-60.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-77.
- Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1147-56.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.

46. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26(2):242-5.
47. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schroder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. *Lancet.* 2016;387(10013):70-82.
48. Dong H, Markovic SN. The basics of cancer immunotherapy. Springer International Publishing. 2018(1):160.
49. Fehleisen. Ueber die Züchtung der Erysipelkokken auf künstlichem Nährboden und ihre Übertragbarkeit auf den Menschen. *Dtsch Med Wochenschr.* 1882;8:553-4.
50. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat.* 2017;3:250-61.
51. Cooley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. *Am J Medical Sciences.* 1893;105:487-511.
52. Kiessling A, Wehner R, Fussel S, Bachmann M, Wirth MP, Schmitz M. Tumor-associated antigens for specific immunotherapy of prostate cancer. *Cancers (Basel).* 2012;4(1):193-217.
53. Chakraborty NG, Stevens RL, Mehrotra S, Laska E, Taxel P, Sporn JR, et al. Recognition of PSA-derived peptide antigens by T cells from prostate cancer patients without any prior stimulation. *Cancer Immunol Immunother.* 2003;52(8):497-505.
54. Johnson LE, Frye TP, Chinnasamy N, Chinnasamy D, McNeel DG. Plasmid DNA vaccine encoding prostatic acid phosphatase is effective in eliciting autologous antigen-specific CD8+ T cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2007;56(6):885-95.
55. Sfanos KS, Bruno TC, Meeker AK, De Marzo AM, Isaacs WB, Drake CG. Human prostate-infiltrating CD8+ T lymphocytes are oligoclonal and PD-1+. *Prostate.* 2009;69(15):1694-703.
56. Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer. *P T.* 2011;36(4):197-202.
57. Patel PH, Kockler DR. Sipuleucel-T: a vaccine for metastatic, asymptomatic, androgen-independent prostate cancer. *Ann Pharmacother.* 2008;42(1):91-8.
58. Medicine NUSNLo [Internet]. ClinicalTrials.gov 2022 [citado el 23/08/2022]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Immunotherapy&cond=Prostate+Cancer&Search=Apply&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=
59. Geary SM, Lemke CD, Lubaroff DM, Salem AK. Proposed mechanisms of action for prostate cancer vaccines. *Nat Rev Urol.* 2013;10(3):149-60.
60. Higano CS, Corman JM, Smith DC, Centeno AS, Steidle CP, Gittleman M, et al. Phase 1/2 dose-escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer.* 2008;113(5):975-84.
61. Drake CG. Immunotherapy for prostate cancer: walk, don't run. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4035-7.
62. Pal SK, Sartor O. Current paradigms and evolving concepts in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl.* 2011;13(5):683-9.
63. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1099-105.
64. Gulley JL, Borre M, Vogelzang NJ, Ng S, Agarwal N, Parker CC, et al. Phase III Trial of PROSTVAC in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1051-61.
65. Aguilar LK, Teh B, Mai W, Caillouet J, Ayala G, Aguilar-Cordova E, et al. Five year follow up of a phase II study of cytotoxic immunotherapy combined with radiation in newly diagnosed prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(18 suppl):4635.
66. Dunphy E, Staab MJ, Horvath D, Straus J, Alberti D, Liu G, et al. Phase I study of a DNA-based vaccine targeting prostatic acid phosphatase (PAP) in patients with clinical stage D0 prostate cancer. *Cancer Res.* 2007;67(9 Supplement):1858.
67. Schuhmacher J, Heidt S, Balchen T, Richardson JR, Schmeltz C, Sonne J, et al. Vaccination against RhoC induces long-lasting immune responses in patients with prostate cancer: results from a phase I/II clinical trial. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e001157.
68. Wolfgang CD, Essand M, Vincent JJ, Lee B, Pastan I. TARP: a nuclear protein expressed in prostate and breast cancer cells derived from an alternate reading frame of the T cell receptor gamma chain locus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(17):9437-42.
69. Castiello L, Sabatino M, Ren J, Terabe M, Khoo H, Wood LV, et al. Expression of CD14, IL10, and tolerogenic signature in dendritic cells inversely correlate with clinical and immunologic response to TARP vaccination in prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3352-64.
70. Morgenroth A, Cartellieri M, Schmitz M, Gunes S, Weigle B, Bachmann M, et al. Targeting of tumor cells expressing the prostate stem cell antigen (PSCA) using genetically engineered T-cells. *Prostate.* 2007;67(10):1121-31.



