



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. 3, July-September 2022

L-ISSN: 1665-9201

**Is there still a role for national and regional  
clinical practice guidelines?**

---

**Evaluation of sialic acid concentrations and its  
association with the use of hormonal contraceptives**

---

**Inmunoterapia de mantenimiento en cáncer urotelial  
avanzado**

---



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permoyer.com](http://www.permoyer.com)

**SMeO**  
SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)



## Is there still a role for national and regional clinical practice guidelines?

*¿Aún existe un papel para las guías de práctica clínica nacionales y regionales?*

Enrique Soto-Pérez-de-Celis\*

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

Clinical practice guidelines are intended to provide evidence-based guidance to a wide range of health-care professionals regarding the best way to deliver the most up-to-date and appropriate medical care. In oncology, clinical practice guidelines are widely utilized by clinicians when making therapeutic decisions across all tumor types, with many of these guidelines, such as those published by the National Comprehensive Cancer Network becoming a mandatory reference for oncologists in training learning how to treat a new disease, and for experienced oncologists who want to know what the best therapeutic choices are for a given clinical scenario. Adherence to clinical practice guidelines has been shown to improve clinical outcomes for patients across various malignancies, since it allows for the provision of evidence-based care<sup>1</sup>. Guideline-concordant provision of cancer care may also lead to the avoidance of under- and over-treatment, and it serves as a barrier for the implementation of “creative” oncological approaches, which may lead to harm and to unnecessary expenditures.

The effectiveness of clinical practice guidelines is not only dependent on the quality of the information on which they are based, but also on how feasible it is to implement them in everyday clinical practice. Most clinical practice guidelines in oncology are based on evidence obtained from clinical trials which are often undertaken in high-income settings and, in many cases, using drugs that are not available in low- and middle-income countries such as Mexico. In addition, many

international guidelines assume a wide availability of diagnostic and therapeutic assets that may not be easy to obtain in resource-limited settings. Other factors that may lead to a low adherence or low applicability of recommendations include patient characteristics, complexity of suggested interventions, and issues related to payment models across institutions.

In Mexico, the Mexican Society of Oncology (SMeO) has led the way in the creation of clinical practice guidelines, in many cases partnering with other organizations to gather multidisciplinary teams that can work together in guideline development. In the past, many of these guidelines have been published in the Mexican Journal of Oncology, with some being in the list of the most downloaded manuscripts of our journal<sup>2</sup>. We recently evaluated the adherence to one of those guidelines, the *Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario* (Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer) among members of SMeO, with initial results presented at the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium<sup>3</sup>. Interestingly, we found that a large proportion of cancer care providers adhered to the recommendations of the Consensus, and that a significant number, particularly those working at public institutions, used it as their main clinical practice guideline for the treatment of breast cancer. Interestingly, the main obstacles for its implementation included logistical barriers and the lack of multidisciplinary teams and resources<sup>3</sup>. These results highlight the relevance of creating and publishing

**Correspondence:**

\*Enrique Soto-Pérez-de-Celis

E-mail: enrique.sotop@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: 25-07-2022

Date of acceptance: 26-07-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.M22000228

Available online: 02-09-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(3):79-80

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

national clinical practice guidelines considering the local setting, including the utilization of stratified recommendations considering the various health-care settings and resources, taking advantage of input from local physicians and policy makers.

In the months and years to come, our editorial team plans on expanding and strengthening the publication of clinical practice guidelines for various types of cancer in the Mexican Journal of Oncology, starting with the publication of the Mexican guidelines for the treatment of small cell lung cancer, which will be made available online in the second half of this year. In addition, we eagerly wait for the 2023 Breast Cancer Consensus, which has also made the Mexican Journal of Oncology its home, and of further guidelines created by SMeO and other organizations. As we move forward, we encourage groups and societies working on clinical practice guidelines across Latin America to consider the specific needs of cancer care providers in our region who may utilize them as their main reference, and to be mindful of the applicability of guideline

recommendations to diverse settings with differing resources. Likewise, we particularly welcome submissions illustrating the implementation of high-quality cancer care in Mexico and in other countries in our region, mostly those providing guidance regarding the implementation of multidisciplinary clinics and programs in both private and public institutions. It is through this sharing of successful cancer care experiences that we will be able to create the appropriate environment and obtain the proper interdisciplinary knowledge to move oncology forward across our region.

