



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Indexed in DOAJ • SCOPUS • ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

Volume 21. Issue. 2, April-June 2022

L-ISSN: 1665-9201

Ushering in a new era
for the Mexican Journal of Oncology

Prolactin increases cell migration
of MCF-7 cells without inducing
an epithelium-mesenchyme transition

Impact of ionizing radiation secondary
to computed tomography on the development
of neoplasms: A scoping review



PERMANYER MÉXICO
www.permoyer.com

SMeO
SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx



Ushering in a new era for the Mexican Journal of Oncology

Marcando el comienzo de una nueva era para la Gaceta Mexicana de Oncología

Enrique Soto-Pérez de Celis*

Department of Geriatrics, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

It is with enormous gratitude and enthusiasm that I have accepted the position of Editor in Chief of the Mexican Journal of Oncology. During my years as an associate editor of the journal, I have been able to learn firsthand from my fellow associate editors and my predecessor, Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo, who through efforts spanning over a decade consolidated this journal as the leading publication in Mexican oncology, as well as one of the most relevant oncology periodicals in our region.

The amount of new research and data that is generated in oncology is overwhelming even for the most avid readers, and the communication capabilities provided by social media make it possible to rapidly absorb and disseminate new findings. Likewise, there never have been so many periodicals published in our field, with many large journals expanding their catalogues and creating sister open-access publications. In the globalized and hyper-connected world of academic oncology, it may be difficult for many to see the value of local, national, and/or regional journals. However, I strongly believe that such journals have a relevant role to play in the creation and dissemination of relevant knowledge, which can be used to improve the care of patients with cancer worldwide.

National journals represent a valuable venue for the publication of research findings closely related to local topics, which are likely to have a direct impact on local patients. Therefore, it is our duty, as the journal's editorial board, to make sure that we increase the visibility and the quality of the work we showcase, so that it can

be read, replicated, and utilized elsewhere. Additionally, publishing in a national journal may be the first exposure of a young researcher to manuscript writing and to the editorial process, which represents an opportunity to help train and shape the career of future academic leaders in our field.

In the following months, along with a multidisciplinary editorial team and a diverse editorial board, I will undertake a series of changes aimed at transforming our journal, improving its quality, and fostering Mexican oncology research. Our first action, visible in this issue, will be to change the journal's name from *Gaceta Mexicana de Oncología* (GAMO) to Mexican Journal of Oncology (MJO). While the GAMO name has become a staple of Mexican oncology, we feel that it has become outdated, and that a change is called for. Along with the name change, and starting this year, all manuscripts published in the journal's four yearly issues will be printed both in English and in Spanish, with free-of-charge translation offered to authors. So far, the journal has been indexed in DOAJ, SCOPUS, ARTEMISA, LILACS, IMBIOMED, CLOCKSS and PERIODICA-UNAM, and we are actively working on including it in Pubmed Central and, eventually, in MEDLINE. We believe all these initiatives will greatly increase both our readership and our citation count, attracting even more high-quality research. Additionally, starting this semester, our editorial team will begin soliciting review manuscripts from local and regional experts in the various fields of oncology. We hope that these high-quality reviews will be useful for oncologists and for trainees

Correspondence:

*Enrique Soto-Pérez de Celis

E-mail: enrique.soto@incmnsz.mx

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. 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: 28-04-2022

Date of acceptance: 29-04-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000069

Available online: 23-05-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(2):45-46

www.gamo-smeo.com

both in our country and beyond our borders, and that they will eventually become an essential reference for Mexican oncology.

We are aware of the enormous challenges faced by Mexican and other Latin American oncology researchers, particularly young investigators, when trying to publish their research findings. Sadly, many never get published despite presenting relevant information, due to factors related with the quality of the writing or the difficulty finding a proper venue for publication. This is caused by many factors, including limited training in manuscript writing, a lack of knowledge regarding the publication process, and inadequate mentoring at the institutional level. I strongly believe that the journal can become a home for that research and provide an opportunity for those starting their academic careers to disseminate the results of their work. In order to do this, and in coordination with the Mexican Society of Oncology, the journal will develop and offer a series of workshops and educational opportunities aimed at

improving the design and writing of original research manuscripts. Likewise, we will create content to help our readers improve their skills at critically reading and reviewing the medical literature, hoping this will both improve their clinical knowledge and increase the pool of reviewers available to the journal, which represent an essential component of the editorial process.

While many of these goals may seem overly ambitious, I am convinced of the potential of our journal to grow into the leading oncology publication in our region, and of attracting a more global readership in the future. I would like to encourage researchers from our country, our region, and from across the globe to submit both their original research and up-to-date reviews for publication in the Mexican Journal of Oncology. I am humbled by this opportunity and will work tirelessly along with an amazing team of associate editors to use this platform to improve the quality of Mexican oncology research and, consequently, of the care we provide to our patients.



Tumores primarios de alto grado del sistema nervioso central: análisis clínico y epidemiológico de la experiencia de un centro

Patricia G. García-Espinosa^{1*}, Edgar Botello-Hernández¹, Leopoldo Pérez-García¹, Patricio Guerra-Maldonado¹ y José H. Fabela-Rodríguez²

¹Facultad de Medicina; ²Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L. México

Resumen

Antecedentes: Se abordaron datos epidemiológicos sobre la presentación clínica de los tumores primarios de alto grado, variables histológicas más comunes y prevalencia y variables sociodemográficas durante enero de 2016 a diciembre de 2020. **Método:** Se calculó la muestra a partir de los tumores primarios proporcionados por el departamento de estadística, determinando con la CIE-10 (C-71), encontrándose como 105. **Resultados:** 114 casos de tumores primarios de alto grado, la mayoría hombres; el glioblastoma fue la variante más común, seguido por medulloblastoma. El lóbulo frontal resultó la localización más común, los tiempos de consulta se extendieron entre 3-6 meses, la forma más común de abrir cuadro clínico fue cefalea; el motivo de consulta más común fueron crisis convulsivas. **Conclusión:** El cambio de paradigma en el tratamiento de tumores primarios cerebrales a partir de un perfil molecular, y no precisamente histológico, será el siguiente paso que dar. Estos tumores son de gran importancia epidemiológica y una oportunidad de realizar campañas de medicina preventiva y promoción de la salud.

Palabras clave: Neoplasias encefálicas. Sistema nervioso central. Pediatría. Oncología.

High-grade primary tumors of the central nervous system: Clinical and epidemiological analysis of the experience of a center

Abstract

Background: Epidemiological data on the clinical presentation of high-grade primary tumors, the most common histological variables and prevalence, and sociodemographic variables were addressed from January 2016 to December 2020. **Method:** The sample was calculated from the primary tumors provided by the statistics department, determined the ICD-10 (C-71), finding 105. **Results:** 114 cases of high-grade primary tumors, most of them men; glioblastoma was the most common variant, followed by medulloblastoma. The frontal lobe was the most common location, consultation times lasted between 3-6 months, the most common clinical symptom was headache; the most common reason for consultation were seizures. **Conclusion:** The paradigm shift in the treatment of primary brain tumors from a molecular profile, and not precisely histological, will be the next step to take. These tumors are of great epidemiological importance and an opportunity to carry out preventive medicine and health promotion campaigns.

Keywords: Brain neoplasms. Central nervous system. Pediatrics. Oncology.

Correspondencia:

*Patricia G. García-Espinosa

E-mail: patricia.garciae@uanl.edu.mx

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/>).

Fecha de recepción: 08-12-2020

Fecha de aceptación: 18-02-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000208

Disponible en internet: 23-05-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(2):47-53

www.gamo-smeo.com

Introducción

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son un problema mundial de salud pública, representan algunos de los tumores malignos más mortales, refractarios al tratamiento e impactantes en la calidad de vida de pacientes y cuidadores¹. La incidencia mundial estimada es 10.82 por 100,000 personas cada año, las metástasis intracraneales son hasta 10 veces más comunes que las neoplasias primarias^{2,3}; seguidas en frecuencia por meningiomas y gliomas con incidencia 7.72 y 3.2 por cada 100,000 respectivamente⁴⁻⁶. El glioblastoma (GBM), anteriormente nombrado glioblastoma multiforme por su compleja imagen histológica, representa el tumor primario maligno más común del SNC, constituyendo el 16% de todas las neoplasias primarias intracraneales, pero el 45.6% de los malignos^{7,8}. El lóbulo frontal es su localización más común (25%), seguido por lóbulo temporal (20%), parietal (13%) y occipital (3%)^{9,10}. La sexta edición de la clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la más utilizada, remarcando la histología¹¹. Pueden aparecer en cualquier momento de la vida, aunque su pico de incidencia se encuentra en la sexta década de la vida y su incidencia aumenta drásticamente a partir de los 54 años, en infantes compone una incidencia de 0.15 por cada 100,000 habitantes; con una leve predilección en hombres sobre mujeres (1.3:1) y caucásicos sobre otras razas, aunque mundialmente existe una gran variabilidad de estos datos¹². Menos del 20% tiene historia familiar de cáncer definida y menos del 5% presenta mutaciones germinales¹³. La exposición a radiación ionizante representa el factor de riesgo mejor establecido¹⁴. Actualmente se encuentran en estudio como factores de riesgo otros tipos de radiación, como la proveniente de celulares, y la infección de virus oncogénicos^{15,16}. Es de esperar que con el avance de ciencias derivadas de la genética como la radiología genómica se permita una mejor subclasiﬁcación y tratamiento personalizado¹⁷. La presentación clínica depende de diferentes factores, incluyendo la localización, el tamaño de la masa y las estructuras comprometidas; la sintomatología incluye cefaleas, déficits neurológicos focales y progresivos, además de crisis convulsivas como los síntomas más comunes en la consulta de primera vez¹⁸. Aquellos con tumores en el lóbulo frontal pueden sufrir cambios de la personalidad y el estado de ánimo, aquellos con epilepsia tienden a vivir más¹⁹. El procedimiento de imagen preferido para el abordaje diagnóstico es la resonancia magnética nuclear contrastada, mientras que la tomografía computarizada es preferible en los casos de

urgencia²⁰. El diagnóstico definitivo es por histología²¹. El tratamiento implica la máxima resección o la obtención de biopsia del tumor cuando esta no es posible (tumores en tallo encefálico), además del uso de radioterapia y quimioterapia. A pesar del tratamiento intensivo, el pronóstico general es malo y la supervivencia media ronda los 15 meses^{22,23}. En pacientes pediátricos que presentan tumores congénitos, el teratoma es el tumor primario más común. Los tumores congénitos se consideran diferentes desde el punto de vista histológico y molecular; algunos provienen de células neuronales, se agrupan como tumores neuroectodérmicos primitivos que representan los malignos más comunes en este grupo²⁴⁻²⁶. Los meduloblastomas son para los pacientes pediátricos en general las neoplasias primas malignas más comunes, con su pico de incidencia a los 8 años, pudiendo aparecer en adultos; la detección temprana mejora el pronóstico. Los tumores primarios del SNC representan el 9.4% del total de neoplasias, además de mostrarse como el tumor sólido más común y segunda causa de muerte por cáncer en aquellos con 0-19 años²⁷⁻²⁹. Su conocimiento epidemiológico es necesario, ya que permite un abordaje más personalizado; desgraciadamente no se cuenta con suficientes estudios recientes que aborden las características de los tumores de alto grado dentro de la literatura de habla hispana. Se busca definir las características clínicas y epidemiológicas más importantes.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes dentro de cualquier grupo etario con diagnóstico histológico de tumor primario del SNC de alto grado por medio de una revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de tumores grado 3 o 4 de la OMS en el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2020 utilizando el código de la Clasificación internacional de enfermedades, 10.^a edición (C-71), que proporcionó el departamento de estadística del centro. Se obtuvieron datos demográficos, incluyendo variables como sexo, edad, entidad federativa de residencia actual y de origen. Además, se registró la presencia de comorbilidades, síntomas pivot (presentación clínica inicial), síntomas cardinales (síntomas que hicieron ir a consulta), diagnóstico y si fallecieron.

El comité de ética e investigación del instituto de los autores autorizó la difusión, publicación y permiso de análisis de expedientes clínicos con clave de registro MP20-00001. Como criterios de exclusión se incluyó el no haber sido diagnosticado en el tiempo de la revisión,

el mal llenado del expediente clínico, la no inclusión de las variables que estudiar, además de no contar con diagnóstico por histología. Para el análisis estadístico se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para distribución normal de las variables, las variables continuas fueron representadas mediante media y desviación estándar o mediana e índice intercuartil y las variables categóricas fueron representadas mediante porcentajes. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS v26 (SPSS Inc. Software, Chicago, Illinois, EE.UU.). El tamaño mínimo de la muestra de una población a estudiar de 169 casos brindados por el departamento de estadística; que requirió un nivel de confianza del 95%, margen de error del 5% y heterogeneidad del 50%, fue calculado como 105 casos.

Resultados

Se incluyeron 114 casos de tumores primarios de alto grado del SNC. Posterior a la revisión y exclusión de casos, existió una leve predilección por el sexo masculino, encontrándose 64 casos (56.1% una relación 1.3:1), 52 (45.6%) habían fallecido al momento de realizar el estudio y el diagnóstico histológico más común fue el de GBM, seguido por meduloblastoma y ependimoma anaplásico. La localización más común fue el lóbulo frontal, en 37 casos (32.5%), seguido por fosa posterior en 27 casos (23.7%) y en tercer lugar el lóbulo temporal en 14 (12.3%). La gran mayoría tuvo un síntoma pivote por lo menos por 3-6 meses antes de ir a consulta y el más común fue la cefalea holocraneal en 50 pacientes (43.8%), seguido por crisis convulsivas, debilidad muscular y hemiparesia corporal. El síntoma más común que hizo a los pacientes ir a consultar fueron las crisis convulsivas en 23 pacientes (19.9%), seguido por alteración de estado de conciencia en 18 (15.8%), aquellos que iniciaron con convulsiones tardaron menos tiempo en general para buscar atención médica. La mayoría, 70 pacientes (61.4%), no contaban con antecedentes personales no patológicos de importancia, mientras que solo 20 (17.5%) casos tenían historia familiar de cáncer establecida, la mayoría no tenía comorbilidad y 54 (47.4%) recibieron más de tres abordajes terapéuticos con intención curativa (resección, quimioterapia, radioterapia o colocación de válvula de drenaje ventrículo peritoneal), 3 (2.8%) recibieron tratamiento médico paliativo como sedación, uso de esteroides para edema cerebral y anticonvulsivantes (Tabla 1).

La edad promedio en pacientes pediátricos fue de 8 años, mientras que en adultos fue de 51 años; se encontraron 56 tumores de alto grado en pediátricos y 58

en adultos; en ambos grupos la mayoría fue de sexo masculino, el tumor de adultos más común fue el GBM en 35 (60.3%) casos; en pediátricos fueron 4 (7.1%) casos, la mayoría de tumores pediátricos fueron meduloblastoma en 20 (35.7%) pacientes, mientras que en adultos estos fueron 5 (8.6%); el ependimoma anaplásico, que representó el tercer tumor más frecuente, fue exclusivo de pacientes pediátricos (Fig. 1).

Los pacientes pediátricos tuvieron más tumores grado 3, 20 (35.7%) frente a 6 (10.3%) de adultos. El lóbulo frontal fue el más afectado en adultos, en 31 (53.9%) de estos, mientras que fosa posterior en pediátricos en 23 (41.1%), el síntoma pivote más común en pediátricos y adultos fue la cefalea (48.4 y 38.2%), seguido por debilidad muscular e irritabilidad en adultos. Las crisis convulsivas también fueron la presentación que más llevó a pacientes a consultar (23.4% en pediátricos y 17.7% en adultos); seguido por alteración de estado de alerta en pediátricos y hemiparesia corporal en adultos. Los adultos presentaron en un 27.6% más de un síntoma cardinal para ir a consultar, frente al 17.9% de los pediátricos, solo un pediátrico presentó tres síntomas, frente a cinco adultos (Tabla 2).

El tumor más mortal a partir de los 10 años fue el GBM en todos los grupos etarios, mientras que en el grupo de 0-10 años el meduloblastoma ocupó este lugar (Fig. 2).

Los tumores que también se encargaron de representar mayor estancia hospitalaria fueron el meduloblastoma y el GBM (Fig. 3).