Low dose nivolumab in metastatic mucosal melanoma: a case report

Andrés Meraz-Brenez¹, Ana P. Navarrete-Reyes², Eleazar Ignacio-Álvarez³, Georgina J. Ramírez-Anguiano⁴, and Haydee C. Verduzco-Aguirre^{1*}

¹Department of Hemato-Oncology; ²Geriatric Service; ³Nuclear Medicine Service; ⁴Otorhinolaryngology Service. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Abstract

We present the case of a 77-year-old man with metastatic mucosal melanoma, unable to afford standard doses of immunotherapy, who was treated with nivolumab at a lower dose of 0.5 mg/kg every 2 weeks. Drug activity was demonstrated through both objective tumor response and an immune-related adverse event. This suggests that a lower dose of nivolumab could be a viable alternative for patients with advanced mucosal melanoma at a high risk of treatment-related financial toxicity. Further research is needed to evaluate the efficacy of lower doses of immunotherapy, including its impact on long term outcomes.

Keywords: Melanoma. Nivolumab. Geriatric oncology. Case report. Financial toxicity.

Dosis baja de nivolumab en melanoma mucoso metastásico: reporte de caso

Resumen

Se presenta el caso de un hombre de 77 años con melanoma mucoso metastásico, con limitación económica para recibir inmunoterapia a dosis estándar, quien fue tratado con nivolumab a una dosis más baja de 0.5 mg/kg cada dos semanas. Se demostró actividad del medicamento mediante una respuesta objetiva del tumor y la aparición de un evento adverso inmunomediado. Una menor dosis de nivolumab podría ser una alternativa en pacientes con melanoma mucoso avanzado con alta probabilidad de toxicidad económica secundaria al tratamiento. Se necesita más investigación para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de menores dosis de inmunoterapia.

Palabras clave: Melanoma. Nivolumab. Oncología geriátrica. Reporte de caso. Toxicidad financiera.

*Correspondence:

Haydee C. Verduzco-Aguirre

E-mail: haydee.verduzcoa@incmnsz.mx

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permyanar. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 12-04-2023

Date of acceptance: 24-06-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.23000030

Available online: 06-09-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(3):140-145

www.gamo-smeo.com

Introduction

Melanomas are malignant tumors arising from melanocytes. They can arise from both cutaneous and mucosal surfaces. Most melanomas are originated in the skin, while only 0.8– 3.7% are mucosal melanomas¹. Primary mucosal melanomas (MM) can arise in any of the mucosal membranes lining the gastrointestinal and urogenital tracts². Most mucosal melanomas occur in occult sites not accessible through a simple physical examination: the highest incidence is reported in the head and neck, vulvovaginal, anal, and rectal region³. Therefore, the disease commonly develops without any signs or symptoms for a long period of time before a definitive diagnosis is established - usually at a disseminated stage - with a more aggressive behavior and less favorable prognosis. Patients with advanced mucosal melanoma have a worse prognosis than those with advanced cutaneous melanoma (CM). In a retrospective observational study, the median overall survival of patients with advanced MM was 8.9 months and 14.5 months for CM⁴. With the introduction of immunotherapy in recent years, the management of patients with metastatic cutaneous melanoma has seen enormous progress and is comprehensively described in many published reviews. However, optimal management for mucosal melanoma is less clear because of the rarity of this disease. Options for systemic therapy are extrapolated from the approach used for metastatic cutaneous melanoma. Currently, the recommendation for patients with advanced mucosal melanoma is treatment with checkpoint inhibitor immunotherapy that incorporates a programmed cell death 1 (PD-1) inhibitor⁵. For patients with good performance status, combined therapy with nivolumab and ipilimumab is recommended, however, single-agent immunotherapy with nivolumab or pembrolizumab is a viable alternative: observational data in real-world patient populations with mucosal melanoma suggest that this approach has similar efficacy with less toxicity⁶. Despite a clear benefit in efficacy, both single-agent and combination immunotherapy are only accessible to a limited number of patients with advanced melanoma in low-and-middle-income countries due to their cost. Patients who can afford out-of-pocket costs are also at a high risk of financial toxicity. One of the proposed strategies to lower treatment costs and expand access to immunotherapy is the use of a lower dose than currently recommended in clinical practice guidelines.