## References

1. Ricci-Cabello I, Vásquez-Mejía A, Canelo-Aybar C, et al. Adherence to breast cancer guidelines is associated with better survival outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies in EU countries. *BMC Health Serv Res.* 2020;20(1):920. doi:10.1186/s12913-020-05753-x
2. Cárdenas-Sánchez J. Mexican consensus on breast cancer diagnosis and treatment. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2021;20(Suppl 2).
3. Martínez-Cannon BA, Soto-Perez-de-Celis E, Erazo Valle-Solis AA, et al. Abstract P3-17-05: Physicians' attitudes and perceived barriers to adherence to national breast cancer clinical practice guidelines (BCCPG) in Mexico. *Cancer Res.* 15 February 2022; 82 (4\_Supplement): P3-17-05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P3-17-05>



## Sobrevida según oportunidad en la atención del cáncer de mama en un centro del caribe colombiano

Astor Aguirre-Acuña<sup>1</sup>, Hernando Chacón-Chacón<sup>1</sup>, Guadalupe Arnedo-Franco<sup>1,2</sup>, Milagro Siado-Figueroa<sup>1</sup>, Adalgisa Alcocer-Olaciregui<sup>3</sup> y Rusvelt Vargas-Moranth<sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología, Centro Cancerológico del Caribe, CECAC; <sup>2</sup>Programa de Enfermería, Universidad Metropolitana; <sup>3</sup>Programa de Medicina, Universidad Libre; <sup>4</sup>Grupo de Investigación GIES, Universidad de Cartagena; <sup>5</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de la Costa. Barranquilla, Atlántico, Colombia

### Resumen

**Introducción:** Retrasos en el tiempo entre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama pueden afectar la supervivencia.

**Objetivo:** Determinar la supervivencia según el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento en mujeres con cáncer de mama, atendidas en un centro de la ciudad de Barranquilla. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 235 mujeres con cáncer de mama en quienes se evaluó la supervivencia global. Se realizó análisis de Kaplan-Meier y log-rank. Se realizó regresión logística binaria, utilizando SPSS, versión 19. **Resultados:** Media de edad 55.3 años ( $\pm 12.2$ ), media del tiempo de la atención 99.9 días ( $\pm 132.3$ ), media de supervivencia global 69.3 meses (IC 95%: 63.4-75.3). La supervivencia fue menor con menor oportunidad: 60.9 meses (IC 95%: 54.3-67.6). Se encontró significancia estadística para: edad menor de 60 años, régimen de salud subsidiado y receptores E/P positivos. **Conclusiones:** Se necesitan intervenciones para reducir retrasos en el inicio del tratamiento y mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama.

**Palabras clave:** Supervivencia. Tiempo. Cáncer de mama.

### Survival according to opportunity in breast cancer care in a Colombian Caribbean Center

### Abstract

**Background:** Delays in time between diagnosis and treatment of breast cancer can affect survival. **Objective:** To determine survival according to the time between diagnosis and the start of treatment in women with breast cancer, treated at a center in the city of Barranquilla. **Material and methods:** Retrospective study of 235 women with breast cancer in whom overall survival was evaluated. Kaplan-Meier and log-rank analysis were performed. Binary logistic regression was performed using SPSS, version 19. **Results:** Mean age 55.3 years ( $\pm 12.2$ ), mean time in care 99.9 days ( $\pm 132.3$ ), mean overall survival 69.3 months (95% CI: 63.4- 75.3). Survival was lower with less chance: 60.9 months (95% CI: 54.3-67.6). Statistical significance was found for: age under 60 years, subsidized health regimen and positive E/P recipients. **Conclusions:** Interventions are needed to reduce delays in starting treatment and improve survival in patients with breast cancer.