Discusión

En el estudio de Jaime Guevara et al.³⁰ realizado en el 2003 se abordó un seguimiento de 10 años y estudiaron 151 pacientes, incluyendo a gliomas de bajo grado. Se demostró que después de los 70 años de edad, la mayoría son tumores malignos (87.5%) comparado con este, donde se encontró que adultos en general tenían menos tumores de grado 3 y que prácticamente todos eran grado 4 a partir de edades superiores, además de resaltar la falta de estudios epidemiológicos sobre tumores del SNC en México, otros hallazgos similares fueron la mayoría de sexo masculino, el GBM como tumor maligno más frecuente y la sintomatología clínica para acudir a consulta. A su vez mostraron una mortalidad superior, un 56.4% que se puede atribuir al tiempo de 10 años. Hernández et al.³¹, con datos de los años 2000-2006, analizaron los datos obtenidos de un centro sobre el GBM en 120 pacientes, de estos, 4 fueron pediátricos, que en este caso representó un 3.3% de su población, mientras que

Tabla 1. Características de la población

Variable	N = 114 (%)
Hombre	64 (56.1)
Edad*	19 (8-51)
Fallecidos	52 (45.61)
Pediátricos	26/56 (46.4)
Adultos	26/58 (44.8)
Grado OMS	N = 114 (%)
3	26 (22.8)
4	88 (77.2)
Localización tumor	N = 114 (%)
Lóbulo frontal	37 (32.5)
Fosa posterior	27 (23.7)
Lóbulo temporal	14 (12.3)
Tallo encefálico	9 (7.9)
Lóbulo parietal	8 (7.0)
Cerebelo	6 (5.3)
Hipotálamo	4 (3.5)
Tálamo	4 (3.5)
Lóbulo occipital	3 (2.7)
Glándula pineal	2 (1.8)
Síntoma pivote	N = 128 (%)
Cefalea holocraneana	56 (43.75)
Convulsiones	18 (14.06)
Debilidad muscular	9 (7.03)
Hemiparesia corporal	9 (7.03)
Náuseas y/o vómitos	8 (6.25)
Cefalea hemicraneana	6 (4.68)
Alteración estado de alerta	5 (3.9)
Síndrome cerebeloso	5 (3.9)
Ataxia	3 (2.34)
Irritabilidad	3 (2.34)
<i>Tinnitus</i>	3 (2.34)
Trombosis venosa profunda	3 (2.34)
Número de síntomas pivote por paciente	N = 114 (%)
1	100 (87.7)
2	12 (10.5)
3	2 (1.8)
Síntomas cardinales	N = 146 (%)
Convulsiones	29 (19.86)
Alteración estado de alerta	23 (15.75)
Hemiparesia corporal	20 (13.69)
Cefalea holocraneana	13 (8.9)
Síndrome cerebeloso	12 (8.21)
Parálisis facial	9 (6.16)
Ataxia	7 (4.79)
Náusea y/o vómitos	5 (3.42)
Debilidad muscular	5 (3.42)
Alteración visión	3 (2.05)
Otros	20 (13.68)
Número de síntomas cardinales por paciente	N = 114 (%)
1	88 (77.2)
2	20 (17.5)
3	6 (5.3)
Antecedentes personales no patológicos	N = 114 (%)
Tabaquismo	25 (21.92)
Alcoholismo	19 (16.66)
Ninguno	70 (61.4)

Tabla 1. Características de la población (continuación)

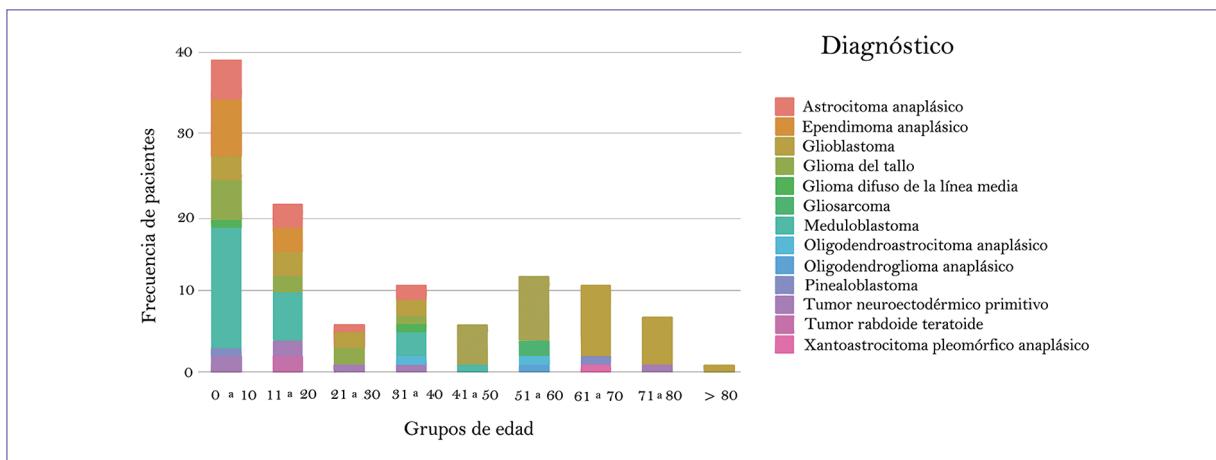
Variable	N = 114 (%)
Historia familiar de cáncer	N = 114 (%)
Sí	20 (17.5)
No	94 (82.5)
Comorbilidades	N = 129 (%)
Ninguna	74 (57.36)
Hipertensión arterial sistémica	21 (16.27)
Diabetes mellitus tipo 2	14 (10.85)
Enfermedad psiquiátrica previa	10 (7.75)
Tratamiento neoplasia	N = 289 (%)
Resección completa	104 (35.98)
Radioterapia	17 (5.88)
Quimioterapia	59 (20.41)
Colocación válvula de drenaje ventrículo	75 (25.95)
Peritoneal	
Resección parcial	26 (8.99)
Médico paliativo	8 (2.76)
Número de tratamientos por paciente	N = 114 (%)
0	3 (2.6)
1	28 (24.6)
2	29 (25.4)
3	37 (32.5)
4	17 (14.9)

OMS: Organización Mundial de la Salud.

*Uso de mediana, cuartil 1 y cuartil 3 para representar datos

en nuestro estudio hubo 4 pediátricos con GBM, que representó el 10.3% de los 39 GBM totales, mostraron una predisposición masculina, cefalea como manifestación clínica más frecuente sin especificar si fue el síntoma que los hizo buscar atención médica o el tiempo que llevaban con este, mostraron predilección por lóbulo frontal y temporal, la localización de tálamo y lóbulo occipital fueron raras, el 58.3% de su población recibió resección y radioterapia y el 12.5% triple terapia con resección, radioterapia y quimioterapia, ellos también reportaron dos gliosarcomas en su estudio. Mujtaba et al.³² estudiaron tumores de alto grado durante 5 años en un centro de la India, en 226 pacientes, mostrando mayor predisposición del sexo masculino, el grupo de edad más común fue 41-50 años (en nuestro caso fue 51-60 años) con un 11.9% representando el grupo menor de 20 años, en nuestro caso, los pediátricos representaron casi la mitad, su paciente más joven tenía 12 años, mientras que nosotros reportamos pacientes que iban desde 0 años; los síntomas más comunes reportados fueron dolor de cabeza, vómitos y debilidad o fatiga, el tumor predominante fue el GBM, seguido por oligodendroastrocitoma y oligodendrogioma, que en nuestro caso representaron el 2.7% frente al 15% de ellos. En la Universidad La Sapienza, en Roma, se mostró como edad promedio de

(continúa)

**Figura 1.** Tipos histológicos por grupo de edad.**Tabla 2.** Comparación población pediátrica y adulta

	Pediátricos (< 18 años) N = 56 (%)	Adultos (≥ 18 años) N = 58 (%)
Hombre	32 (57.14)	32 (55.17)
Edad*	8 (5-11.75)	51 (35.5-62.25)
Fallecimientos	26 (46.4)	26 (44.8)
Diagnóstico		
1. Glioblastoma	4 (7.1)	35 (60.3)
2. Meduloblastoma	20 (35.7)	5 (8.6)
3. Ependimoma anaplásico	10 (17.9)	0 (0)
Grado OMS		
3	20 (35.7)	6 (10.3)
4	36 (64.3)	52 (89.7)
Tumor localización		
1. Frontal	9 (17.9)	32 (53.9)
2. Fosa posterior	23 (41.1)	4 (6.9)
3. Temporal	3 (5.4)	7 (13.6)
Síntoma pivotante	N = 62 (%)	N = 68 (%)
Cefalea holocraneana	30 (48.38)	26 (38.23)
Convulsiones	2 (3.22)	4 (5.88)
Debilidad muscular	13 (20.96)	6 (8.82)
Irritabilidad	0 (0)	9 (13.23)
Síntoma cardinal	N = 67 (%)	N = 79 (%)
1. Cefalea holocraneana	4 (5.97)	9 (11.39)
3. Convulsiones	15 (23.38)	14 (17.72)
4. Alteración estado de alerta	13 (19.4)	10 (12.65)
5. Vómitos y/o náuseas	3 (4.48)	4 (5.06)
6. Tinnitus	0 (0)	1 (1.26)
7. Síndrome cerebeloso	8 (11.94)	4 (5.06)
8. Debilidad muscular	0 (0)	5 (6.32)
9. Hemiparesia corporal	4 (5.97)	16 (20.25)
Número de síntomas cardinales		
1	46 (82.1)	42 (72.4)
2	9 (16.1)	11 (19)
3	1 (1.8)	5 (8.6)

(continúa)

Tabla 2. Comparación población pediátrica y adulta
(continuación)

	Pediátricos (< 18 años) N = 56 (%)	Adultos (≥ 18 años) N = 58 (%)
Antecedentes		
Tabaquismo	2 (3.57)	23 (39.65)
Alcoholismo	0 (0)	20 (34.48)
Nada	53 (94.64)	19 (32.75)
Historia familiar de cáncer	9 (16.1)	11 (19)
Tratamiento	N = 158 (%)	N = 131 (%)
1. Resección	60 (37.97)	44 (33.58)
2. Resección parcial	9 (5.69)	8 (6.1)
3. Quimioterapia	27 (17.08)	32 (24.42)
4. Radioterapia	38 (24.05)	37 (28.24)
5. Colocación válvula de drenaje ventrículo peritoneal	20 (12.65)	6 (4.58)
6. Médico paliativo	4 (2.53)	4 (3.05)
Número de tratamientos		
0	2 (3.6)	1 (1.7)
1	13 (23.2)	15 (25.9)
2	18 (32.1)	11 (19)
3	9 (16.1)	28 (48.3)
4	14 (25)	3 (3.2)

OMS: Organización Mundial de la Salud.

*Mediana, cuartil 1 y 3 para presentar datos.

aparición de tumor maligno primario los 57 años, siendo la mayoría hombres³³. En un estudio a largo plazo, 35 años, en Navarra, España, se estudiaron 1,175 tumores de alto grado, la mayoría fueron hombres y aproximadamente el 10% pediátricos, el grupo de edad principal fue 55-64 años; los gliomas fueron la neoplasia más común, seguido por inespecíficos y embrionarios³⁴. Se muestra la variabilidad morfológica que existe dentro de los diferentes sitios geográficos mencionados, de importancia es

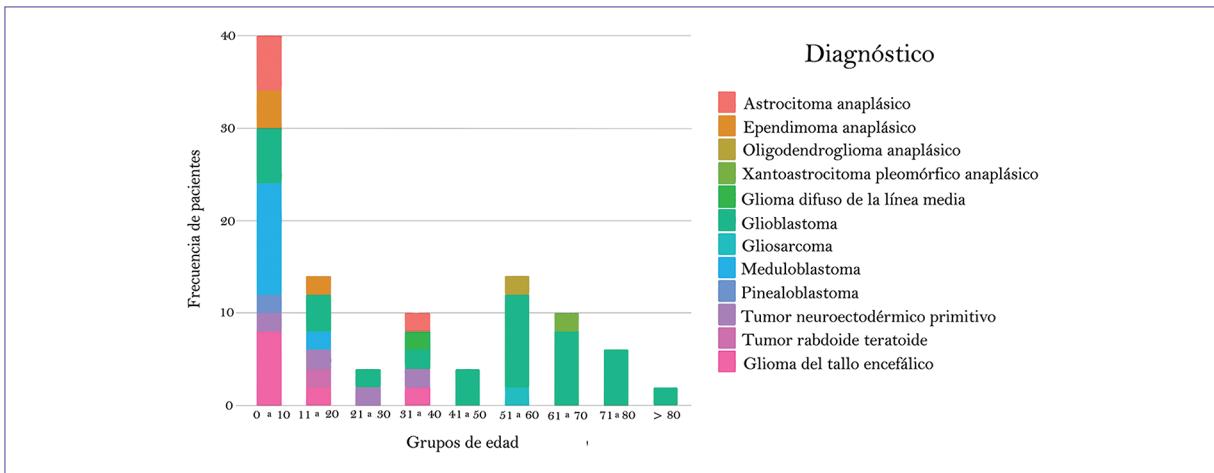


Figura 2. Muertes causadas por tipos histológicos.

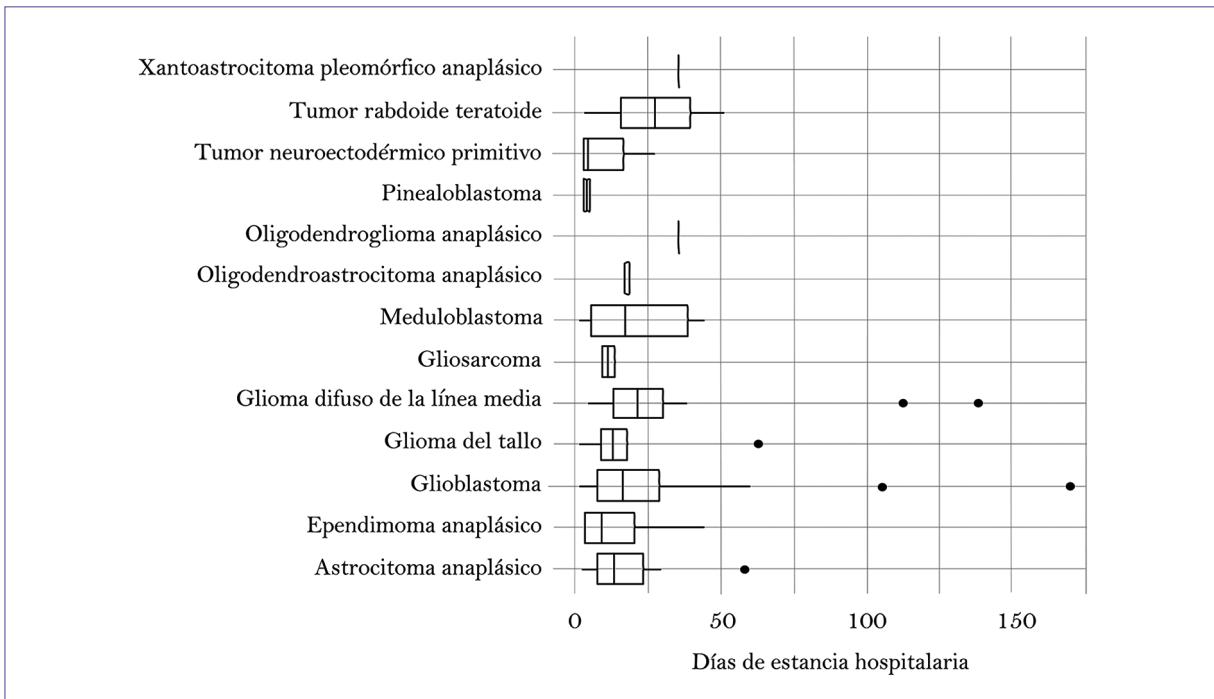


Figura 3. Días de estancia por tipos histológicos.

mencionar que la población estudiada pertenece en su totalidad al área metropolitana de Monterrey, se observa además la importancia de prestar atención a los síntomas que algunos consideran benignos como la cefalea, insistiendo principalmente en las *red flags* de esta misma, se ha reconocido la importancia de encontrar estos tumores de manera temprana para mejorar la supervivencia y es de recalcar que al momento de abordar el segundo y tercer lugar en frecuencia en adultos y pediátricos estos

muestran variación, se puede observar la importancia general que tienen estos al mencionar los días de estancia, algunos superando 50 días o 100 días representando un golpe a la economía y al desarrollo biopsicosocial en un solo internamiento. El insistir en el abordaje terapéutico intensivo cuando sea pertinente es necesario además de mencionar la necesidad que existe en la población latinoamericana de estudios epidemiológicos más especializados como prospectivos y que se basen en ramas

emergentes de la medicina, buscando clasificación morfológica, pero a su vez una tipificación genética y/o molecular. Limitaciones: no contar con escalas de funcionalidad, no contar con mortalidad exacta, el tiempo de 5 años por ser el tiempo de almacenaje de expedientes (un estudio prospectivo es necesario). Es de resaltar dentro de las fortalezas de este estudio la clasificación histológica precisa, uso de conceptos de síntoma cardinal, pivote y la duración; y la inclusión de todos los de alto grado.

Agradecimientos

A los grupos estudiantiles GECEN y STROKE de la UANL y sus maestros.