Clinical case

A retired 77-year-old man with a past medical history of uncontrolled type 2 diabetes, hypertension, and pulmonary fibrosis, presented to our hospital with a recurrent left cervical mass. This mass had been treated 3 months prior to presentation with surgical resection and drainage due to a suspected cervical abscess with thick black drainage; no microorganisms were detected in pathology. The patient received multiple antibiotics, with recurrence of the cervical mass. On physical examination, a black/bluish lesion was observed on the right side of posterior third of the oral tongue, extending to the base of the tongue, as well as a 4 cm fixed left cervical mass. A CT scan of the neck showed a 22-mm solid lesion at the base of the tongue on the right side, with bilateral enlarged lymph nodes suggestive of metastatic disease.

A percutaneous biopsy of the left cervical mass was performed, reporting metastatic melanoma. A 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT scan was performed, showing increased metabolism in the primary lesion at the base of the tongue with extension to the ipsilateral lingual tonsil, bilateral cervical lymph nodes and multiple pulmonary nodules, the largest of which measured 7 mm (Figs. 1A, 2A, 2F, and 2K). The patient received a geriatric assessment, in which multiple geriatric syndromes were detected, including visual impairment, disability for instrumental activities of daily living (IADL) (Lawton 4/8), mobility disability (he was able to walk 50 meters and climb a flight of stairs), falls, polypharmacy, and cognitive impairment. On multidisciplinary tumor board discussion, monotherapy with immune checkpoint inhibitors was recommended. However, due to financial constraints, the patient was not able to receive a full dose of either pembrolizumab or nivolumab. Therefore, nivolumab was started at a dose of 0.5 mg/kg, equaling a total dose of 40 mg every 2 weeks.

After 6 cycles, the patient was found without significant changes on symptoms, physical examination, or laboratory findings. A PET/CT scan showed an increase in size and metabolism of the primary lesion at the base of the tongue, an increase in number, size and FDG uptake of cervical lymph nodes and pulmonary nodules, as well as new liver and bone lesions (Figs. 1B, 2B, 2G, and 2L). Due to the patient remaining clinically stable, it was considered that criteria for unconfirmed progression (iUPD) by iRECIST were met and treatment was continued. After 8 cycles, a grade 2 eczematous dermatitis appeared on the superior extremities and trunk. The dermatitis improved with