**Keywords:** Survival. Time. Breast cancer.

### Correspondencia:

\*Rusvelt Vargas-Moranth

E-mail: rusphd@gmail.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: 02-06-2020

Fecha de aceptación: 08-05-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000102

Disponible en internet: 02-09-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(3):81-88

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introducción

El cáncer de mama (CaMa) es el más frecuentemente diagnosticado y las tasas de incidencia se encuentran en crecimiento en todo el mundo<sup>1</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup> representa el 16% de los cánceres femeninos y se estima que 626,679 mujeres con CaMa murieron en 2018<sup>3</sup>. En Colombia, en 2014, el Ministerio de Salud afirmó que por su causa anualmente fallecen 2,649 mujeres<sup>4</sup>; las tasas de incidencia de CaMa en algunas ciudades de Colombia van de 65,7 por 100,000 en Barranquilla, a 27,7 en Pasto<sup>5</sup>, y la tasa mortalidad en Barranquilla es de 15,7 por 100,000<sup>6</sup>.

La tasa de supervivencia a cinco años es una forma precisa para estimar el pronóstico de supervivencia de un paciente con cáncer, dependiendo del estadio al momento del diagnóstico; suelen ser cercanas al 100% en estadio 0 o I, del 93% en estadio II, el 72% en III y del 22% en estadio IV o con metástasis<sup>7</sup>. Sin embargo, estos datos se modifican por factores de riesgo personales y el tipo de tratamiento<sup>7</sup>. A mayor edad, mayor probabilidad de fallecer por otra patología y en pacientes menores a 35 años, probablemente porque no suelen realizarse tamización<sup>8</sup>.

Usach et al.<sup>9</sup>, compararon la supervivencia del CaMa según el diagnóstico asistencial vs. el programa de detección precoz, sin encontrar diferencias significativas: en el primer grupo fue 85.9% y 93.7% en el segundo. Los factores que suelen determinar la supervivencia son: la invasión linfovascular, los estadios III y IV y la presencia de tumor en los bordes quirúrgicos<sup>10</sup>. Aunque la mayoría de los CaMa presentan signos y síntomas tempranos, el diagnóstico se hace en su gran mayoría en estadios avanzados y el tiempo para iniciar el tratamiento es excesivamente prolongado<sup>11</sup>. Uno de los factores más críticos para mejorar la supervivencia es el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento, iniciar este sin que se presenten retrasos que pongan en riesgo la vida, ya sea por parte de las entidades de salud o por el mismo paciente<sup>12</sup>. Las demoras del tratamiento se han asociado con menor supervivencia en el CaMa, donde un tiempo superior a tres meses entre la aparición de los primeros síntomas y el inicio del tratamiento disminuye la supervivencia global (SG)<sup>10</sup>. El retraso también puede ser por causa del propio paciente o por demora del proveedor<sup>13</sup>. En países de América Latina solamente el 26.4% de los casos obtiene un tratamiento oportuno y el 23% interpone recursos legales para acceder a los servicios de salud<sup>14</sup>, lo cual evidencia

la falta de adherencia a los programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad. Por otro lado, también puede haber relación entre el tiempo de inicio del tratamiento y el método de detección empleado, tal como fue descrito por León et al., quienes compararon el autoexamen vs. screening, encontrando diferencias significativas ( $p < 0.05$ ) a favor del segundo grupo<sup>15</sup>.