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 conflictos 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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Bell JS, Koffie RM, Rattani A, Dewan MC, Baticulon RE, Qureshi MM, et al. Global incidence of brain and spinal tumors by geographic region and income level based on cancer registry data. *J Clin Neurosci.* 2019;66:121-7.
2. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2865-72.
3. McFadie-Figueroa JR, Lee EQ. Brain Tumors. *Am J Med.* 2018;131(8):874-82.
4. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Sofiotti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):5.
5. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol.* 2015;17(Suppl 4):iv1-iv62.
6. Hygino da Cruz LC Jr, Kimura M. Neuroimaging and genetic influence in treating brain neoplasms. *Neuroimaging Clin N Am.* 2015;25(1):121-40.
7. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):301-11.
8. Leee R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1553-64.
9. Chand MT, Kupsky W. Glioblastoma, IDH wildtype [Internet]. PathologyOutlines.com website. Disponible en: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstimorglioblastoma.html>
10. Blissitt PA. Clinical practice guideline series update: care of the adult patient with a brain tumor. *J Neurosci Nurs.* 2014;46(6):367-8.
11. Ellor SV, Pagano TA, Avgeronopoulos NG. Glioblastoma: background, standard treatment paradigms, and supportive care considerations. *J Law Med Ethics.* 2014;42(2):171-82.
12. Alifiris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther.* 2015;152:63-82.
13. Goedenberger M, Jenkins R. Genetics of adult glioma. *Cancer Genet.* 2012;205(12):613-21.
14. Barchana M, Margalit M, Liphshitz I. Changes in brain glioma incidence and laterality correlates with use of mobile phones: A nationwide population-based study in Israel. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:5857-63.
15. Joseph GP, McDermott R, Baryshnikova MA, Cobbs CS, Ulasov IV. Cytomegalovirus as an oncomodulatory agent in the progression of glioma. *Cancer Lett.* 2017;384:79-85.
16. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro Oncol.* 2015;17(4):488-504.
17. Vitucci M, Hayes DN, Miller CR. Gene expression profiling of gliomas: merging genomic and histopathological classification for personalised therapy. *Br J Cancer.* 2011;104(4):545-53.
18. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quiñones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *J Neurosurg.* 2009;111(2):282-92.
19. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M. Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment; recent literature review. *Curr Med Chem.* 2017;24(27):3002-9.
20. Wick W, Gorlia T, Bent M, Vecht C, Steuve J, Brandes A, et al. Radiation therapy and concurrent plus adjuvant temsirolimus (CCI-779) versus chemoirradiation with temozolamide in newly diagnosed glioblastoma without methylation of the MGMT gene promoter. *J Clin Oncol.* 2014;32:2003.
21. National Comprehensive Cancer Network [sede web]. National Comprehensive Cancer Network, Log in. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
22. Alamo L, Beck-Popovic M, Gudinchet F, Meuli R. Congenital tumors: imaging when life begins. *Insights Imaging.* 2011;2(3):297-308.
23. Cassart M, Bossou N, Garel C, Euriel D, Avni F. Fetal intracranial tumors: a review of 2 cases. *Eur Radiol.* 2008;18:2060-6.
24. Isaacs HJr. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol.* 2002;27(5):333-42.
25. Rossi A, Caracciolo V, Russo G, Reiss K, Giordano A. Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(4):971-6.
26. Cervoni L, Maleci A, Salvati M, Delfini R, Cantore G. Medulloblastoma in late adults: report of two cases and critical review of the literature. *J Neurooncol.* 1994;19:169-73.
27. Kaderali Z, Lamberti-Pasculli M, Rutka JT. The changing epidemiology of paediatric brain tumours: a review from the Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst.* 2009;25(7):787-93.
28. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
29. Diagnóstico y tratamiento inicial de tumores de sistema nervioso central en pacientes pediátricos en primer y segundo nivel de atención. Evidencias y Recomendaciones [Internet] México: CENETEC; 2018. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-ISSSTE-136-18/ER.pdf>
30. Guevara Donde JE. Incidencia de gliomas malignos en derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz, México. *Arch Neurocienc.* 2004;9:80-4.
31. Hernández-Reyna R, Medellín-Sánchez R, Cerdá-Flores RM, Calderón-Garcidueñas AL. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes mexicanos con glioblastoma multiforme. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010;48(2):121-6.
32. Jan BM, Sarmast AH, Bhat AR, Kirmani AR. Profile of high grade glioma: A single center experience. *Gulf J Oncol.* 2018;1(26):27-32.
33. Donato V, Papaleo A, Castrichino A, Banelli E, Giangaspero F, Salvati M, et al. Prognostic implication of clinical and pathologic features in patients with glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide. *Tumori J.* 2007;93(3):248-56.
34. Etxeberria J, Román ES, Burgui R, Guevara M, Moreno-Iribas C, Urbina MJ, et al. Brain and central nervous system cancer incidence in navarre (Spain), 1973-2008 and projections for 2014. *J Cancer.* 2015;6(2):177-83.



Prolactin increases cell migration of MCF-7 cells without inducing an epithelium-mesenchyme transition

Jesús A. Lara-Reyes¹, Zuleima H. Castillo-García², Gonzalo E. Aranda-Abreu³, Deissy Herrera-Covarrubias³, Clara L. Sampieri-Ramírez⁴, Arnoldo Aquino-Gálvez⁵, Jorge M. Suárez-Medellín³, Ma. Elena Hernández-Aguilar³, and Fausto Rojas-Durán^{3*}

¹Brain Research, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver.; ²Faculty of Bioanalysis, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver.; ³Brain Research Institute, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver.; ⁴Public Health Institute, Universidad Veracruzana, Xalapa, Ver.; ⁵Molecular Biology Laboratory, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico

Abstract

Objective: To evaluate the effect of prolactin (PRL) on the migration of MCF-7 breast cancer cells and the expression of E-cadherin. **Methods:** We used the wound healing assays to evaluate the migration of MCF-7 cells and the Western blot technique to evaluate the expression of E-cadherin. **Results:** The results show that PRL produced an increase in the migration of MCF-7 cells without inducing a reduction in the expression of E-cadherin. **Conclusions:** Prolactin significantly increased the migration of MCF-7 breast cancer cell line without inducing an epithelial-mesenchymal transition (EMT), which could be related to a collective type of migration.

Keywords: Prolactin. MCF-7 cells. Epithelial-mesenchymal transition. Cell migration assays. Cell movement. Breast neoplasms.

La prolactina incrementa la migración celular en las células MCF-7 sin inducir una transición epitelial-mesenquimal

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto de la prolactina (PRL) sobre la migración de las células de cáncer de mama MCF-7 y la expresión de E-cadherina. **Métodos:** Utilizamos los ensayos de rasgado y cierre de herida para evaluar la migración de las células MCF-7 y la técnica de Western blot para evaluar la expresión de E-cadherina. **Resultados:** Los resultados muestran que la prolactina produjo un incremento en la migración de las células MCF-7 sin inducir una reducción en la expresión de E-cadherina. **Conclusiones:** La prolactina incrementó significativamente la migración de la línea celular de cáncer de mama MCF-7 sin inducir una transición epitelial-mesenquimal (TEM), lo cual podría estar relacionado con una migración de tipo colectivo.

Palabras clave: Prolactina. Células MCF-7. Transición epitelial-mesenquimal. Ensayos de migración celular. Movimiento celular. Neoplasia de mama.

Correspondece:

*Fausto Rojas-Durán

E-mail: frojas@uv.mx

1665-9201/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. 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: 10-01-2021

Date of acceptance: 18-02-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000006

Available online: 23-05-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(1):54-58

www.gamo-smeo.com

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer that currently affects women in the world. One of the main problems of breast cancer, like many solid tumors, is its ability to metastasize, this being the leading cause of death in cancer patients. One of the characteristics of metastasis is increased cell migration, which is the main process for cancer cells to invade and metastasize¹.

Metastasis is the spread of cancer cells from the original site (primary tumor) to other sites in the body to form a secondary tumor; if metastasis did not occur, surgical removal of the tumor would be enough to control the majority of malignant tumors². The ability to metastasize requires at least five steps: (1) invasion by tumor cell into adjacent structures, such as basement membranes; (2) passage into the blood or lymphatic vessels, with the release of tumor cells into the circulation (intravasation); (3) survival of tumor cells in circulating blood and overcoming immune surveillance; (4) escape from circulation (extravasation); and (5) implantation in a different tissue with the formation of a new tumor focus². Increased migration is the main process for cancer cells to invade and metastasize during the development of the disease¹.

Cell migration is the process by which cells move through tissues or on the surface of a culture dish, in which cytoplasmic expansions take part, it is a cyclical process that results from the combination of extension-contraction and adhesion-disengagement cycles³. It involves the spatial and temporal coordination of cellular components and is involved in multiple processes such as inflammatory responses, embryogenesis, organogenesis, and wound healing. However, aberrant cell mobility contributes to the development of diseases such as metastatic cancer⁴.

There are two main types of cell migration: (1) individual cell migration, where cells from the epithelium undergo epithelial-mesenchymal transition (EMT) to become mesenchymal cells with the ability to migrate, and (2) collective cell migration, where several cells move together maintaining characteristics similar to epithelial cells which are not governed by EMT⁵.

EMT is the process by which cells lose their epithelial characteristics and gain mesenchymal properties⁶. Among the changes involved are: loss of cell polarity, acquisition of a migratory capacity, invasive capacity, resistance to apoptosis, and increased production of the extra cellular matrix (ECM) components⁷. Epithelial cells form polarized sheets that anchor to the basement

membrane to maintain apical-basal polarity. In contrast, mesenchymal cells are embedded within the ECM⁸. This change in cellular behavior is mediated by a complex molecular regulation involving a large number of signaling pathways, some acting independently and others interconnected; the majority converge on the control of the expression of E-cadherin, whose down-regulation is the key molecular event in this process⁹. E-cadherin is a glycoprotein whose function is to help in calcium-dependent cell adhesion to form organized tissues due to the fact that it forms complexes with cytosolic proteins called catenins¹⁰. Several molecular differences have been observed between epithelial and mesenchymal cells. For example, mesenchymal cells express less E-cadherin compared to epithelial cells¹¹. Based on this observation, one of the most studied markers to evaluate EMT is the decrease in the expression of E-cadherin¹². In other words, a decrease in the expression of E-cadherin would be related to an individual cell migration and if the expression of E-cadherin is kept constant it can be related to a collective cell migration. On the other hand, it has been shown that prolactin (PRL) is capable of favoring the destruction of tumor cells in breast cancer through the activation of its receptor¹³. It was also reported that when some breast cancer cell lines, one of them MCF-7, were stimulated with PRL, a significant increase in cell migration was demonstrated¹⁴. Therefore, the objective of this study was to analyze the effect of PRL on the migration of MCF-7 breast cancer cells and on the expression of E-cadherin, to elucidate whether the migration of MCF-7 cells, by effect of the PRL, is individual or collective.

Methods

Cell culture

The MCF-7 breast cancer cell line (ATCC) was routinely cultured in sterile 90 × 20 mm Petri dishes (46 cm² growth area; Corning) and using RPMI-1640 culture medium (Lonza), supplemented with 8% (v/v) of fetal bovine serum (FBS) (Biowest), 2 mM glutamine (Biowest), 1 mM sodium pyruvate (Biowest), and 1% (v/v) penicillin/streptomycin (Sigma-Aldrich) at 37°C in a humidified atmosphere with 5% CO₂.

Cell migration assay

MCF-7 cells were seeded in 60 mm culture plates (21 cm² growth area; Corning), at a density of

1×10^5 cells/cm² in RPMI-1640 medium supplemented with 8% (v/v) of FBS (Biowest) and 1% (v/v) of penicillin/streptomycin (Sigma-Aldrich), and they were incubated at 37°C in an atmosphere of 5% CO₂ until total confluence. Pressure was applied to the confluent monolayer of cells with a sterile razor to mark the start line, the cells were scraped to one side of that line and the cells were washed 3 times with PBS. Subsequently, the cells were maintained in RPMI-1640 medium supplemented with 1% (v/v) of FBS (Biowest), with or without PRL (Sigma-Aldrich) at a concentration of 2 nM. The medium and treatment were replaced with fresh medium every 24 h. Cell migration was monitored for 72 h, photos were taken of each well in a delimited area with a reflex camera (CANON t6) adapted to an inverted microscope. The migration area in square micrometers was measured with ImageJ software¹⁵.

Western Blot

Protein expression in cells was analyzed by western blot. Briefly, at the end of the cell migration assay at 72 h, the cells were lysed with a buffer containing 1% (v/v) NP-40, 10 % (v/v) glycerol, 5 M NaCl, 1 M Tris pH 8, and cOmplete™ Mini Protease Inhibitor Cocktail (Roche), the samples were kept at -80°C until their analysis. Protein concentration was determined spectrophotometrically using the Pierce BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific). 20 µg of proteins treated under denaturing conditions with Laemmli buffer were electrophoresed in denaturing polyacrylamide gels (SDS-PAGE) at 10% and transferred to a nitrocellulose membrane (Bio-Rad). The membranes were blocked for 1 h with 5% skim milk in 1% TBS-Tween. Subsequently, they were incubated for 18 h at 4°C with the corresponding primary antibodies: anti-E-cadherin dilution 1/200 (sc-8426 Santa Cruz Biotechnology) and anti-GAPDH dilution 1/500 (sc-25778 Santa Cruz Biotechnology). Subsequently, they were incubated with biotinylated anti-mouse secondary antibody (BA-2000, Vector Laboratories) and anti-rabbit (BA-1100, Vector Laboratories), both at a 1:200 dilution. Finally, the proteins were detected using avidin and biotinylated HRP from the Vectastain ABC kit (Vector Laboratories) and scanned using the ChemiDoc XRS + equipment (Bio Rad), the densitometry was analyzed with the software Image Lab 6.0.1. and the expression of the proteins was reported as relative density normalized to the loading control.

Statistical analysis

Cell migration data were analyzed with one-way ANOVA followed by a *post hoc* Tukey test. Data derived from Western Blot were analyzed with Kruskal-Wallis followed by Dunn's *post hoc* test.

Results

PRL increases cell migration in MCF-7 cells

Stimulation of MCF-7 cells with PRL at a concentration of 2 nM significantly increased the area (square microns) of migrating cells after 72 h of treatment (Fig. 1).

PRL does not induce the epithelium-mesenchyme transition in vitro in MCF-7 cells

Once it was shown that PRL increases the migration of MCF-7 cells, it was analyzed whether this same treatment could induce EMT in the same cells. EMT was evaluated through the expression of E-cadherin using the Western blot technique (Fig. 2). The results show that stimulation with PRL (2 nM) for 72 h did not induce a decrease in the expression of E-cadherin with respect to the control group, for which it can be considered that the migration of MCF-7 cells was carried out without inducing an EMT.

Discussion

In this article, we demonstrate that PRL increases cell migration without inducing EMT in MCF-7 breast cancer cells. When MCF-7 cells were treated with PRL for 72 h, they significantly increased the cell migration area with respect to the control and did not induce a decrease in the expression of E-cadherin, which indicates that an EMT was not carried out.

PRL is a hormone that is involved in the tumorigenesis of the mammary gland and in the migration of cancer cells^{14,16,17}; however, the existing information does not indicate whether the migration induced by PRL is individual or collective. Although there is information on the effect of PRL on vascular endothelial cadherin to carry out the development of the corpus luteum¹⁸ or on the expression levels of mRNA and E-cadherin protein in the growth of mammary gland epithelial cells (MECs)¹⁹, the relationship between PRL induced cell migration and E-cadherin levels had not previously been analyzed.

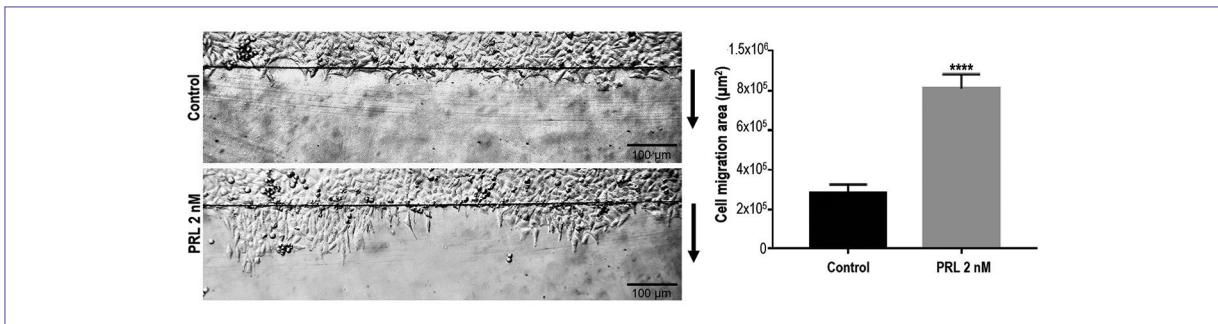


Figure 1. Migration of MCF-7 cells after 72 h of 2 nM PRL administration. Arrows indicate the direction of migration. The top black line indicates where the migration begins. The area covered by the migrating cells was measured in μm^2 . Images are representative of three separate experiments and were converted to gray scale. $p < 0.0001$ against control.

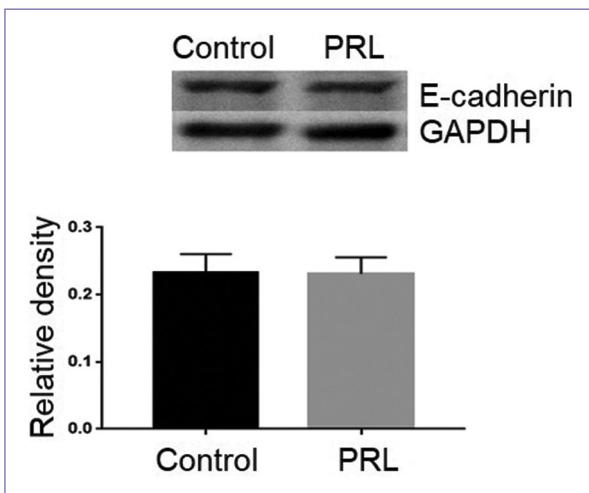


Figure 2. Western blot for E-cadherin expression. It is observed that PRL does not induce the loss of E-cadherin expression after a 72 h treatment with 2 nM PRL. GAPDH was used as a loading control, the density was normalized against it. The images are representative, the experiment was repeated 3 times. No significant difference was found.

At present, there are some studies that report the role of PRL in the migration of the MCF-7 cell line. PRL at doses of 50 ng/ml (2.17 nM) and 100 ng/ml (4.35 nM) has been reported to increase migration in breast cancer cell lines T47D, ZR75-1, and MCF-7 through inducing changes in actin cytoskeleton remodeling, which was demonstrated by the increase in the expression levels of the proteins involved (c-Src, moesin, FAK, and their phosphorylated forms)¹⁴. Although the concentration used in this study is similar to that used in our study (2 nM), there are differences regarding the type of PRL used, as well

as the type of incubation. Other studies have also shown that PRL induces migration in MCF-7 cells through different regular mechanisms such as PAK1¹⁶, sphingosine kinase 1²⁰, PI3K²¹; however, none of these studies have evaluated the effect of PRL on intercellular junctions. Although PRL acts in the actin cytoskeleton remodeling to induce cell migration¹⁴, its effect on molecules involved in adherent junctions (important for cell migration) such as E-cadherin, is practically unknown.

EMT has been directly related to the type of cell migration that can occur. The cells that migrate individually are those coming from epithelia that, through an EMT, are delaminated and become mesenchymal cells with the capacity to migrate. On the other hand, collective migration involves the movement of several cells, forming part of a group, row or layer, which maintain characteristics similar to those of epithelial cells, which is why it is considered that an EMT itself is not present²². Of these two types of migration, collective migration is the one with the greatest potential to cause metastasis, this potential being 23-50 times greater than individual cell migration²³. In this regard, various markers involved in EMT have been described; one of the most studied is the decrease in the expression of E-cadherin¹².