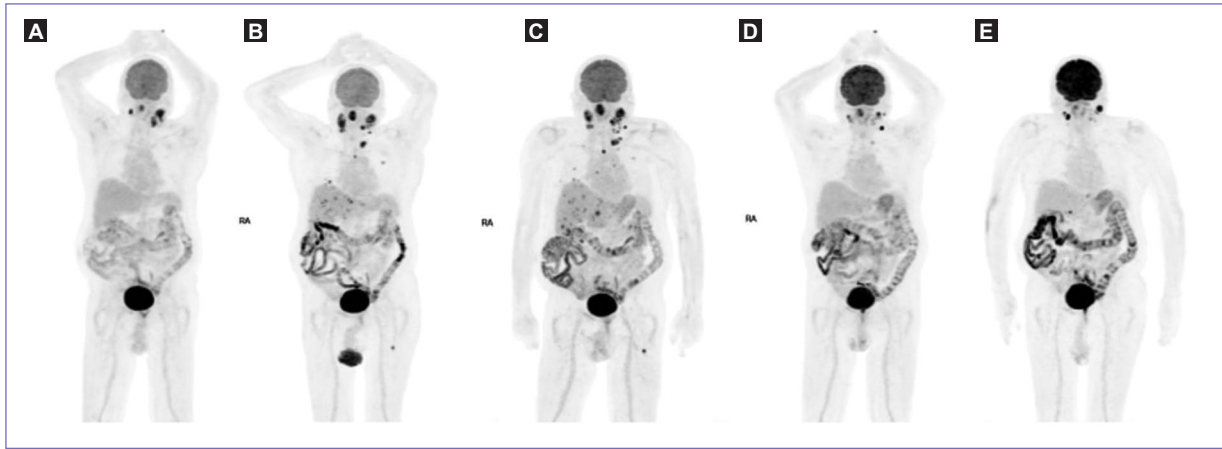


Figure 1. Whole-body 18F-FDG PET maximum-intensity. **A:** Baseline; **B:** After 6 cycles of nivolumab; **C:** After 11 cycles; **D:** After 17 cycles; **E:** After 26 cycles.

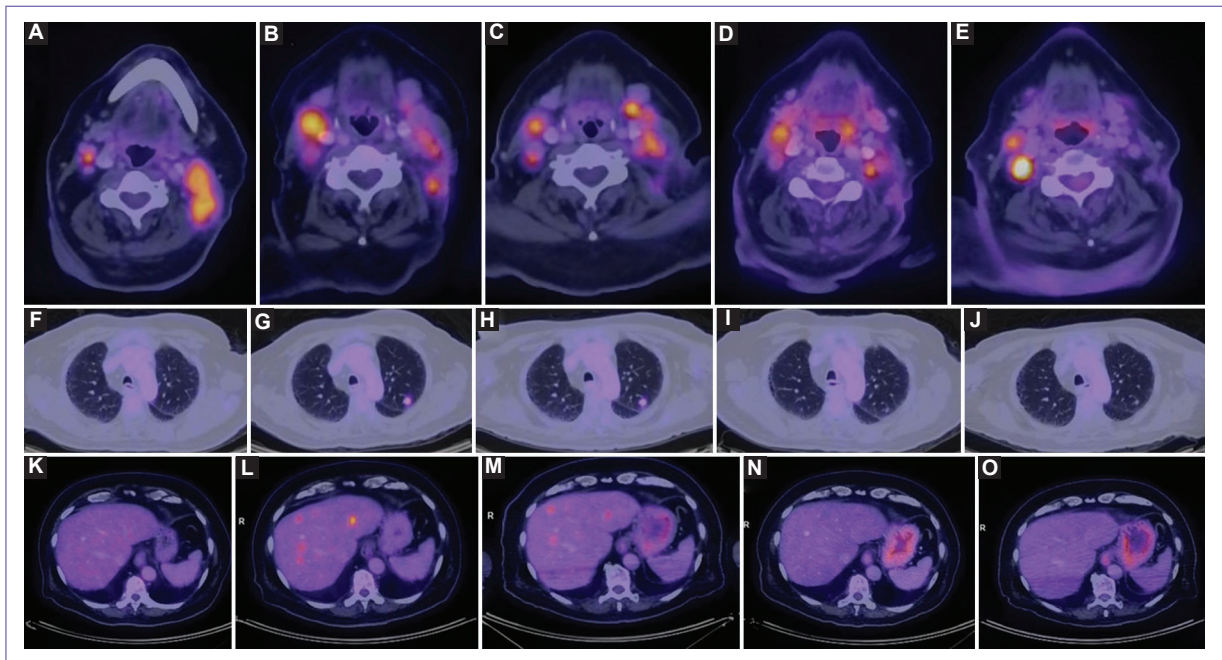


Figure 2. 18F-PET/CT fusion images in chronological order, from baseline to last imaging evaluation at 1 year since treatment initiation. **A-E:** Cervical lymph nodes; **F-J:** Lung; **K-O:** Liver.

topical betamethasone and nivolumab was continued without interruption. A new PET/CT scan performed after 11 cycles did not show any significant changes, therefore response remained classified as iUPD (Figs. 1C, 2C, 2H, and 2M).