En Colombia, en la ley 1384 de 2010<sup>16</sup>, en el Plan decenal para el control del cáncer 2012-2021<sup>17</sup> y en la Política de Atención Integral en Salud<sup>18</sup>, se establecen las acciones para el abordaje integral del cáncer incorporando actividades individuales y colectivas para la identificación oportuna de factores de riesgo y su intervención<sup>18</sup>. En Barranquilla y la región caribe colombiana no se han encontrado estudios que muestren el comportamiento de la supervivencia en CaMa en función de la agilidad en la atención, por lo que el objetivo del presente estudio es determinar la supervivencia según el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento en mujeres con CaMa atendidas en un centro oncológico del caribe colombiano.

## Metodología

### Tipo de estudio

Estudio analítico, tipo cohorte cerrada retrospectiva de mujeres diagnosticadas con CaMa entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2013, atendidas en un centro oncológico de la ciudad de Barranquilla, en quienes se evaluó la SG.

### Fuentes y pacientes

Las fuentes de información fueron la historia clínica, los certificados de defunción y las bases de datos gubernamentales consultadas en la Registraduría Nacional del Estado Civil (RNEC) y el Registro Único de Afiliados (RUAF). Se incluyeron pacientes con tumor primario de mama, con registro biopsia anexado a la historia clínica e información sobre inicio y continuación del tratamiento; se excluyeron tumores de mama secundarios y sin información en las bases de datos nacionales (RNEC y RUAF).

### Definiciones y desenlaces

Se tomó la fecha de diagnóstico histopatológico como inicio de seguimiento. Se utilizó la fecha específica de muerte por certificado de defunción y se restó

de la primera para determinar la supervivencia; en las supervivientes se tomó la fecha de último contacto en la institución. El seguimiento se realizó hasta el 31 de diciembre de 2013. Los pasos para actualizar la información de último contacto o muerte se tomaron de lo sugerido por el Instituto Nacional de Cancerología<sup>19</sup>.

Se analizó la variable «régimen de salud», ya que en Colombia el aseguramiento es financiado con aportes de trabajadores y empleadores, en lo que se conoce como «régimen contributivo», el cual es obligatorio para empleados dependientes y parcialmente voluntario para independientes. La población «pobre» y desempleada es cubierta por un sistema de salud subsidiado por el Estado (régimen subsidiado) financiado mediante aportes al Fondo de Solidaridad y Garantías (FOSYGA)<sup>20</sup>. Para garantizar la validez de la información, debido a que los datos se tomaron de fuentes secundarias, se llevó a cabo una verificación de la información, contrastando con las historias clínicas.

### Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes, media y desviación estándar. En el análisis bivariante se empleó  $\chi^2$  o Fisher según la distribución de las variables. Se realizó análisis de Kaplan-Meier para obtener la probabilidad acumulada de SG a cinco años y se realizó la prueba de rango logarítmico (log-rank) para comparar las funciones de supervivencia en las variables estratificadas. Se analizó la diferencia entre la fecha de tratamiento en la institución y la fecha del diagnóstico; fue dicotomizada según la mediana obtenida, en las categorías 60 días y más y menos de 60. Se realizó una regresión logística binaria, por el método de introducción, las variables incluidas en el modelo fueron aquellas con valores de p mayores a 0.2 en el análisis bivariante simple (supervivencia vs. factor). Para el análisis de los datos se usó el programa SPSS, versión 19.

### Aspectos éticos

Este estudio, con base en lo dispuesto en la Resolución 8430 de 1993<sup>21</sup> se considera sin riesgo; en él se respetó la confidencialidad de la información al no solicitar el nombre de las pacientes; se trabajó sobre datos procesados y en todo momento hubo acogimiento a las Normas de Buenas Prácticas Clínicas en Investigación. Adicionalmente, este trabajo fue aprobado por un Comité de Ética en investigación independiente

de la Universidad del Norte, bajo Acta de Evaluación N.º 160 del 10 de agosto de 2017.