The loss of E-cadherin is a key characteristic of EMT, which is why it is considered as a marker, during which cancer cells lose their epithelial phenotype and acquire a mesenchymal phenotype that gives them greater migratory and invasive capacity^{24,25}. Thus, for cancer cells to metastasize, they must first detach from the primary tumor, which is facilitated by the EMT process. The functional loss of cell adhesion, mediated by the loss of E-cadherin, allows cells to detach from the primary tumor, invade adjacent tissues, and migrate to distant sites where they establish to form metastatic tumors²⁵. Therefore, a

decrease in the expression of E-cadherin can be related to an individual type migration. However, the results obtained show that PRL, despite increasing cell migration, did not decrease E-cadherin levels. Accordingly, the type of cell migration induced by this hormone could be related to collective migration. To date, the relationship between the type of migration induced by PRL and the levels of E-cadherin expression is not fully known. Nevertheless, there is information that supports that PRL can upregulate the expression levels of mRNA and E-cadherin protein to efficiently carry out the proliferation of MECs¹⁹, even though these studies are focused on cell proliferation.

Finally, we can conclude that PRL significantly increased the migration of the MCF-7 breast cancer cell line without inducing EMT, which could be linked to a collective type migration.

Funding

Supported by a research grant from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), with grant number 467819.

Conflicts of interest

The authors declare that they have 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.

References

1. Chen H, Nalbantoglu J. Ring cell migration assay identifies distinct effects of extracellular matrix proteins on cancer cell migration. *BMC Res Notes*. 2014;7:183.
2. Arvelo F, Cotte C. Metaloproteasas en la progresión tumoral: revisión. *Invest Clin*. 2006;47:185-205.
3. Justus CR, Leffler N, Ruiz-Echevarria M, Yang LV. *In vitro* cell migration and invasion assays. *J Vis Exp*. 2014;88:1-8.
4. Doyle AD, Petrie RJ, Kutys ML, Yamada KM. Dimensions in cell migration. *Curr Opin Cell Biol* 2013;25:642-9.
5. Fernández-Esparrero CH. Mecanismos Moleculares que Regulan la Mi-gración Celular Colectiva; 2013. Available from: <http://hdl.handle.net/10433/652> [Last accessed on 2021 Jan 05].
6. Fujimoto S, Hayashi R, Hara S, Sasamoto Y, Harrington J, Tsujikawa M, et al. KLF4 prevents epithelial to mesenchymal transition in human corneal epithelial cells via endogenous TGF-β2 suppression. *Regen Ther*. 2019;11:249-57.
7. Troncoso D, Perpiñan IM, Aldana MS, Pachon AM. Transición epitelio mesénquima: de lo molecular a lo fisiológico. *Univ Méd*. 2017;58:1-10.
8. Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev*. 2013;27:2192-206.
9. Benedetti I, Reyes N. Transición epitelial-mesenquimal en la progresión del adenocarcinoma prostático. *Iatreia*. 2015;28:420-33.
10. Shenoy S. CDH1 (E-cadherin) mutation and gastric cancer: genetics, molecular mechanisms and guidelines for management. *Cancer Manag Res*. 2019;11:10477-86.
11. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:131-42.
12. Moreno-Jaime B, Esparza-López J, Castro-Sánchez A, Escobar-Arriaga E, Medina-Franco H, León-Rodríguez E, et al. El factor de crecimiento epidérmico induce transición epitelio-mesénquima en cultivos primarios de cáncer de mama. *Gac Mex Oncol*. 2016;15:10-5.
13. González L, Zambrano A, Lazaró-Trueba I, López E, González JJ, Martín-Pérez J, et al. Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells. *Oncogene*. 2009;28:1298-308.
14. Da Silva PL, Do Amaral VC, Gabrielli V, Guevara MM, Mannella P, Baracat EC, et al. Prolactin promotes breast cancer cell migration through actin cytoskeleton remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 6:186.
15. Lara-Reyes JA, Jimenez-Buendia MG, Aranda-Abreu GE, Herrera-Covarrubias D, Sampieri CL, Aquino-Galvez A, et al. Razor scrape assay, an alternative variation to wound and healing assays. *MethodsX*. 2020; 7:101135.
16. Hammer A, Rider L, Oladimeji P, Cook L, Li Q, Mattingly RR, et al. Tyrosyl phosphorylated PAK1 regulates breast cancer cell motility in response to prolactin through filamin A. *Mol Endocrinol*. 2013;27:455-65.
17. Hammer A, Diakonova M. Prolactin-induced PAK1 tyrosyl phosphorylation promotes FAK dephosphorylation, breast cancer cell motility, invasion and metastasis. *BMC Cell Biol*. 2016;17:31.
18. Binart N, Bachet A, Bouilly J. Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:362-8.
19. Tong J, Zhang H, Wu Y, Wang Y, Li Q, Liu Y. Oestrogens and prolactin regulate mammary gland epithelial cell growth by modulation of the WNT signal pathway. *Slov Vet Res*. 2016;53:141-9.
20. Döll F, Pfeilschifter J, Huwiler A. Prolactin upregulates sphingosine kinase-1 expression and activity in the human breast cancer cell line MCF7 and triggers enhanced proliferation and migration. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:325-35.
21. Maus MV, Reilly SC, Clevenger CV. Prolactin as a chemoattractant for human breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 1999;140:5447-50.
22. Doyle AD, Wang FW, Matsumoto K, Yamada KM. One-dimensional topography underlies three-dimensional fibroblast cell migration. *J Cell Biol*. 2009;184:481-90.
23. Aceto N, Bardia A, Miyamoto DT, Donaldson MC, Wittner BS, Spencer JA, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell*. 2014;158:1110-22.
24. Cai Y, Zhang M, Qiu X, Wang B, Fu Y, Zeng J, et al. Upregulation of FBXW7 suppresses renal cancer metastasis and epithelial-mesenchymal transition. *Dis Markers*. 2017;2017:8276939.
25. Mendonsa A, Na TY, Gumbiner B. E-cadherin in contact inhibition and cancer. *Oncogene*. 2018;37:4769-80.



Evaluación económica de denosumab en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con mieloma múltiple en México

Fernando Carlos-Rivera^{1*}, Jorge A. Guzmán-Caniupan², Adolfo Hernández-Garduño³,
Mónica Alva-Esqueda⁴, Therese Aubry-de Marcaumont⁵ y Luis M. Camacho-Cordero⁵

¹Departamento de Farmacoeconomía, AHS Health Consulting, Huixquilucan, Edo. de México; ²Departamento de Acceso, AHS Health Consulting, Huixquilucan, Edo. de México; ³Área Médica, AHS Health Consulting, Huixquilucan, Edo. de México; ⁴Departamento de Farmacoeconomía, Amgen México, Ciudad de México; ⁵Departamento de Economía de la Salud, Amgen México, Ciudad de México. México

Resumen

Objetivos: Desarrollar una evaluación económica de denosumab en comparación con un escenario mixto de ácido zoledrónico o no tratamiento si existe contraindicación a dicho agente debido a enfermedad renal grave (Mix AZ/No trt) en pacientes con mieloma múltiple (MM). **Métodos:** El análisis adoptó la perspectiva del sistema público de salud en México como pagador. Se trata de un modelo semi-Markov de supervivencia particionada de cinco estados de salud, con horizonte temporal de por vida. Se evaluaron las frecuencias de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) y los costos asociados con adquisición/infusión de medicamentos, manejo ordinario, atención de ERE, tratamiento de eventos adversos serios y tratamiento antimieloma. **Resultados:** El denosumab resultó más costoso pero más efectivo, con razones de costo-efectividad incremental de \$13,942 pesos mexicanos por ERE evitado y \$1,893 pesos mexicanos por mes extra vivido en supervivencia libre de progresión. En general, el modelo es robusto. **Conclusiones:** En pacientes con MM, el denosumab representa una intervención costo-efectiva frente al Mix AZ/No trt.

Palabras clave: Evaluación económica. Costo-efectividad. Denosumab. Ácido zoledrónico. Eventos relacionados con el esqueleto. Mieloma múltiple.

Economic evaluation of denosumab in the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in Mexico

Abstract

Objectives: To undertake an economic evaluation of denosumab in comparison with a mixed scenario consisted of zoledronic acid or no treatment if there is a contraindication to this agent due to severe renal impairment (Mix ZA/No trt) in patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** The analysis adopted the perspective of the Mexican public health care system as a payer. This is a partitioned-survival five-stages semi-Markov model for a life-time horizon. We evaluated the frequencies of skeletal-related events (SREs) as well as the costs associated to drug acquisition/infusion, routine patient management, medical attention of SREs, treatment of serious adverse events, and anti-myeloma treatment. **Results:** Denosumab use was more expensive but also more effective, with incremental cost-effectiveness ratios of \$13,942 Mexican pesos (MXN) per SRE avoided and \$1,893 MXN per additional month of progression-free survival. In general, the model is

Correspondencia:

*Fernando Carlos-Rivera

E-mail: fernando.carlos@ahs-mex.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/>).

Fecha de recepción: 14-12-2021

Fecha de aceptación: 19-04-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000119

Disponible en internet: 23-05-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(2):59-69

www.gamo-smeo.com

robust. Conclusions: In patients with MM, denosumab represents a cost-effective intervention in comparison with the Mix AZ/No trt.

Keywords: Economic evaluation. Cost-effectiveness. Denosumab. Zoledronic acid. Skeletal-related events. Multiple myeloma.

Introducción

Proporcionalmente hablando, el mieloma múltiple (MM) es el cáncer que con mayor frecuencia afecta al esqueleto. Se estima que del 80 al 90% de los pacientes con MM desarrolla lesiones óseas de tipo osteológico durante el transcurso de su enfermedad, las cuales se asocian con dolor severo y debilitante, hipercalcemia y complicaciones óseas, primordialmente fracturas de tipo patológico¹. La ocurrencia de eventos relacionados con el esqueleto (ERE, término que puede incluir fracturas patológicas, radioterapia a hueso, compresión medular y cirugía ósea²) en individuos afectados por MM empeora su pronóstico y constituye un factor determinante para la disminución de calidad de vida relacionada con la salud e incremento de mortalidad³⁻⁵.

La atención de los ERE impone una carga financiera sustancial sobre los sistemas de salud. Está bien documentado que los ERE elevan el uso de servicios médicos, tales como consultas de especialidad, atención en el servicio de urgencias, estancia hospitalaria, procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos (p. ej., radioterapia), sesiones de fisioterapia, así como la adquisición de medicamentos, dispositivos ortopédicos y material de osteosíntesis, según sea el caso⁶⁻⁹.

La mediana de tiempo transcurrido para ocurrencia de ERE en MM varía de 3 a 10 meses, siendo los pacientes que cuentan con historia de ERE significativamente más propensos a experimentar eventos subsecuentes². Por ello, es fundamental su prevención. Tanto el denosumab como el ácido zoledrónico (AZ) cuentan con evidencia favorable en este ámbito^{10,11} y se recomiendan en diversas guías de práctica clínica a nivel internacional¹²⁻¹⁵. No obstante, estos agentes difieren en su mecanismo de acción y vía de administración, con el denosumab asociándose con ciertas ventajas en aspectos generales de eficacia y de seguridad renal^{10,12-15}.

Una evaluación económica consiste en el análisis comparativo de los costos y desenlaces en salud entre dos o más intervenciones mutuamente excluyentes, destinado a contribuir en la toma de decisiones¹⁶. El objetivo del presente estudio fue comparar los costos y la efectividad del uso de denosumab en

MM con respecto al empleo del AZ o no tratamiento (en aquellos donde el AZ está contraindicado por tener insuficiencia renal grave) desde la perspectiva del sector público de salud en México como pagador.

Material y métodos

Descripción general

El análisis se desarrolló conforme a la Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México¹⁷. Se trata de un análisis de costo-efectividad, utilizando como medidas de desenlace el número de ERE y los meses de supervivencia libre de progresión (SLP).

Población objetivo

Pacientes adultos, derechohabientes de las instituciones del sector público de salud en México, con MM de diagnóstico reciente y que presentaron al menos una lesión lítica ósea documentada.

Intervenciones competitivas

Se comparó el denosumab a dosis de 120 mg administrada por vía subcutánea una vez cada cuatro semanas contra un escenario mixto en donde los pacientes pueden recibir AZ a dosis de 4 mg administrada mediante infusión intravenosa una vez cada cuatro semanas o no tratamiento (Mix AZ/No trt). La proporción de pacientes del escenario mixto que no reciben tratamiento es el 21.1%¹⁸ y corresponde a los individuos que presentan contraindicación al AZ por insuficiencia renal grave¹⁹.

Horizonte temporal y tasas de descuento intertemporal

Puesto que los pacientes con MM se encuentran en riesgo permanente de experimentar ERE, se contempló un horizonte temporal de por vida, definido operacionalmente como 500 ciclos de 28 días (\approx 38 años)^{20,21}.

Los costos y medidas de efectividad se descontaron a una tasa anual del 5% en el caso base¹⁷.

Modelo de decisión

Se adaptó un modelo semi-Markov de supervivencia particionada utilizado previamente por otros autores^{20,21}. El modelo consta de cinco estados de salud: cuatro de ellos se definen combinando las dicotomías según el uso (Sí/No) de una terapia dirigida al hueso (TDH; en este caso, denosumab o AZ) y la ocurrencia (Sí/No) de progresión de la enfermedad; el quinto estado de salud es «Muerto». Todos los pacientes con denosumab o AZ inician en el estado de salud «En tratamiento y preprogresión MM», mientras que los pacientes con enfermedad renal grave del brazo Mix AZ/No trt comienzan en el estado de salud «Fuera de tratamiento y preprogresión MM». El horizonte temporal transcurre en ciclos de 28 días (cuatro semanas). Mientras se encuentran bajo tratamiento, el modelo contempla los costos de adquisición y (si aplica) administración de denosumab o AZ, así como la posibilidad de experimentar eventos adversos serios o ERE. Los pacientes bajo tratamiento con TDH pueden suspender la terapia asignada, transitando así a cualquiera de los estados cuyo nombre comienza con «Fuera de tratamiento» (p. ej., «Fuera de tratamiento y preprogresión MM» o «Fuera de tratamiento y posprogresión MM» según corresponda), en el cual enfrentan riesgos mayores de sufrir ERE. Al experimentar progresión de la enfermedad, los pacientes transitan a cualquiera de los estados de salud cuyo nombre termina con «Posprogresión MM». En cualquier ciclo, e independientemente de si están bajo tratamiento o ya lo suspendieron y de si ya experimentaron progresión de la enfermedad o aun no lo han hecho, los pacientes pueden morir. Es importante señalar que el modelo incluye cuatro líneas de tratamiento antimieloma, con la primera de ellas comenzando al iniciar el modelo.

Parámetros clínicos

La tabla 1 presenta los parámetros clínicos del modelo. En el caso base, las frecuencias de ERE para denosumab y AZ se modelaron mediante las tasas crudas estimadas para cada tratamiento con la información del análisis de supervivencia con punto temporal de referencia (*landmark*) a 15 meses del ensayo clínico pivotal^{10,20}. La razón para utilizar este enfoque es que la mayoría de los ERE registrados en dicho

ensayo clínico ocurrió durante los primeros tres meses, de tal manera que al establecer a 15 meses el punto temporal de referencia es posible observar el efecto de los agentes estudiados de una manera más adecuada. Por su parte, la tasa de ERE en los pacientes que inician sin tratamiento por tener contraindicación al AZ o en aquellos que eventualmente abandonan el tratamiento con denosumab o AZ es más elevada que con cualquiera de las TDH y se calcula como el cociente de la tasa de AZ que corresponda y 0.57, siendo este último parámetro la razón de riesgos (RR) para ERE de AZ frente a no tratamiento¹¹. Al igual que en otras evaluaciones económicas, las tasas crudas se ajustaron al alza, permitiendo que sean más representativas de lo que se observa en el mundo real^{20,21}. Las tasas crudas anualizadas de ERE ajustadas para el mundo real se transforman a tasas por ciclo dividiéndolas por el número de ciclos de 28 días que hay en promedio por año; esto es, dividiéndolas por $13.04 \approx 365.25/28$. La distribución porcentual por tipo de ERE se calculó considerando las cifras combinadas de eventos registradas en ambos brazos (denosumab y AZ) durante el ensayo clínico pivotal^{10,20}: fractura patológica (1,280; 81.6%), radioterapia a hueso (174; 11.1%), cirugía ósea (104; 6.6%) y compresión medular (10; 0.6%). Se asumió que dicha distribución aplica por igual, tanto a las propias TDH como al no tratamiento.