After 17 cycles, a decrease in size of the left cervical mass was detected. At this moment, a PET/CT scan showed a decrease in the number of the cervical lymph nodes, a decrease in size, number and FDG uptake of

the pulmonary and liver lesions, and complete resolution of the bone lesions (Figs. 1D, 2D, 2I, and 2N). At this point, the patient remained functional for activities of daily living (ADLs) with occasional episodes of urinary incontinence and his weight had increased by 2 kilograms, however IADL disability (Lawton 2/8), mobility disability (able to walk 10 meters and climb a flight of stairs) and cognitive impairment worsened. On his last PET/CT scan at 1 year since starting treatment, the

primary tumor showed no significant changes in size or metabolism; some of the cervical lymph nodes showed a decrease in size, some increased in size and some remained stable; a new portocaval 11 mm lymphadenopathy with increased metabolism was observed; the pulmonary nodules decreased in size (the largest of 8 mm) without abnormal metabolism; and no liver or bone lesions were observed (Figs. 1E, 2E, 2J, and 2O). The patient has currently received 26 cycles of nivolumab and remains clinically stable. No new immune related adverse events have been noted.

Discussion

While most melanomas originate from the skin, a very small percentage arise from the mucosal surfaces¹. Since mucosal melanomas are often diagnosed at a disseminated stage, they tend to exhibit a more aggressive biological behavior and carry a less favorable prognosis compared to cutaneous melanomas^{2,4}.

In this case, the patient presented progressive disease in the PET/CT at the first evaluation of response, with partial response in subsequent imaging. Distinctive response patterns were identified in early melanoma trials of immune-based therapies in melanoma, including pseudoprogression⁷. Unconfirmed progression, or iUPD, is a category of pseudoprogression that occurs when a patient has an increase in tumor burden that is not confirmed by subsequent imaging studies, and the patient remains clinically stable or shows signs of improvement⁸. The decision to continue or discontinue immunotherapy in the setting of iUPD should be based on several factors: a patient's overall clinical condition, extent of disease progression, and risk of immune-related adverse events. In this case, due to clinical stability despite initial radiologic progression, treatment was continued after discussing with the patient.

Currently, treatment recommendations for patients with advanced mucosal melanoma include combined or single-agent immunotherapy. Real-world observations of patients with mucosal melanoma indicate that single-agent immunotherapy may present a similar efficacy at lower levels of toxicity⁶. However, immune checkpoint inhibitors are not available for many patients who could benefit from these treatments in low- and middle-income countries (LMIC), including Mexico, mainly due to their high cost. For example, in Mexico, the cost of a dose of 240 mg of nivolumab is 90,000-100,000 MXN (approximately 4,900-5,400 USD), without including additional costs related to the

administration of the drug. Given that the minimum wage per month in most of the country is 6,223 MXN (339 USD), and that the monthly household income in the fifth decile is 11,122 MXN (605 USD), this carries a high risk of financial toxicity when patients do not have access to treatment through some form of insurance.

It is well-known that cancer can lead to a significant financial burden for patients and their families. Financial toxicity describes the unintentional and unanticipated objective financial burden and subjective financial distress that patients experience due to their treatment^{9,10}. Several studies have documented this phenomenon and its consequences. For instance, a study found a relationship between financial insolvency and mortality among patients with cancer using a large cancer registry dataset. Patients who were financially insolvent after cancer diagnosis were more likely to die within five years of cancer diagnosis than those who were not financially insolvent¹¹. Financial toxicity has traditionally been one of the largest barriers to cancer care in low-income and middle-income nations. In a survey in 112 patients with newly diagnosed acute leukemia, in Nepal, who completed consolidation chemotherapy, all patients suffered financial toxicity, the most common financial hardship involved asking for donations, followed by borrowing loans from friends or relatives¹². In another study that included patients 65 years or older with the 10 most common malignancies in Mexico and their family members, up to 90% of participants reported some form of financial toxicity¹³. The study also found that participants had limited knowledge about financial assistance programs, and that there is a need for more comprehensive financial counseling services to support patients and families in managing the financial impact of cancer.