### Resultados

La media de edad fue 55.3 años ( $\pm 12.2$ ) y la mediana 58.5; la mayoría, el 54.5%, tenía entre 40 y 59 años, pero la proporción de pacientes jóvenes (20 a 39 años) fue del 9.4%. La media de tiempo entre inicio del tratamiento y el diagnóstico fue de 99.9 días ( $\pm 132.3$ ), y alrededor de una tercera parte tuvo que esperar 90 días o más para ser atendidas luego de su diagnóstico (Tabla 1). Por otro lado, la inmensa mayoría de tumores correspondía a carcinomas ductales (infiltrantes): 92.8%, siendo los estadios predominantes el I y el II, con un 86.8%; el 9.8% de los casos tuvo metástasis, el 44.3% fue positivo para receptores de estrógeno/progesterona (E/P+) y el 16.8% para Her2; así mismo, el 28.1% recibió solamente un agente principal, ya que en la mayoría de los casos se optó por terapia combinada (Tabla 1). La media de SG fue de 69.3 meses (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 63.4-75.3), con un error típico de 3.1. Al estratificar por el tiempo de atención, se encontró que la supervivencia fue menor en el grupo de 90 días y más: 60.9 meses (IC 95%: 54.3-67.6), ya que en el de 60 a 89 fue de 74.8 (IC 95%: 50.9-94.6), en el de 30 a 59 de 70.3 (IC 95%: 58.9-81.8) y en el de menos de 30 días, 72.9 (IC 95%: 61.2-84.5) (Fig. 1).

El análisis subsecuente se restringe a las pacientes que tenían el dato del tiempo en la atención (n = 192), encontrando que la supervivencia fue similar ( $\chi^2$ : 0.011; p = 0.917) tanto en las pacientes con 60 días o más como menos de 60 días: 67.1 vs. 66.4%. La supervivencia fue significativamente mayor (p < 0.05) en las pacientes de 20 a 59 años, 74.6 vs. 51.5%; en las pertenecientes al régimen de salud subsidiado 73.4 vs. 60.2%; en las que tenían estadio III o IV la supervivencia fue mayor, 84 vs. 64.1% (Fisher < 0.05), y en las que tenían receptores E/P+ la supervivencia también fue mayor, 83.5 vs. 51.5% (p < 0.05). En el resto de los casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p > 0.05). Al estratificar según el tiempo en la atención, las diferencias en la supervivencia fueron significativas para las mismas variables anteriores en las que tenían 60 días o más, y en las que tenían menos de 60 días, las diferencias fueron significativas para régimen de salud y receptores E/P (p < 0.05) (Tabla 2).

Se empleó el método de Kaplan-Meier mediante comparaciones globales log-rank (Mantel-Cox) en aquellas variables que mostraron diferencias significativas (p <

**Tabla 1.** Características clínicas y sociodemográficas de las pacientes

Variables	% (n = 235)
Características sociodemográficas	
Edad	
20 a 39	9.4
40 a 59	54.5
60 a 79	33.2
80 y +	3.0
Régimen de salud	
Subsidiado	44.7
Contributivo	55.3
Tiempo en la atención (días)*	
< 30	37.0
30 a 59	21.9
60 a 89	11.5
≥ 90	29.7
Características del tumor	
Morfología	
Ductal	92.8
Lobular	2.1
Otro	5.1
Estadio	
I	33.6
II	53.2
III	9.8
IV	3.4
Metástasis	
Sí	9.8
No	90.2
Receptores E/P†	
Sí	44.3
No	55.7
Receptores Her2	
Sí	16.8
No	83.8
Tratamiento	
Monoterapia	28.1
Combinada	71.9
Estado	
Fallecido	37.9
Vivo	62.1

\*n = 192.

†Estrógeno/progesterona.