Las probabilidades de transición entre los estados de salud dependen de las curvas de SLP, supervivencia global (SG) y tiempo para discontinuación (TTD). Particularmente, en cada ciclo del modelo el área bajo la curva de SG representa la proporción de pacientes vivos, el área bajo la curva de SLP representa la proporción de pacientes que permanece en preprogresión y la diferencia entre ambas proporciones corresponde a la proporción de pacientes en posprogresión. De igual manera, el área bajo la curva de TTD determina la proporción de pacientes que continúa bajo tratamiento con TDH en cada ciclo del modelo. La información de los eventos progresión y muerte en el ensayo clínico pivotal¹⁰ fue utilizada para efectuar extrapolaciones de las curvas de SG y SLP. Debido a que el comportamiento de la ocurrencia de mortalidad fue parecido entre ambos agentes¹⁰, con un valor de *hazard ratio* (HR) para SG con denosumab vs. AZ igual a 0.90 (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0.70-1.16; $p = 0.41$) ambos brazos se combinaron y se produjo una sola extrapolación utilizando todos los datos^{20,21}. Por el contrario, las curvas de SLP son específicas para cada TDH^{20,21}, ya que en este caso sí se presentó una diferencia

Tabla 1. Principales parámetros clínicos del modelo

Variable	Mínimo	Caso base	Máximo	Referencia
Contraindicación a AZ	20.2%	21.1%	22.0%	Qian et al. 2017 ¹⁸
Tasa cruda anualizada de ERE				Raje et al. 2018 ²⁰
AZ, primeros 14 meses	0.78	0.84	0.90	
AZ, mes 15 en adelante	0.14	0.18	0.22	
Denosumab, primeros 14 meses	0.77	0.83	0.89	
Denosumab, mes 15 en adelante	0.09	0.12	0.15	
RR _{ERE} AZ vs. No trt	0.37	0.57	0.76	Mhaskar et al. 2017 ¹¹
Factor de ajuste a mundo real	1.00	2.84	4.00	Terpos et al. 2019 ²¹
SG: Weibull Mu/Sigma	NA	8.107/0.898	NA	Terpos et al. 2019 ²¹
SLP: Gamma generalizada Mu (AZ/denosumab) Sigma (AZ/denosumab) Q (AZ/denosumab)	NA NA NA	3.870/4.008 -0.101/-0.048 0.971/0.710	NA NA NA	Terpos et al. 2019 ²¹
TTD: Weibull Mu/Sigma	NA	7.092/0.877	NA	Cálculos propios*
Tasa de EA serios, por ciclo				
ONM (AZ/denosumab)	NA	0.002/0.0047	NA	Terpos et al. 2019 ²¹
Hipocalcemia (AZ/denosumab)	NA	0.002/0.006	NA	
Toxicidad renal (AZ/denosumab)	NA	0.021/0.017	NA	

*Estimaciones basadas en la descomposición de Cholesky de la matriz de covarianza (los parámetros de covarianza no se muestran en la tabla).

AZ: ácido zoledrónico; ERE: eventos relacionados con el esqueleto; NA: no aplica; No trt: sin tratamiento; ONM: osteonecrosis de la mandíbula; RR: razón de riesgos; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TTD: tiempo para discontinuación.

estadísticamente significativa en el ensayo clínico pivotal,¹⁰ con un HR para denosumab vs. AZ igual a 0.82 (IC 95%: 0.68-0.99; p = 0.036). Al igual que con SG, los datos relacionados con la duración de tratamiento con AZ y denosumab en el ensayo clínico pivotal¹⁰ fueron bastante parecidos entre sí, optándose en esta ocasión por aplicar a denosumab la misma curva de TTD calculada para AZ^{20,21}. Se evaluaron diversas opciones de distribución paramétrica para cada curva, seleccionándose aquellas con la mejor combinación de bondad de ajuste y plausibilidad clínica. Así, el caso base se modela aplicando distribuciones Weibull para SG y TTD y distribuciones gamma generalizada para SLP.

El modelo está diseñado para que en ningún ciclo la probabilidad de muerte de los pacientes sea inferior a la de la población general de esa misma edad en México. La mortalidad por edad en México se estimó ponderando las probabilidades de morir en hombres y mujeres (calculadas a partir de las proyecciones de número de defunciones y de población a mitad de periodo en el año 2020, elaboradas por el Consejo Nacional de Población [CONAPO]²²) y la distribución por sexo en el ensayo clínico pivotal (proporción de varones: 54.4%)^{10,21}. Asimismo, el modelo evita que las

curvas de SLP se crucen con la de SG, lo cual es implausible.

Los parámetros de cumplimiento terapéutico o intensidad de dosis proceden del mismo ensayo clínico pivotal^{10,20,21} y únicamente se utilizan para la estimación de costos: 0.881 (IC 95%: 0.871-0.971) y 0.854 (IC 95%: 0.842-0.866) para denosumab y AZ, respectivamente. Se consideraron los tres eventos adversos serios que han sido analizados en otras evaluaciones económicas diseñadas en pacientes con MM: osteonecrosis de la mandíbula, hipocalcemia y toxicidad renal^{20,21}.

Uso de recursos y costos unitarios

Se evaluaron los costos directos médicos, constituidos por los siguientes rubros de gasto: adquisición de ambas TDH, administración de AZ mediante infusión intravenosa, manejo habitual de los pacientes, atención de ERE, tratamiento de eventos adversos serios y tratamiento antimieloma. Los valores se reportan en pesos mexicanos (de septiembre) del año 2020.

El costo de adquisición de las TDH se encuentra ajustado por persistencia (duración del tratamiento según la curva de TTD) y adherencia (p. ej., cumplimiento

Tabla 2. Costo de eventos relacionados con el esqueleto y de eventos adversos serios

Evento	Atención aguda*	Consultas ambulatorias†	Sesiones de fisioterapia‡	Total
Fractura patológica	\$72,752.73 ^a	\$5,491.07 ^h	\$13,934.70	\$92,178.50
Radioterapia a hueso	\$71,312.17 ^b	\$6,508.18 ⁱ	NA	\$77,820.35
Cirugía ósea	\$250,224.30 ^c	\$4,183.83 ^j	NA	\$254,408.13
Compresión medular	\$301,221.97 ^d	\$6,353.23 ^k	NA	\$307,575.20
ONM	\$45,438.31 ^e	NA	NA	\$45,438.31
Hipocalcemia	\$25,931.88 ^f	NA	NA	\$25,931.88
Toxicidad renal	\$38,592.98 ^g	NA	NA	\$38,592.98

*Valores de GRD en el IMSS, versión 201826, actualizados por inflación: a) promedio ponderado de casos no quirúrgicos (58.7% según Barlev et al.6, con un costo equivalente al GRD 542) y de casos quirúrgicos, con un costo promedio ponderado calculado a partir de Thorsteinsdottir et al.5 Trujillo-González et al.27 y diversos GRD (030, 168, 469, 480, 493 y 511); b) GRD 849; c) GRD 515; d) GRD 028; e) GRD 137; f) GRD 641, y g) GRD 700.

†Producto del costo por consulta de especialidad en tercer nivel en el IMSS para 201825 actualizado por inflación (\$1,549.57) y la frecuencia de consultas reportada en Body et al.7.28: h) 3.5 consultas, promedio ponderado de huesos largos (32.6%, basado en Thorsteinsdottir et al.5) y otros huesos; i) 4.2 consultas; j) 2.7 consultas, y k) 4.1 consultas.

‡Producto del costo por sesión de fisioterapia en tercer nivel en el IMSS25 para 2018 actualizado por inflación (\$1,059.57) y 13.2 sesiones, cifra basada en Thorsteinsdottir et al.5 y Dimai et al.29. Valores de GRD y de costos unitarios, a nivel operativo sustantivo. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

GRD: grupo relacionado con el diagnóstico; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; NA: no aplica; ONM: osteonecrosis de la mandíbula.

terapéutico conforme a la intensidad de dosis). El precio de un envase con un frasco ampolla de 120 mg de denosumab fue obtenido en Compranet²³. El precio de un envase con un frasco ampolla de 4.0 mg de AZ se derivó con la información del Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos, Servicios y Obra Pública (PAAASOP) 2020 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)²⁴. A la administración de AZ se le asignó un costo de \$606.73, cifra equivalente a la diferencia entre el costo de una sesión de quimioterapia (\$7,113) y el valor que de este corresponde a medicamentos (\$6,558) en el IMSS²⁵, actualizada por inflación. El costo del manejo habitual por cada ciclo de cuatro semanas consiste en una consulta de especialidad para todos los pacientes. Mientras el paciente se encuentre bajo tratamiento con AZ se agrega el costo de un estudio de laboratorio para monitorear el nivel de creatinina sérica¹⁹. Los costos unitarios de la consulta de especialidad (\$1,549.57) y del estudio de laboratorio (\$93.42) se determinaron actualizando por inflación los valores correspondientes para tercer nivel de atención en el IMSS²⁵.

La tabla 2 muestra las estimaciones de costos para cada uno de los cuatro ERE y los tres eventos adversos serios considerados en el análisis. En el caso de fractura patológica, el costo incluye la fase inicial del tratamiento brindada en el hospital, ponderando la posibilidad de que el tratamiento sea quirúrgico o no quirúrgico, además de las consultas médicas y las sesiones de fisioterapia brindadas tras el egreso. El costo de los otros ERE contempla igualmente la fase

aguda y las consultas médicas posteriores al egreso. Las estimaciones se basaron en los costos unitarios de una consulta de especialidad y de una sesión de fisioterapia en tercer nivel de atención²⁵ y en los costos de ciertos grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) en el IMSS²⁶, actualizados por inflación, y en datos procedentes de distintas publicaciones^{5-7,27-29}. Por tratarse de eventos adversos serios, se asumió que todos los pacientes que fuesen afectados ingresarían a hospitalización, de tal manera que el costo de cada uno de ellos refleja el valor actualizado por inflación del GRD²⁶ que se consideró pertinente. Tanto los costos unitarios por servicios²⁵ como los costos de GRD²⁶ utilizados en el análisis son a nivel operativo-sustantivo.

El costo esperado para cada línea de tratamiento antimieloma se definió en función de dos factores: la distribución porcentual de los tratamientos al interior de la línea y el costo de tratamiento prorratoeado por periodo de 28 días con cada uno de ellos. Las probabilidades de uso de los regímenes considerados en el análisis (talidomida, bortezomib, combinación de talidomida y bortezomib, quimioterapia con melfalán) para las primeras tres líneas de tratamiento antimieloma se estimaron con base en datos publicados por de Moraes Hungria et al.³⁰. El cálculo de costos contempla la posología recomendada para cada agente en las respectivas céulas descriptivas del Compendio Nacional de Insumos para la Salud³¹, usando como valores promedio de talla y peso corporal las cifras publicadas por Bohsain (160 cm y 63.7 kg, respectivamente)³² y los

costos de adquisición estimados a partir del PAAASOP 2020 del IMSS²⁴. Así, el costo por cada 28 días de tratamiento antimieloma aplicado en el modelo fue de: \$4,673.15 en primera línea, \$5,948.95 en segunda línea y \$5,532.63 en tercera línea. Se asumió que el costo de la cuarta línea es igual al de la tercera. Las duraciones promedio de tratamiento con cada línea fueron 8, 9, 8 y 6 meses, respectivamente, con una brecha entre la segunda y tercera línea de 11 meses y otra de 7 meses entre la tercera y cuarta línea³³.

Análisis de sensibilidad

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad de tipo determinístico (ASD) y probabilístico (ASP). La primera parte del ASD contempló análisis de escenario del precio de denosumab y sobre ciertos aspectos metodológicos, incluyendo el horizonte temporal. La segunda parte consistió en una serie de análisis univariantes, resumidos mediante diagramas de tornado. El ASP refleja los resultados obtenidos tras generar mil simulaciones de Monte Carlo de segundo orden. La proporción de pacientes que tienen contraindicación para AZ se modeló mediante una distribución beta. Las tasas de ERE y de eventos adversos con denosumab y AZ se modelaron con una distribución gamma. La razón de riesgos para ERE con AZ vs. No trt se modeló con una distribución log-normal. La distribución porcentual entre los ERE se definió usando una distribución Dirichlet. El número de dosis por ciclo, los costos de adquisición de denosumab y AZ y el factor de ajuste a mundo real se modelaron con una distribución normal, mientras que a los demás costos se les asignó una distribución gamma. Los parámetros de las distribuciones empleadas para modelar SG, SLP y TTD se definieron en función de la matriz de Cholesky.

Resultados

Como se puede apreciar en la tabla 3, una muy amplia proporción de los costos totales en ambas estrategias de tratamiento corresponde a la atención de ERE. La adquisición de denosumab representó únicamente el 11% del costo total en ese grupo. Aproximadamente, el 89% de la diferencia entre el costo en adquisición de denosumab y el de AZ (\$200,430) se compensa por la suma de los ahorros logrados al reducir la frecuencia de ERE, la disminución en el costo de tratamiento antimieloma y el beneficio de no requerir infusiones intravenosas para su administración. La diferencia neta fue de tan solo \$19,971, cifra que

equivale a 1.1% del costo total con el Mix AZ/No trt. Dado que el denosumab resultó más costoso, pero más efectivo, se realizó un análisis incremental. El costo por ERE evitado con denosumab vs. Mix AZ/No trt fue igual a \$13,942, mientras que la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) para la otra medida de efectividad indicó un costo de \$1,893 por mes extra vivido en SLP.

Análisis de sensibilidad

La parte inferior de la tabla 3 presenta la comparación de los valores incrementales de costos y de efectividad para los seis escenarios evaluados como parte del ASD. Con excepción del escenario donde se excluye la información del análisis de supervivencia con punto temporal de referencia a 15 meses, sustituyéndola por la del análisis del conjunto total de datos, el resto de los escenarios tuvo un impacto limitado sobre los resultados con respecto a los valores obtenidos en el análisis del caso base.

Las figuras 1 y 2 muestran los diagramas de tornado. En ambos casos, el factor de ajuste de las tasas de ERE a mundo real fue la variable más influyente sobre la RCEI, seguida por la RR para ERE con AZ vs. no tratamiento y el costo por fractura patológica. Por su parte, las figuras 3 y 4 despliegan los diagramas de dispersión de costo-efectividad incremental. Aproximadamente un tercio de las simulaciones generadas durante el ASP se ubicó en el cuadrante IV del plano de costo y efectividad incrementales, indicando dominancia a favor del denosumab. Para un valor de disponibilidad a pagar (DAP) de \$45,000 por ERE evitado, el denosumab resultó dominante o al menos costo-efectivo en el 69.2% de las simulaciones. De igual forma, para un valor de DAP igual a \$45,000 por mes extra vivido en SLP, el denosumab resultó dominante o al menos costo-efectivo en el 95.5% de las simulaciones correspondientes.

Discusión

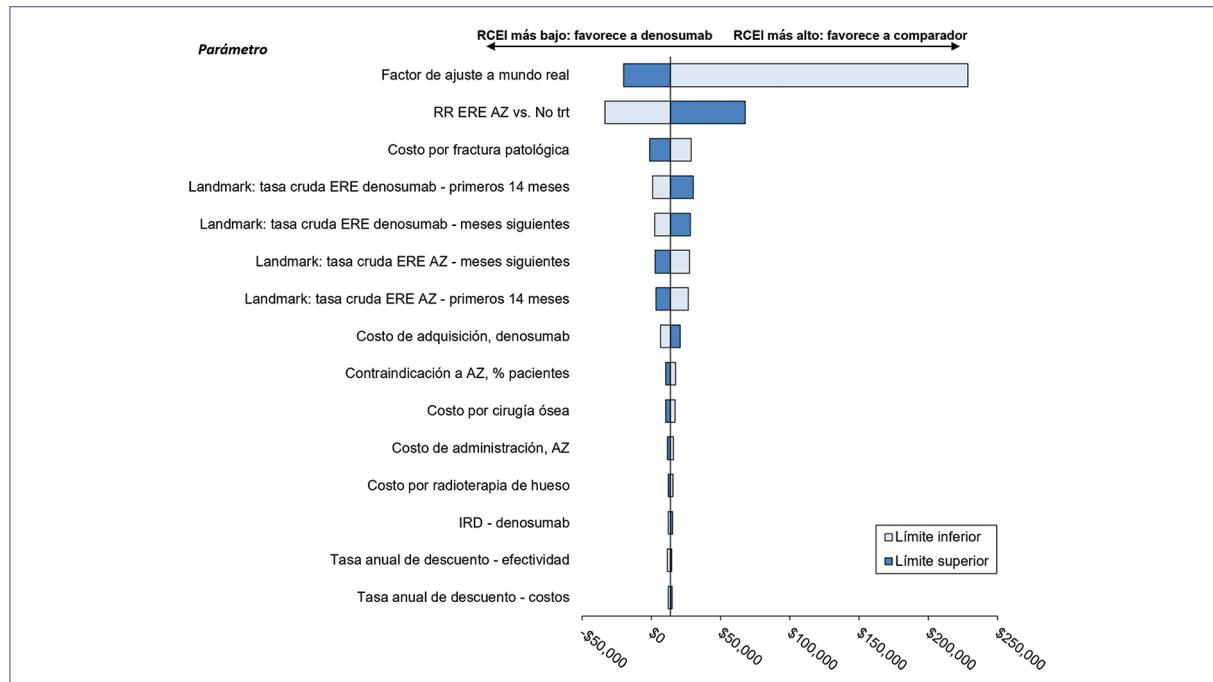
El progreso realizado en el ámbito del tratamiento de MM en los últimos años es notable. Si bien todavía se considera una enfermedad incurable, la expectativa de vida tras el diagnóstico de MM ha ido incrementándose, lo que a su vez impone la necesidad de contar con terapias más eficientes que atiendan los síntomas relacionados con calidad de vida e impacten en el curso de la propia enfermedad³. Los resultados del presente estudio sugieren

Tabla 3. Resultados del caso base y análisis de sensibilidad de escenario

Valores descontados	Denosumab	Mix AZ/No trt	Diferencia
Costo total por paciente	\$1,842,708	\$1,822,737	\$19,971
Adquisición de TDH	\$201,993	\$1,563	\$200,430
Administración de TDH	\$0	\$14,932	-\$14,932
Manejo ordinario	\$127,309	\$130,001	-\$2,692
Atención de ERE	\$1,428,892	\$1,576,034	-\$147,142
Tratamiento de EA serios	\$2,860	\$2,006	\$855
Tratamiento antimieloma	\$81,654	\$98,200	-\$16,547
Frecuencia de ERE	13.91	15.34	-1.43
Meses vividos en SLP	50.4	39.9	10.6
Descripción	Δ Costos	Δ ERE/Δ SLP	RCEI _{ERE} /RCEI _{SLP}
Caso base	\$19,971	-1.43/10.6	\$13,942/\$1,893
Denosumab, precio 5% más alto	\$30,071	-1.43/10.6	\$20,992/\$2,850
Denosumab, precio 5% más bajo	\$9,872	-1.43/10.6	\$6,891/\$936
HR _{ERE} denosumab vs. AZ*	\$24,402	-1.39/10.6	\$17,564/\$2,313
Análisis del conjunto total†	\$63,379	-1.01/10.6	\$62,759/\$6,007
Distribución Weibull para SLP	\$28,444	-1.43/5.4	\$19,857/\$5,242
Horizonte temporal a 10 años	\$21,492	-1.40/6.8	\$15,305/\$3,167

*HR de 0.99 en los primeros 14 meses y de 0.71 del mes 15 en adelante.²⁰†Tasas anuales de ERE igual a 0.59 y 0.62 para denosumab y AZ, respectivamente²⁰. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

AZ: ácido zoledrónico; EA: eventos adversos; ERE: eventos relacionados con el esqueleto; HR: hazard ratio; No trt: sin tratamiento; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; SLP: supervivencia libre de progresión; TDH: terapia dirigida al hueso.