Some of the proposed strategies to improve access to immunotherapy by decreasing costs are the use of weight-based dosing, vial sharing, or prescribing lower doses than currently approved. Growing data has shown that low dose nivolumab is effective in some cancer types such as NSCLC, renal cell carcinoma (RCC), and Hodgkin lymphoma^{14,15,16}. The main justification is that neither nivolumab nor pembrolizumab have shown a clear dose-response relationship. For example, in a phase 1/2 trial of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma the doses were prescribed from 0.1 to 10mg/kg every 2 weeks, resulted in substantial tumor reductions and objective response rates of 15–20% irrespective

of line of therapy¹⁷. Based on the comparability of pharmacokinetic exposure, safety, and efficacy, the FDA later approved nivolumab at a fixed dose of 240 mg Q2W for all approved indications regardless of body weight¹⁸.

The use of a low dose of nivolumab as an adjuvant therapy following the removal of melanoma metastases has been studied in a phase II trial. In one of the cohorts of this trial, patients received a fixed dose of 10 mg of nivolumab every two weeks for nine doses, followed by four additional doses every eight weeks. Using this treatment schedule, 12-month recurrence free survival was 85.7%, showing promising efficacy as an adjuvant therapy for melanoma¹⁹. A similar approach has shown to be effective in other tumors as well: in a retrospective series of 18 patients treated with 10 mg nivolumab IV every two weeks, two complete responses and two prolonged partial responses were observed²⁰. Another retrospective study reported on the use of pembrolizumab at a lower dose in patients with non-small cell lung cancer: no difference in progression-free survival or overall survival was found between patients receiving pembrolizumab at a dose of 100 mg or 200 mg every three weeks. This study included a cost minimization analysis which estimated a cost saving per patient of around 29,500 USD²¹. Furthermore, in the first reported randomized phase III trial addressing the use of low-dose immunotherapy, 20 mg flat dose of nivolumab every three weeks was added to triple metronomic chemotherapy with oral methotrexate, celecoxib and erlotinib in patients with recurrent or newly diagnosed advanced head and neck cancer. This study was positive for its primary outcome, showing a marked improvement in 1-year overall survival (43.4% vs. 16.3%), using a regimen that decreases the cost of therapy to 5-9% of the cost of the current standard of care (KEYNOTE-048 regimen)²². Therefore, low-dose treatment schedules could pose an effective alternative to standard dosing, with a clear economic advantage.

Patient perspective and ethical considerations

The patient provided written informed consent for the creation and publication of this case report. The patient stated that he is “very satisfied with the treatment with nivolumab”, and that without the dose modification, “it would be very difficult to afford this treatment due to its cost”.

Conclusions

Mucosal melanoma is a rare and aggressive form of melanoma that has limited treatment options due to its rarity. Checkpoint inhibitor immunotherapy is the current standard of care for patients with advanced melanoma but is costly and only accessible to a limited number of patients. This report presents the case of a patient with metastatic mucosal melanoma who has been successfully treated with a low dose of nivolumab due to financial constraints. Further research is needed to evaluate the efficacy and safety of lower doses of immune checkpoint inhibitors, including its impact on long term outcomes. In the meantime, administering immune checkpoint inhibitors at low doses may serve as a strategy to improve access to an effective therapy in settings with limited resources.

Funding

This research has not received any specific grants from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of people and animals. The authors declare that no experiments were carried out on humans or animals for this research.

Data confidentiality. The authors declare that they have followed the protocols of their work center regarding the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects referred to in the article. This document is in the possession of the corresponding author.