**Figura 1.** Diagrama de tornado para eventos relacionados con el esqueleto (ERE): denosumab vs. Mix AZ/No trt. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos. AZ: ácido zoledrónico; IRD: intensidad relativa de dosis; No trt: sin tratamiento; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; RR: razón de riesgos.

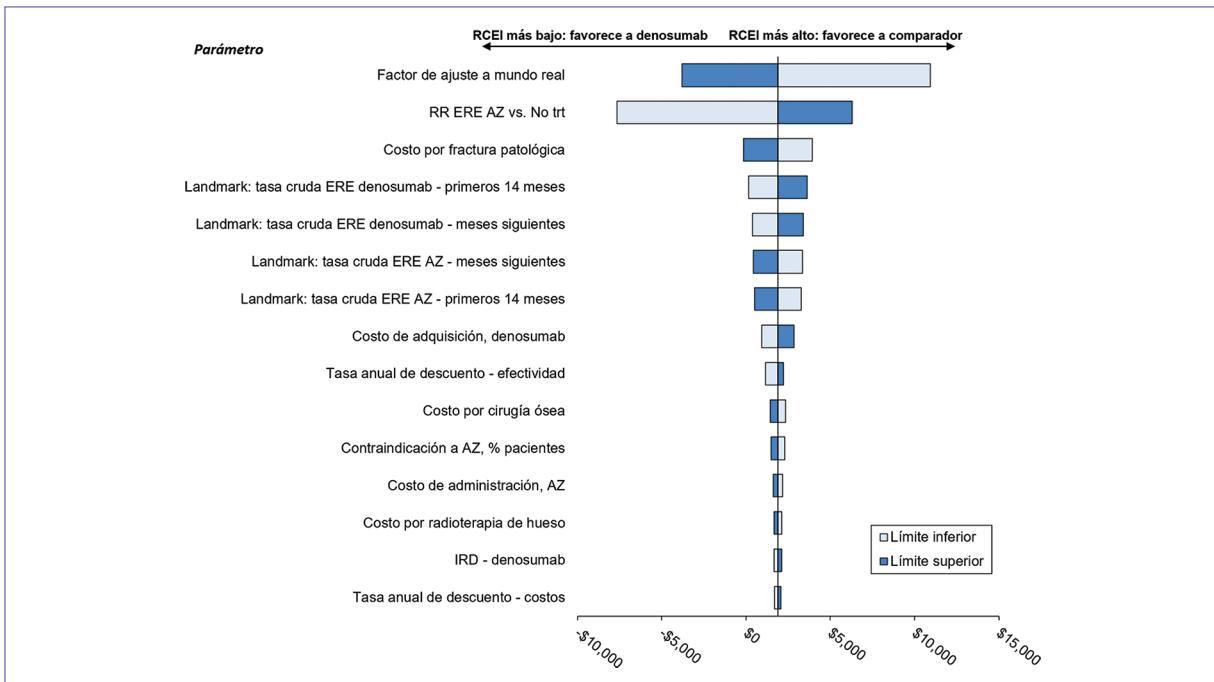


Figura 2. Diagrama de tornado para meses vividos en supervivencia libre de progresión (SLP): denosumab vs. Mix AZ/No trt. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

AZ: ácido zoledrónico; ERE: evento relacionado con el esqueleto; IRD: intensidad relativa de dosis; No trt: sin tratamiento; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; RR: razón de riesgos.

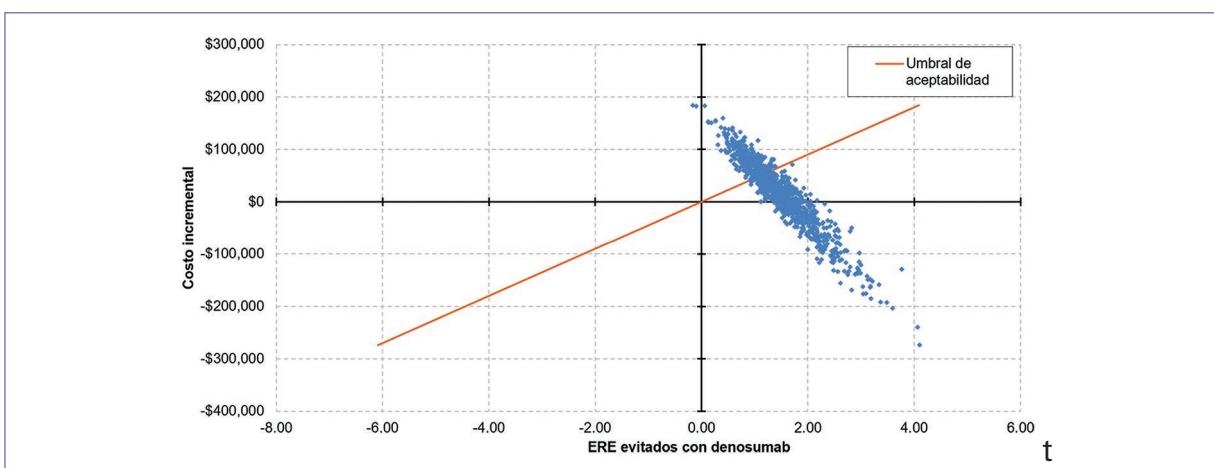


Figura 3. Diagrama de dispersión de costo-efectividad incremental para ERE: denosumab vs. Mix AZ/No trt.*
*Umbral de aceptabilidad igual a \$45,000 por ERE adicionalmente evitado. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

AZ: ácido zoledrónico; ERE: eventos relacionados con el esqueleto; No trt: sin tratamiento.

que el denosumab ofrece una reducción del riesgo de ERE y un mayor tiempo vivido en SLP con respecto al Mix AZ/No trt. El incremento en costos asociado con la adquisición de denosumab puede compensarse en buena parte por los ahorros

derivados con la prevención de ERE y porque los pacientes en SLP incurren generalmente en menos costos de tratamiento antimieloma que aquellos que ya han progresado. Aunado a lo anterior, el denosumab no requiere de infusiones intravenosas para su

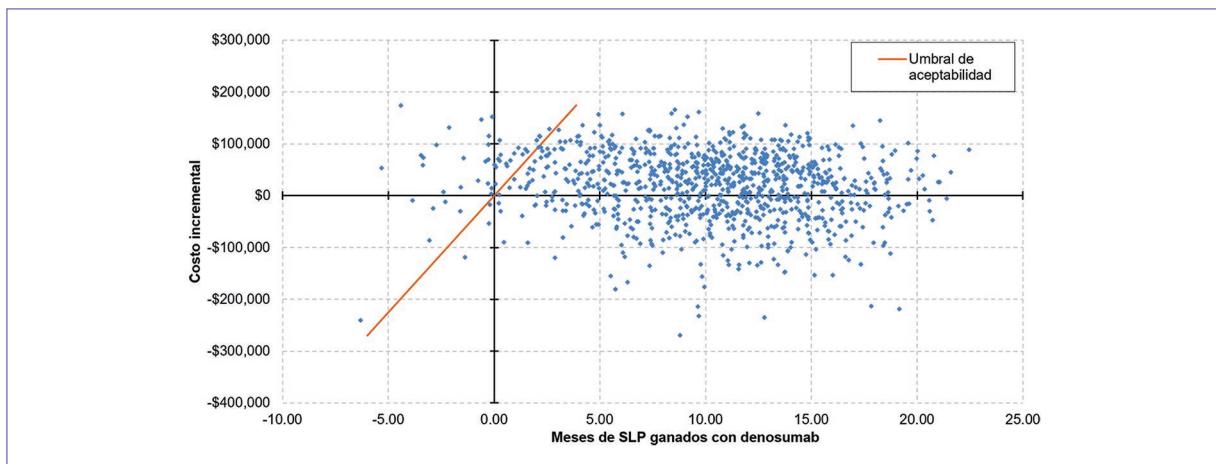


Figura 4. Diagrama de dispersión de costo-efectividad incremental para meses vividos en SLP: Denosumab vs. Mix AZ/No trt.*

*Umbral de aceptabilidad igual a \$45,000 por mes de vida en SLP adicionalmente ganado. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

AZ: ácido zoledrónico; No trt: sin tratamiento; SLP: supervivencia libre de progresión.

administración, lo que representa otra fuente de ahorro en comparación con el uso de AZ. A pesar de que no existe un umbral de aceptabilidad estándar para las medidas de costo-efectividad analizadas, las RCEI calculadas para denosumab frente al Mix AZ/No trt son relativamente bajas (\$13,942 por ERE evitado y \$1,893 por mes extra vivido en SLP), lo que permite sugerir que se trata de una intervención costo-efectiva. De hecho, al multiplicar 1,893 por 12 se obtiene el equivalente al costo por un año de vida en SLP (\$22,716), cifra muy por debajo de un potencial umbral de aceptabilidad definido por el valor del producto interno bruto per cápita proyectado para 2020 en México (\$176,203)³⁴. Hay que añadir que la prevención de ERE representa un desenlace valioso en sí mismo^{3,12-15}, y que la SLP constituye una medida subrogada que goza de amplia aceptación^{35,36}.

El considerar al denosumab como potencialmente costo-efectivo resulta consistente con las publicaciones de Raje et al.²⁰ y Terpos et al.²¹. No obstante, existen ciertas diferencias metodológicas entre nuestro análisis y los estudios referidos. Por un lado, la medida de desenlace en los estudios publicados fue el número de años de vida ajustados por calidad, mientras que en el análisis de México debido a la falta de información sobre preferencias por estados de salud a nivel local no fue posible implementar ese tipo de análisis. Por otra parte, la proporción de pacientes con insuficiencia renal grave fue mayor en nuestro modelo (21.1%, basado en Qian et al.¹⁸), que

en el caso base de Raje et al.²⁰, quienes aplicaron solo un 10%. Los propios autores referidos mencionan que posiblemente el 10% fue demasiado conservador y evaluaron un escenario con 25%, dando lugar a mejores resultados para el denosumab²⁰. El comparar al denosumab contra un escenario mixto obedece a que en la práctica cotidiana se presentan pacientes con y sin insuficiencia renal grave, por lo que en condiciones reales el grupo de interés para la comparación está integrado por un subgrupo que efectivamente es candidato y, de hecho, recibe AZ y otro subgrupo en el que dicho agente está contraindicado y no lo recibe. Terpos et al.²¹ no incluyeron como tal un escenario mixto, sino que la comparación del caso base consistió en denosumab vs. AZ y añadieron un escenario donde el denosumab fue comparado exclusivamente contra No trt, ejemplificando así la contraindicación al AZ. En su análisis, el denosumab fue dominante (p. ej., menos costoso y más efectivo vs. No trt)²¹, situación que también ocurriría en México si se utilizara un enfoque similar al descrito. El análisis de supervivencia con punto temporal de referencia a 15 meses fue evaluado como caso base en nuestro estudio, mientras que en las otras dos publicaciones^{20,21} apareció como escenario en el análisis de sensibilidad.

La totalidad de participantes del ensayo clínico pivotal contaba con al menos una lesión lítica ósea documentada al inicio del estudio¹⁰. En consecuencia, la población objetivo de nuestro modelo se definió conforme a tal criterio de

inclusión. Sin embargo, según las guías internacionales vigentes¹²⁻¹⁵, el estándar de cuidado en todos los pacientes con MM recién diagnosticado que inician tratamiento antimieloma es recibir concurrentemente TDH, incluso en ausencia de lesiones osteolíticas evidentes.

El estudio aquí desarrollado presenta varias limitaciones. Por un lado, como en cualquier evaluación económica se tuvo que recurrir a ciertos supuestos. Por ejemplo, se asignó la misma curva de SG a denosumab, AZ y No trt, lo cual parece conservador dada las ventajas de denosumab con respecto a la frecuencia de ERE y en el tiempo vivido en SLP. Por otra parte, para poder evaluar un horizonte temporal amplio fue necesario efectuar extrapolaciones a largo plazo, por lo que las estimaciones específicas deben tomarse con cierta cautela. No obstante, los análisis de sensibilidad sobre la duración del horizonte temporal y la selección de distribución para modelar SLP mostraron que las conclusiones son robustas. Otra limitación por tomar en cuenta es que, mientras la efectividad asignada al AZ proviene de un ensayo clínico que empleó la formulación de patente, el análisis de costos utiliza el precio de la formulación genérica. Una menor efectividad o un mayor riesgo de eventos adversos de la formulación genérica produciría mejores resultados a favor del denosumab. De igual forma, en el análisis de costos se asumió que las dosis de AZ se administran cada cuatro semanas. En la vida real, aquellos pacientes que reciben AZ cada tres semanas incurren en mayores costos de adquisición y administración, por lo que las estimaciones de costos para AZ aquí presentadas podrían estar ligeramente subestimadas. En contraparte, y considerando al esquema trimestral de AZ equivalente al mensual³⁷, habría una sobreestimación en los costos de adquisición y administración de AZ aquí presentados con respecto a los costos de esos rubros en aquellos pacientes que recibieran el tratamiento cada 12 semanas en lugar de cada cuatro. En todo caso, la modificación del intervalo de aplicación de AZ tiene un efecto insignificante sobre los resultados farmacoeconómicos, pues la suma del costo de adquisición y administración de AZ representa tan solo 1% de los costos totales del Mix AZ/No trt calculados en el caso base.

Conforme a la perspectiva del análisis solo se evaluaron los costos directos médicos. De haber incorporado los costos indirectos asociados con pérdidas de productividad laboral por ERE o progresión de la enfermedad, los resultados habrían favorecido aun más al denosumab.

Dentro de las áreas de oportunidad para investigaciones futuras se plantea que es deseable acceder a información detallada sobre preferencias por estados de salud relacionados con los diferentes tipos de ERE y con las distintas etapas de la historia natural del MM en México. Ello permitiría contar con análisis de costo-utilidad, complementarios a los actuales de costo-efectividad, logrando así mayor grado de comparabilidad con respecto a publicaciones internacionales. Asimismo, sería fundamental disponer de información adicional sobre uso de recursos y patrones de tratamiento, tanto en lo que se refiere al manejo de los ERE como a la atención integral del MM en nuestro país. Finalmente, es importante señalar que el denosumab y el AZ pertenecen a distintas clases de tratamiento antirresortivo y, por lo tanto, no son intercambiables desde un punto de vista terapéutico.

Conclusiones

En pacientes con MM, el denosumab representa una intervención costo-efectiva frente al Mix AZ/No trt.

Financiamiento

El presente estudio fue financiado por una subvención de Amgen México, S.A. de C.V.

Conflicto de intereses

FCR, JAGC y AHG trabajan parcial o totalmente para AHS Health Consulting, S.A. de C.V., compañía que recibió una subvención por parte de Amgen México, S.A. de C.V. para realizar el presente estudio. MAE, TADM y LMCC son empleados de Amgen México, S.A. de C.V.

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. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *J Bone Oncol.* 2013;2(2):59-69.
2. Kim C, Bhatta S, Cyripen L, Fonseca R, Hernandez RK. Incidence of skeletal-related events among multiple myeloma patients in the United States at oncology clinics: Observations from real-world data. *J Bone Oncol.* 2018;14:100215.
3. O'Donnell EK, Raje NS. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017;15(4):285-95.
4. Fragola M. Patient-reported outcomes and assessment of quality of life: A focus on multiple myeloma. *J Adv Pract Oncol.* 2020;11(5):513-20.
5. Thorsteinsdóttir S, Gislason G, Aspelund T, Sverrisdóttir I, Landgren O, Turesson I, et al. Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study. *Haematologica.* 2020;105(4):1067-73.
6. Barlev A, Song X, Ivanov B, Setty V, Chung K. Payer costs for inpatient treatment of pathologic fracture, surgery to bone, and spinal cord compression among patients with multiple myeloma or bone metastasis secondary to prostate or breast cancer. *J Manag Care Pharm.* 2010;16(9):693-702.
7. Body JJ, Pereira J, Sleeboom H, Maniadakis N, Terpos E, Acklin YP, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events: results from a retrospective European study. *Eur J Health Econ.* 2016;17(6):711-21.
8. Ashcroft J, Duran I, Hoefeler H, Lorusso V, Loeffner D, Campioni M, et al. Healthcare resource utilisation associated with skeletal-related events in European patients with multiple myeloma: Results from a prospective, multinational, observational study. *Eur J Haematol.* 2018;100(5):479-87.
9. Bhowmik D, Hines DM, Intorcia M, Wade RL. Economic burden of skeletal-related events in patients with multiple myeloma: analysis of US commercial claims database. *J Med Econ.* 2018;21(6):622-8.
10. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370-81.
11. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD003188.
12. Anderson K, Ismailia N, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Ogaily MS, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):812-18.
13. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al.; ESMO Guidelines Committee. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1650-63.
14. Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al.; Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e119-e130.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Multiple myeloma (versión 7, 2021) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network [consultado: 22 junio 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf
16. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance G, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd edición. Reino Unido: Oxford University Press; 2005.
17. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. Dirección General Adjunta de Priorización. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud; diciembre 2017.
18. Qian Y, Bhowmik D, Bond C, Wnag S, Colman S, Hernandez RK, et al. Renal impairment and use of nephrotoxic agents in patients with multiple myeloma in the clinical practice setting in the United States. *Cancer Med.* 2017;6(7):1523-30.
19. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM Thompson®. ZOME-TA® Solución Inyectable [Internet]. México: Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM Thompson® [consultado: 15 junio 2020]. Disponible en: https://www.medicamentospilm.com/Home/productos/zometa_solucion_inyectable/122/101/10566/162
20. Raje N, Roodman GD, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Terpos E, et al. A cost-effectiveness analysis of Denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in the United States of America. *J Med Econ.* 2018;21(5):525-36.
21. Terpos E, Jamotte A, Christodouloupolou A, Campioni M, Bhowmik D, Kennedy L, et al. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in four European countries: Austria, Belgium, Greece, and Italy. *J Med Econ.* 2019;22(8):766-76.
22. Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas, 2016-2050. Población a inicio de año [Internet]. México: Consejo Nacional de Población [consultado: 5 junio 2020]. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050/resource/ebd3c8a3-93af-4067-a665-2b006db5714f>
23. Compranet. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Claves Adjudicadas en la Compra Consolidada de Medicamentos y Material de Curación, 2.^o semestre de 2019 [Internet]. México: Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Disponible en: https://www.google.com/search?q=01102019_Claves_Adjudicadas_2019&rlz=1C1GCEB_enUS892US892&ei=XPBY-NePCK21qtsPzOWKyAU&oq=01102019_Claves_Adjudicadas_2019&gs_lcp=Cgnd3Mtd2l6EANKBAhBGABQ8ZIBWPGSAWDmmAfOAxACAAxIAXiSAQMwLjGYAQGgAQGgAQKqAQdn3Mtd2l6sAEawAEB&scilient=gws-wiz&ved=0ahUKEwjXraKxjszxAhWtmmoFH-cyyAikQ4dUDCA4&uact=5 [consultado: Julio 05, 2021]
24. Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos, Servicios y Obra Pública 2020 en el Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. México: Instituto Mexicano del Seguro Social [consultado: 18 septiembre 2020]. Disponible en: http://compras.imss.gob.mx/pics/pages/bloqrecursos_base/PAAASOP-IMSS-AGOSTO-2020.zip
25. Instituto Mexicano del Seguro Social. Listado de costos unitarios por nivel de atención médica para 2018 desglosados en operativo (sustitutivo más apoyo) y corporativo. Anexo a la solicitud No. 0064100241120-2 realizada a través de la plataforma del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales.
26. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Costo Unitario 2018. Nivel Operativo-Sustitutivo. Anexo a la solicitud No. 0064100241520 2 realizada a través de la plataforma del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales.
27. Trujillo-González R, Nieto-Lucio L, Mendoza-Breton JA. Incidencia de fracturas patológicas por metástasis en el fémur proximal en un hospital de concentración. *Acta Ortop Mex.* 2016;30(4):176-80.
28. Body JJ, Acklin YP, Gunther O, Hechmati G, Pereira J, Maniadakis N, et al. Pathologic fracture and healthcare resource utilisation: A retrospective study in eight European countries. *J Bone Oncol.* 2016;5(4):185-93.
29. Dimai HP, Redlich K, Peretz M, Borgström F, Siebert U, Mahlich J. Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *Health Econ Rev.* 2012;2(1):12.
30. de Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol.* 2020;188(3):383-93.
31. Consejo de Salubridad General. Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General emite el Compendio Nacional de Insumos para la Salud al que se refieren los artículos 17 fracción V y 28, 28 Bis, 29, 77 Bis 1 y 222 Bis de la Ley General de Salud. México: Diario Oficial de la Federación, 2020 [consultado: 31 marzo 2021]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_to_imagen_fs.php?codnota=5592581&fecha=30/04/2020&cod_diario=286461
32. Bohsain OJ. Quality of life in patients with multiple myeloma treated with percutaneous vertebroplasty. *Columna/Columna.* 2014;13(1):53-6.
33. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175(2):252-64.
34. Fondo Monetario Internacional. World Economic Outlook Database, October 2020. Mexico: Gross domestic product per capita 2020/current prices/national currency [Internet]. Fondo Monetario Internacional [consultado: 27 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/weo-database/2020/October/weo-report?c=273,&s=NGDPP-C,&sy=2020&ey=2020&smo=0&sccm=1&scc=0&ssd=1&ssc=0&sic=0&sort=country&dsd=&br=1>
35. Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat.* 2015;38(3):88-94.
36. Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Should overall survival remain an endpoint for multiple myeloma trials? *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(1):31-8.
37. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs. standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(1):48-58.



Impact of ionizing radiation secondary to computed tomography on the development of neoplasms: A scoping review

Eduardo Tuta-Quintero^{1*}, Estefania Collazos-Bahamon¹, Cindy Orozco-Bejarano², and Juan Pimentel³

¹School of Medicine, Universidad de La Sabana, Chía; ²School of Medicine, Universidad del Norte, Barranquilla; ³Department of Family Medicine and Public Health, Universidad de La Sabana, Chía. Colombia

Abstract

Ionizing radiation (IR), energy transported through rays, and particles emitted can increase the risk of developing cancer. We conducted a scoping review using PubMed and Scopus about association between radiation exposure when performing a computed tomography (CT) scan and the risk of developing a malignant and/or benign neoplastic process. Some 17 retrospective cohort studies and two cross-sectional studies were included in the study. The malignant tumors associated with IR included leukemia and brain, thyroid, head, and neck cancer, mainly in patients under 18 years of age exposed to more than two CT scans of the head, chest, and abdominopelvic regions. Therefore, the studies described a higher risk of developing cancer in subjects exposed to the IR of a CT, with a focus on the pediatric population, female gender, and repeated exposures. It is necessary to conduct a greater number of clinical studies that include a longer follow-up time, broader types of neoplasms, and population-based subgroup analysis.

Keywords: Ionizing radiation. Computed tomography. Risk factor. Cancer.

Impacto de la radiación ionizante por tomografía computarizada sobre el desarrollo de neoplasias: una revisión exploratoria

Resumen

La radiación ionizante, energía transportada a través de los rayos emitidos por material radiactivo, puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer. Realizamos una revisión de alcance utilizando PubMed y Scopus sobre la asociación entre la exposición a la radiación al realizar una tomografía computarizada y el riesgo de desarrollar un proceso neoplásico maligno y/o benigno. Se incluyeron 17 estudios de cohortes retrospectivos y dos estudios transversales. Los tumores malignos asociados con la radiación ionizante incluyen leucemia y cáncer de cerebro, tiroides, cabeza y cuello, principalmente en pacientes menores de 18 años expuestos a más de dos tomografías computarizadas de la cabeza, tórax y regiones abdominopélvicas. Por lo tanto, los estudios describieron un mayor riesgo de desarrollar cáncer en sujetos expuestos a la radiación ionizante de una tomografía computarizada, con un enfoque en la población pediátrica, el sexo femenino y las exposiciones repetidas. Es necesario realizar un mayor número de estudios clínicos que incluyan un mayor tiempo de seguimiento, tipificaciones histológicas de la neoplasia y factores intrínsecos de la población.

Palabras clave: Radiación ionizante. Tomografía computarizada. Factor de riesgo. Cáncer.

Correspondence:

*Eduardo Tuta-Quintero

E-mail: eduardotuqu@unisabana.edu.co

1665-9201/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. 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: 07-11-2021

Date of acceptance: 19-04-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000097

Available online: 23-05-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(2):70-77

www.gamo-smeo.com

Introduction

Ionizing radiation (IR) is the energy transported through rays emitted by radioactive material, X-ray emitters, or tomographs. Radiation from alpha and beta particles, X-rays, and gamma rays provokes a biological response due to the ionization of cellular molecules¹. Depending on the dose and time of radiation exposure, IR increases the risk of developing cancer, as it interacts with DNA, generating mutations and triggering pro-carcinogenic metabolic pathways^{1,2}.

Modern diagnostic images have made it possible to diagnose pathologies that cannot be seen with the naked eye or by laboratory investigations. One of the most used techniques is computed tomography (CT), which usually has high sensitivity and specificity^{3,4}. The high doses of IR related to CT, however, have been associated with an increased risk of developing malignant neoplastic processes⁵ such as leukemia and brain tumors⁶. The available medical evidence on the risk attributable to the use of CT and the risk of cancer is, however, controversial. Some studies affirm that this risk is low or null with low-dose radiation in patients required to undergo this diagnostic technique regularly³⁻⁷. The increase in the use of this diagnostic technique in recent decades calls for the need to explore potential side effects, and if possible, minimize the frequency and dose of radiation exposure.

Two hypotheses have been described regarding the pathophysiology of radiation-induced cancer: a pre-existence of subclinical tumors undetectable to CT and individual susceptibility to cancer. This generates a greater risk of developing cancer, regardless of the dose or frequency of exposure to IR⁶. This review aimed to map the available medical evidence on the association between IR exposure when undergoing CT and the risk of developing a malignant and/or benign neoplastic process.

Methodology

A scoping review was conducted based on the steps proposed by Arksey and O'Malley⁸ and reviewed by Levac⁹: (a) define the research question; (b) search for the relevant medical literature; (c) selection of relevant studies; (d) data extraction; and (e) summarize and export the results. The review sought to answer the question: what is the nature and extent of the medical literature on the relationship between IR emitted by a CT scan and the development of neoplastic events?

Eligibility criteria

A inclusion criteria were established: (a) the language of the publication was Spanish or English; (b) articles published in any year; (c) observational epidemiological studies (case control, cross-sectional, and cohort studies); and (d) documents that explore the association between radiation by tomography and the appearance of neoplastic events. We excluded theoretical publications (narrative reviews, letters to the editor, editorials, and opinions) and articles without access to the abstract or the full text. The last update of the search strategy was August 11, 2021.

Information sources and search strategy

PubMed and Scopus databases were used for this review. For the search strategy, Boolean operators and keywords were used according to each data system. The search algorithm is available in [Supplementary File 1](#). In addition, the references cited in the reviewed documents were included if they met the inclusion criteria and if they had not been previously considered.

Study selection and data extraction

The titles and abstracts of the candidate publications were independently reviewed based on the eligibility criteria. Discrepancies on the inclusion were solved by discussion and consensus, involving a third party if needed. Subsequently, duplicates were eliminated, the full-text version of the documents was obtained, and the final selection was made based on the inclusion criteria.

Synthesis and presentation of results

The results are presented following the categories proposed by Graniewicz et al.¹⁰: (a) a summary of the characteristics and distribution of the included publications (authors, type of document, characteristics of the population, objective, type of cancer, journal, country of the authors, and main findings/contribution) and (b) a narrative synthesis of the most relevant manuscripts. This article used the PRISMA extension to report exploratory systematic reviews (PRISMA-ScR)¹¹. The completed checklist is available in [Supplementary File 2](#).

Results

Nineteen publications (17 retrospective cohort studies and two cross-sectional studies) were included in figure 1 and [Supplementary File 3](#). The author countries

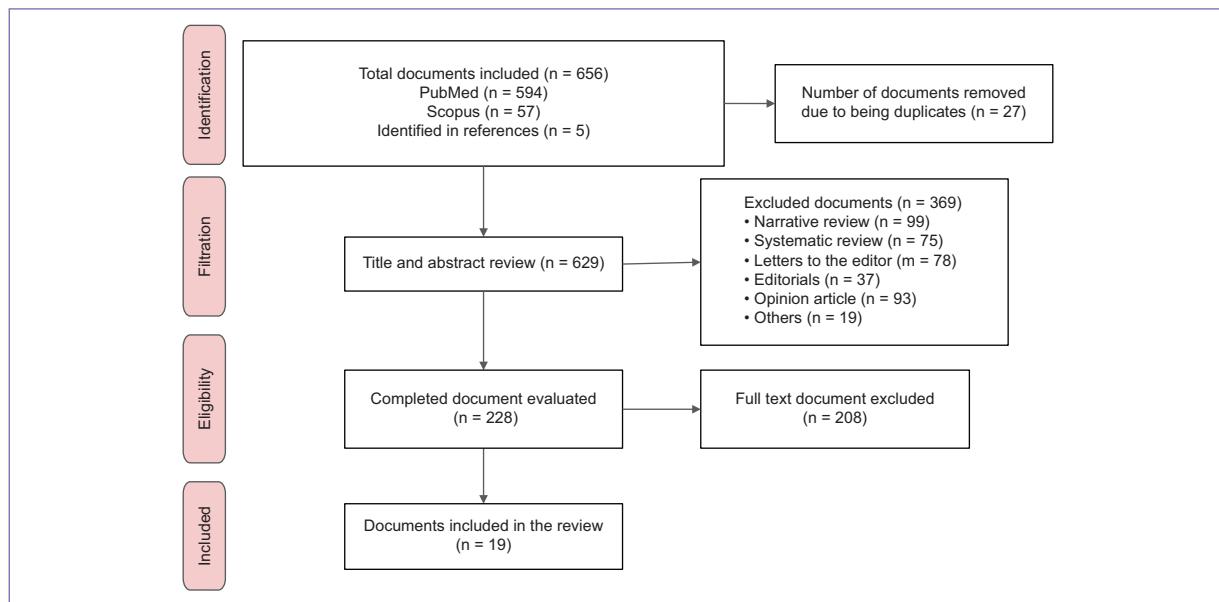


Figure 1. PRISMA diagram of the documents identified in the databases.

were the United States (n = 11), South Korea (n = 3), England (n = 2), Greece (n = 1), Switzerland (n = 1), and Australia (n = 1). The neoplastic events described in the publications included brain, lung, gastrointestinal, thyroid, mammary gland, and pharynx cancers, as well as leukemia and melanoma. The general characteristics of the documents are found in [table 1](#).

Retrospective cohort studies

Matthews et al.¹² estimated the increased risk of cancer in the pediatric population aged 0-19 years exposed to CT IR. The cohort included 10,939,680 patients, of which 680,211 (6.2%) belonged to the exposed group. The mean duration of follow-up was 9.5 years for the exposed group and 17.3 years for the unexposed group. Adjusting for age, gender, and year of birth, the overall incidence of cancer was 24% higher in the exposed group compared with unexposed individuals (Incidence rate ratios: 1.24; 95% CI: 1.20-1.29). A statistically significant dose-response relationship was also described. Moreover, greater susceptibility to developing cancer was reported when exposed to IR at earlier ages ($p < 0.01$). The incidence significantly increased for neoplasms of the gastrointestinal tract, soft tissue, female genital organs, thyroid, as well as for melanoma, Hodgkin lymphoma, leukemias, and myelodysplasias.

Pearce et al.¹³ evaluated the impact of exposure to IR (one or more CT scans) on the risk of developing

leukemia in 178,604 patients aged 0-15 years. The study also explored the risk of developing brain tumors in 176,587 patients aged 0-15 years. A total of 283,919 CT scans were performed, of which 64% were of the head, 9% of the abdomen and/or pelvis, and 7% of the chest. A total of 74 patients were diagnosed with leukemia and 135 with brain tumors. There was a positive association between the radiation dose of CT scans and the risk of developing leukemia (Incidence rate ratios per 50 mGy: 0.036; 95% CI: 0.005-0.120) and brain tumors (Incidence rate ratios per 60 mGy: 0.023; 95% CI: 0.010-0.049). Regarding this data, although the risk of developing leukemia and brain cancer was tripled depending on IR dose, the authors commented that the clinical benefits and the low radiation dose should be considered as a measure to mitigate the risk of developing cancer. Miglioretti et al.¹³ determined the lifetime risk of developing cancer of solid organs due to IR exposure by CT among the pediatric population, including mostly women. The development of one case of cancer was reported for every 300-390 CT of the abdomen/pelvis, 330-480 CT of the chest, and 270-800 CT of the spine.