References

1. Spencer KR, Mehnert JM. Mucosal Melanoma: Epidemiology, Biology and Treatment. *Cancer Treat Res.* 2016;167:295-320.
2. Mihajlovic M, Vljakovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012; 5(8):739-753.
3. Altieri L, Wong MK, Peng DH, Cockburn M. Mucosal melanomas in the racially diverse population of California. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):250-257.
4. van Zeijl MCT, Boer FL, van Poelgeest MIE, et al. Survival outcomes of patients with advanced mucosal melanoma diagnosed from 2013 to 2017 in the Netherlands - A nationwide population-based study. *Eur J Cancer.* 2020;137:127-135.

5. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (1.2023). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
6. Nakamura Y, Namikawa K, Yoshikawa S, et al. Anti-PD-1 antibody monotherapy versus anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 combination therapy as first-line immunotherapy in unresectable or metastatic mucosal melanoma: a retrospective, multicenter study of 329 Japanese cases (JMAC study). *ESMO Open*. 2021;6(6):100325.
7. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412-7420.
8. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1510-1517.
9. Carrera, P., Yousuf Zafar, S. (2018). Financial Toxicity. In: Olver, I. (eds) *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-90990-5_9
10. Smith, Grace L., Maria A. Lopez-Olivo, Pragati G. Advani, Matthew S. Ning, Yimin Geng, Sharon H. Giordano, and Robert J. Volk. "Financial Burdens of Cancer Treatment: A Systematic Review of Risk Factors and Outcomes". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw* 17.10 (2019): 1184-1192.
11. Longo CJ. Linking Intermediate to Final "Real-World" Outcomes: Is Financial Toxicity a Reliable Predictor of Poorer Outcomes in Cancer?. *Curr Oncol*. 2022;29(4):2483-2489
12. Poudyal BS, Giri S, Tuladhar S, Neupane S, Gyawali B. A survey in Nepalese patients with acute leukaemia: a starting point for defining financial toxicity of cancer care in low-income and middle-income countries. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e638-e639.
13. Sánchez-Román S, Chavarri-Guerra Y, Vargas-Huicochea I, et al. Financial Toxicity Among Older Mexican Adults With Cancer and Their Families: A Mixed-Methods Study. *JCO Glob Oncol*. 2022;8:e2100324
14. Chan TSY, Hwang YY, Khong PL, et al. Low-dose pembrolizumab and nivolumab were efficacious and safe in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: Experience in a resource-constrained setting. *Hematol Oncol*. 2020;38(5):726-736
15. Yoo SH, Keam B, Kim M, et al. Low-dose nivolumab can be effective in non-small cell lung cancer: alternative option for financial toxicity. *ESMO Open*. 2018;3(5):e000332. Published 2018 Jul 25.
16. Zhao JJ, Kumarakulasinghe NB, Muthu V, et al. Low-Dose Nivolumab in Renal Cell Carcinoma: A Real-World Experience. *Oncology*. 2021;99(3):192-202.
17. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389(10088):2492-2502. doi:10.1016/S0140-6736(17)31046-2
18. Center for Drug Evaluation and Research. Modification of the dosage regimen for nivolumab. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/modification-dosage-regimen-nivolumab>. Accessed March 17, 2023.
19. Schwarze JK, Garaud S, Jansen YJL, et al. Low-Dose Nivolumab with or without Ipilimumab as Adjuvant Therapy Following the Resection of Melanoma Metastases: A Sequential Dual Cohort Phase II Clinical Trial. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):682
20. Joris, Sofie, et al. «Efficacy of a Flat Low Dose of Nivolumab in Advanced Cancer: A Retrospective Case Series». *Anticancer Research*, vol. 42, n.o 3, march 2022, pp. 1433-37
21. Low, Jia Li, et al. «Low dose Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Non small Cell Lung Cancer». *International Journal of Cancer*, vol. 149, July 2021, pp. 169-76.
22. Patil, Vijay Maruti, et al. «Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study». *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, January 2023, pp. 222-32.