Kim et al.¹⁴ evaluated 11,072 adult patients who underwent endoscopic or surgical resection for early-stage gastric cancer. The patients were exposed to 32,653 abdominopelvic CT scans for 5 years. Three hundred and twenty-two patients developed an additional primary cancer. Patients exposed to more than 8 CTs (Hazard ratio: 2.73; 95% CI: 1.66-4.50), older than 50 years (Hazard

Table 1. Characteristics of articles exploring

Authors	Document Type	Population characteristics	Objective	Type of cancer	Journal	Country of the authors	Main finding/contribution
Lee et al.	Prospective cohort	825,820 men and women; average age of 28 years	To assess the risk of developing hematological malignancies in a patient undergoing appendectomy for acute appendicitis	Leukemia	JAMA Surgery	South Korea	The study population exposed to CT had a high risk only for leukemia (RR: 1.40; IC del 98.75%; 1.04-1.87; p = 0.05)
Mathews et al.	Retrospective cohort	10.9 million men and women aged 0-19 years	Assess the risk of CA in children and adolescents after exposure to low doses of IR when exposed to CT	Melanoma Leukemia Myelodysplasia	British Medical Journal	Australia	The incidence of CA was 24% higher for those exposed to radiation by CT than for those not exposed (RR: 1.24; IC del 95%; 1.20-1.29; p < 0.01)
Pearce et al.	Retrospective cohort	355,191 men and women under 22 years of age	To assess the risk of leukemia and brain tumors after CT scanning in a cohort of children and young adults	Leukemia Cerebral CA	The Lancet	England	One case of leukemia is estimated (RR: 3.18; IC del 95%; 1.46-6.94) and a case of cerebral CA (RR: 2.82; IC del 95%; 1.33-6.03) per 10,000 patients younger than 10 years exposed to CT
Koral et al.	Retrospective cohort	182 men and women under 20 years of age	Estimating the LAR of developing CA due to exposure to CT versus MRI for the evaluation of ventricular size in children with shunt hydrocephalus	Cerebral CA	American Journal Neuroradiology	United States	CT for monitoring the ventricles with the frequency of two images per year between 2 and 20 years of age would produce one case of CA for life for every 97 patients exposed to IR
Kim et al.	Retrospective cohort	365 men and women aged 0-18 years	Estimate the LAR of developing CA due to exposure to CT versus MRI for evaluation of ventriculoperitoneal shunt function	Cerebral CA	Pediatric Emergency Care	United States	MRI is an effective alternative to CT by reducing the risk of IR and developing CA induced by its exposure
Brenner et al.	Retrospective cohort	600,000 CT examinations of the abdomen and head in girls and boys under 15 years of age	Evaluate the risk of mortality due to developing CA due to IR exposure by performing a CT scan	Leukemia GI, lung and breast CA	American Journal of Roentgenology	United States	The estimated risk of mortality in a 1-year-old child is 0.18% for GI CA and 0.07% for cerebral CA
Mazonakis et al.	Cross-section	Does not apply	Estimate the associated risk of developing thyroid CA in a pediatric population undergoing head-and-neck examinations with CT	Thyroid CA	Springer	Greece	A risk of developing thyroid CA of 4.65 per million and neck CA of 390 per million patients was evidenced
Smith-Bindman et al.	Cross-section	1,119 men and women over 18 years of age	Estimate the IR dose of CT scans and quantify the potential risk of CA associated with these examinations	Does not specify	American Medical Association	United States	In the 20-year-old population, the risk of CA is double that of 60-year-old patients

(continues)

Table 1. Characteristics of articles exploring (*continued*)

Authors	Document Type	Population characteristics	Objective	Type of cancer	Journal	Country of the authors	Main finding/contribution
Nordenskjold et al.	Retrospective cohort	26,354 men and women	To assess the association between exposure to head CT and the risk of developing meningioma	Meningioma	Radiological Society of North America	United States	No increase in meningioma cases was found among subjects exposed to CT compared to unexposed (HR: 1.49; IC del 95%: 0.97, 2.30; p = 0.07).
Johnsons et al.	Retrospective cohort	337 men and women≤6 years of age	Estimate the LAR of developing CA in a pediatric population with heart disease	Breast and thyroid CA	Circulation	United States	The associated attributable risk of CA is 0.07% (RI: 0.001 a 6.5%).
Wu et al.	Retrospective cohort	505 men and women aged 21-80 years	Estimate the LAR of developing CA in the population exposed to dental CT	Leukemia, thyroid and lung CA	Journal of Dental Research	United States	The LAR for female thyroid CA peaked before age 45; presenting a risk up to 8 times higher than a 30-year-old woman compared to a 50-year-old
Huda et al.	Retrospective cohort	100 men and women; average age 59±11 years	Estimate the risk of developing CA in the population exposed to cardiac CT angiography	Does not specify	American Journal of Roentgenology	United States	The risk of developing CA was 0.13%
Hong et al.	Retrospective cohort	12,068,821 men and women between the ages of 0 and 19	Estimate the risk of developing CA in the pediatric population exposed to low-dose IR by CT	Leukemia, myelodysplasia, thyroid and breast CA	JAMA Oncology	United States	A higher incidence of CA was evidenced in exposed patients compared to those not exposed. (IRR, 1.54; IC del 95%: 1.45-1.63; p < 0.001)
Lim et al.	Retrospective cohort	1.4 million men and women	Estimate the incidence and mortality from CA attributed to IR exposure given by diagnostic methods such as CT	Bladder, colon, liver, lung, stomach, thyroid, breast CA and leukemia	The Korean Academy of Medical Sciences.	South Korea	The fraction attributable to the population of the incidence and mortality due to CA was 1.2% and 1.7% in women, in men it was 0.6% for incidence and mortality
Jha et al.	Retrospective cohort	Men and women ages 5-40	Estimate the LAR of developing CA attributable to IR of CT for orthodontic purposes in children and adults	Oral cavity, pharynx, esophagus, lung, CNS, thyroid, and BM CA	The Korean Journal of Orthodontics	South Korea	The risk of CA for children was 14.28% and 0.91% for adults; this indicated that the risk for children was 16 times greater than the risk for adults
Miglioretti et al.	Retrospective cohort	4,857,736 children under 15 years of age	To determine the rate of CT scans in the pediatric population and the impact of this on the development of CA	Leukemia, Solid CA	National Institutes of Health	United States	Approximately 4 million CT scans are performed in the pediatric population, which will cause an estimated 4870 CA in the future
Wyile et al.	Retrospective cohort	3,863 men and women over 18 years of age	Estimating the LAR of developing malignancy in young adult patients exposed to a hip/pelvic CT	Leukemia, Solid C	The Journal of Arthroscopic and Related Surgery	United States	Hip/pelvic CT scans have a risk of 0.105% and 0.17% for a 20-year-old man and woman, respectively

(continues)

Table 1. Characteristics of articles exploring (*continued*)

Authors	Document Type	Population characteristics	Objective	Type of cancer	Journal	Country of the authors	Main finding/contribution
Huang et al.	Retrospective cohort	24,418 men and women under 18 years of age	To assess the risk of developing benign and malignant neoplasia of the brain in pediatric population exposed to head CT	Malignant/benign brain tumor	British Journal of Cancer	England	The risk of benign brain tumor was significantly higher in the exposed cohort than in the unexposed cohort (HR = 2.97, IC del 95% = 1.49-5.93)
Kim et al.	Retrospective cohort	11,072 men and women over 20 years of age	Estimate the risk of recurrence of GI CA, mainly gastric in early stage, in population exposed to recurrent abdominopelvic CT	Solid C	Cancers	Switzerland	A relationship was found between the frequency of performing a CT scan and the subsequent incidence of GI CA recurrences

CT: computed tomography; CA: cancer; IR: ionizing radiation; MRI: magnetic resonance imaging; GI: gastrointestinal; CNS: central nervous system; BM: bone marrow; LAR: lifetime attributable risk; IRR: incidence rate ratios.

ratio: 2.64; 95% CI: 1.87-3.73), male (Hazard ratio: 1.61; 95% CI: 1.17-2.21), and ex-smokers or current smokers (Hazard ratio: 1.58; 95% CI: 1.23-2.03) were particularly at risk. Furthermore, additional CT scans were associated with the development of liver, pancreas, kidney, and bladder cancer (Hazard ratio: 1.14, 95% CI: 1.07-1.22). The authors concluded that the excessive use of CT in patients with gastric cancer increases the risk of developing a second primary intra-abdominal cancer.

Huang et al.¹⁵ investigated the association between exposure to one or more CT scans of the head and the risk of developing benign or malignant brain neoplasms in a cohort of 24,418 exposed subjects versus 97,668 subjects not exposed to IR. During the study period, 93.4% of the participants were exposed to one CT scan, 5.42% to two, and 1.20% to more than two images. The incidence rate of malignant and benign tumors was 36.72/100,000 person-years in the exposed cohort versus 28.48/100,000 person-years in the cohort (Hazard ratio: 1.29; 95% CI = 0.90-1.85). The risk of malignant brain tumors was higher in participants aged 0-6 years in the CT cohort (Hazard ratio: 3.16; 95% CI = 1.18-8.49). The female gender presented a relative risk 2.48 and 3.15 times greater of developing malignant and benign brain neoplasms in the unexposed cohort (95% CI: 1.03-5.99 and 1.17-8.45). Malignant neoplasms had a higher risk of onset within 4-5 years from the first exposure (Hazard ratio: 1.77; 95% CI: 1.07-2.92) compared to the cohort of unexposed subjects (Hazard ratio: 3.62, 95% CI: 1.47-8.91). The authors concluded that the exposure to IR from a CT scan increased the risk of developing malignant and benign neoplasms in the pediatric population.

Cross-sectional studies

Smith-Bindman et al.¹⁶ evaluated the potential risk of cancer associated with diagnostic techniques in a sample of 1119 subjects who underwent CT of the head/neck, chest, and abdomen/pelvis. The lifetime attributable risk of cancer for a head-and-neck CT was 0.23/1000 patients (range: 0.03-0.70) and for an abdominal and pelvic CT; it was four cancer cases per every 1000 patients (range: 0.83-11.1). Young women (20 years of age) had a higher risk of radiation cancer compared to women of 40-60 years.

Discussion

The medical evidence reported in this manuscript supports a relationship between IR exposure secondary

to CT of the head^{12,15,16}, neck^{13,16}, thorax^{13,16}, abdominopelvic muscles^{14,16} and hip/pelvis^{13,16}, and a greater risk of developing a neoplastic event, even at minimal doses. Most of the documents included are retrospective cohort studies, conducted on pediatric population^{11-13,15,17-19} with considerable sample sizes. The main neoplasms associated with exposure to IR by performing a CT scan were leukemias and malignant brain tumors^{20,21} as well as meningiomas^{15,22}.

The medical evidence found in this review describes the association between IR and solid tumors of the central nervous system and hematopoietic tumors of the myeloid line, mainly among those exposed from an early age and among females^{11,13,15,23-25}. For example, in the pediatric population exposed to IR, a greater risk of having thyroid cancer has been described compared to adults. Likewise, women are at greater risk of developing thyroid neoplasia than men^{18,23}. Moreover, IR is related to the risk of breast and ovarian cancer in women, but there is no clear evidence that radiation causes cancer of the breast or prostate in men^{23,26}. In adult subjects with exposure to other carcinogenic risk factors such as smoking, obesity, and sedentary lifestyle, among others, this association may be unclear because IR would no longer be solely responsible for the damage to genetic material^{23,27}.

Clustered DNA lesions, also called multiple damage sites, are the hallmark of the harmful effects of IR^{28,29}. They are defined as the combination of two or more lesions, comprising strand breaks, base damage generated by oxidation, abasic sites within one or two turns of DNA helix, and created by the passage of a single radiation track²⁹. In radiation with low linear energy transfer, such as X-rays, there may be greater damage to DNA. Therefore, the possibilities of mutation are drastically increased with exposure to IR, and they can be repaired by slow kinetics, or are left unrepaired and cause cell death or passing mitosis^{29,30}. In the surviving cells, large deletions, translocations, and chromosomal aberrations are observed, thus inducing genomic instability, among other conditions that trigger a cascade of cellular metabolic lesions until reaching malignant behavior³⁰. On the other hand, RI mutational signatures have been described in 319 tumors that have not received radiation, presenting a median of 201 additional deletions throughout the genome, with a size of 1-100 base pairs and without variations in cell replication time or chromatin structure. This suggests that an absolute load of mutations is necessary for the development of malignant neoplastic processes².

The equivalent dose represents the product of the dose absorbed by a tissue and a radiation weighting factor, used to measure the effect of IR³¹. In medicine, the equivalent dose is expressed in millisieverts (mSv)³². The risk of cancer induced by radiation occurs at doses above 100 mSv, controversial at doses between 10 and 100 mSv and below 10 mSv, there is no data³¹⁻³³. A CT of the abdomen or thoracic may have a dose of around 10 mSv, however, the repetitive performance of CT increases the mSv and the risk of developing cancer³³.

Subclinical tumors that are undetectable on CT have contributed to debate in the recognition of the carcinogenic capacity of IR^{1,23}. Multiple studies have described a time interval of 2-7 years from exposure to IR to a diagnosis of cancer, generating uncertainty about the duration of the latent phase between radiation exposure and the development of neoplastic processes^{15,34,35}. Despite this, other variables such as the dose and frequency determine the rate of mutations and the speed of the onset of the disease¹. In addition, cancer susceptibility syndromes generate a greater risk of developing a malignant neoplasm regardless of the dose or frequency of exposure to IR, which can also play a role in the relationship between IR and the risk of developing tumors^{2,15}.

Limitations

Our study included only publications in two languages: English and Spanish. We might have missed important publications in other languages. In addition, the quality of the evidence is not evaluated in scoping reviews, because the research question is broad and encompasses a broad scope where such an evaluation would be difficult^{7,9}.

Our review is constrained by the limitations of the included studies. One of the main limitations was the difficulty in defining the exposure and IR dose of each CT due to the different equipment used, body mass of the subjects, examination protocols, and the purpose of the examinations.

Conclusion

The studies found in this review support a relationship between CT scan-related IR exposure and increased risk of developing neoplastic events. The risk is particularly important within the pediatric population, females, and with repeated exposures. The neoplastic events that were most frequently reported were leukemias and malignant brain tumors. Due to the increase in the use of CT

as the diagnostic method of choice, it is necessary to conduct a greater number of clinical studies that include a longer follow-up time, broader types of the neoplasm, and population-based subgroup analysis.

Funding

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

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of people and animals. The authors declare that no experiments have been performed on humans or animals for this research.

Data confidentiality. 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 Mexican Journal of Oncology online (DOI: 10.24875/j.gamo.22000097). 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

- Kabilan U, Gruber TE, Alain T, Klokov D. Ionizing radiation and translation control: a link to radiation hormesis? *Int J Mol Sci.* 2020;21:6650.
- Behjati S, Gundem G, Wedge DC, Roberts ND, Tarpey PS, Cooke SL, et al. Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies. *Nat Commun.* 2016;7:12605.
- Rawson SD, Maksimcuk J, Withers PJ, Cartmell SH. X-ray computed tomography in life sciences. *BMC Biol.* 2020;18:21.
- Meulepas JM, Smets AM, Nivelstein RA, Gradowska P, Verbeke J, Holscher HC, et al. Trends and patterns of computed tomography scan use among children in The Netherlands: 1990-2012. *Eur Radiol.* 2017;27:2426-33.
- Furdui CM. Ionizing radiation: mechanisms and therapeutics. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21:218-20.
- Boice JD Jr. Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies. *Ann ICRP.* 2015;44:236-48.
- Merzenich H, Krille L, Hammer G, Kaiser M, Yamashita S, Zeeb H. Paediatric CT scan usage and referrals of children to computed tomography in Germany--a cross-sectional survey of medical practice and awareness of radiation related health risks among physicians. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:47.
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8:19-32.
- Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010;5:69.
- Grudniewicz A, Nelson M, Kuluski K, Lui V, Cunningham HV, Nie JX, et al. Treatment goal setting for complex patients: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2016;6:e011869.
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467.
- Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ.* 2013;346:f2360.
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumors: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012;380:499-505.
- Kim TJ, Lee YC, Min YW, Lee H, Min BH, Lee JH, et al. Risk of second primary malignancies among patients with early gastric cancer exposed to recurrent computed tomography scans. *Cancers (Basel).* 2021;13:1144.
- Huang WY, Muo CH, Lin CY, Jen YM, Yang MH, Lin JC, et al. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2014;110:2354-60.
- Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med.* 2009;169:2078-86.
- Hong JY, Han K, Jung JH, Kim JS. Association of exposure to diagnostic low-dose ionizing radiation with risk of cancer among youths in South Korea. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e1910584.
- Mazonakis M, Tzedakis A, Damilakis J, Gourtsoyiannis N. Thyroid dose from common head and neck CT examinations in children: is there an excess risk for thyroid cancer induction? *Eur Radiol.* 2007;17:1352-7.
- Johnson JN, Hornik CP, Li JS, Benjamin DK Jr., Yoshizumi TT, Reiman RE, et al. Cumulative radiation exposure and cancer risk estimation in children with heart disease. *Circulation.* 2014;130:161-7.
- Lim H, Choi J, Kim JH, Cheong HK, Ha M. Estimation of cancer incidence and mortality risks attributed to diagnostic medical radiation exposure in Korea, 2013. *J Korean Med Sci.* 2018;33:e211.
- Jha N, Kim YJ, Lee Y, Lee JY, Lee WJ, Sung SJ. Projected lifetime cancer risk from cone-beam computed tomography for orthodontic treatment. *Korean J Orthod.* 2021;51:189-98.
- Nordenkjöld AC, Bjuria R, Aspelin P, Flodmark O, Kaijser M. Risk of meningioma after CT of the head. *Radiology.* 2017;285:568-75.
- Hall J, Jeggo PA, West C, Gomolka M, Quintens R, Badie C, et al. Ionizing radiation biomarkers in epidemiological studies—an update. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;771:59-84.
- Lee KH, Lee S, Park JH, Lee SS, Kim HY, Lee WJ, et al. Risk of hematologic malignant neoplasms from abdominopelvic computed tomographic radiation in patients who underwent appendectomy. *JAMA Surg.* 2021;156:343-51.
- Koral K, Blackburn T, Bailey AA, Koral KM, Anderson J. Strengthening the argument for rapid brain MR imaging: estimation of reduction in lifetime attributable risk of developing fatal cancer in children with shunted hydrocephalus by instituting a rapid brain MR imaging protocol in lieu of head CT. *AJR Am J Neuroradiol.* 2012;33:1851-4.
- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:289-96.
- Hirano T, Takei T. Estimating the carcinogenic potency of second-hand smoke and aerosol from cigarettes and heated tobacco products. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:8319.
- Hall J, Angèle S. Radiation, DNA damage and cancer. *Mol Med Today.* 1999;5:157-64.
- Shikazono N, Noguchi M, Fujii K, Urushibara A, Yokoya A. The yield, processing, and biological consequences of clustered DNA damage induced by ionizing radiation. *J Radiat Res.* 2009;50:27-36.
- Sage E, Shikazono N. Radiation-induced clustered DNA lesions: Repair and mutagenesis. *Free Radic Biol Med.* 2017;107:125-35.
- Vano E, Frija G, Loose R, Paulo G, Efstatopoulos E, Granata C, et al, European Society of Radiology (ESR). Dosimetric quantities and effective dose in medical imaging: a summary for medical doctors. *Insights Imaging.* 2021;12:99.
- Embring A, Onjukka E, Mercke C, Lax I, Berglund A, Bornedal S, et al. Re-irradiation for head and neck cancer: cumulative dose to organs at risk and late side effects. *Cancers (Basel).* 2021;13:3173.
- Frija G, Damilakis J, Paulo G, Loose R, Vano E, European Society of Radiology (ESR). Cumulative effective dose from recurrent CT examinations in Europe: proposal for clinical guidance based on an ESR EuroSafe Imaging survey. *Eur Radiol.* 2021;31:5514-23.
- Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV, Hudson BV, Bennett MH, MacLennan KA. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *BMJ.* 1992;304:1137-43.
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res.* 2007;168:1-64.