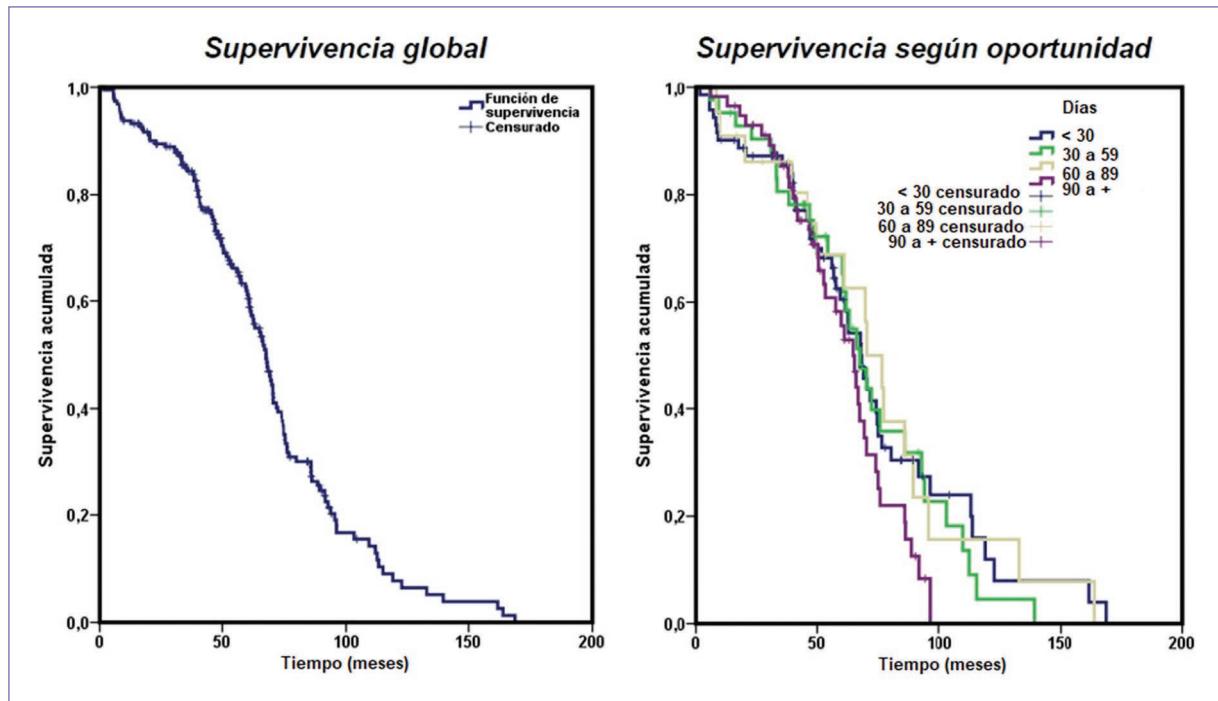
0.05) en la supervivencia, para lo cual fueron también dicotomizadas estas variables, encontrando que para la edad la supervivencia fue de 63.3 meses (IC 95%: 56.1-70.5) para las de 20 a 59 años y de 81.1 meses (IC 95%: 71.8-90.4) para las de 60 años y más ( $\chi^2$ : 8.001; p = 0.005); para el régimen de salud las diferencias tampoco fueron significativas ( $\chi^2$ : 0.373; p = 0.541); 71.9 meses (IC 95%: 62.6-81.3) para el régimen contributivo y 67 meses (IC 95%: 59.2-74.8) para el régimen subsidiado. Para el estadio las diferencias no resultaron significativas ( $\chi^2$ : 1.587; p = 0.208); 71 meses (IC 95%: 64.4-77.7) para I y II, y 58.8 meses (IC 95%: 43.8-73.7) para III y

IV. Para los receptores E/P, si bien la supervivencia fue mayor en las que tenían positiva esta prueba (71.9 meses; IC 95%: 63.7-80.2) frente a las negativas (64.1 meses; IC 95%: 56.4-71.8), las diferencias no fueron significativas ( $\chi^2$ : 1.454; p = 0.228). Al estratificar los datos por tiempo en la atención, las diferencias no fueron significativas en ninguna de las variables, con excepción de la edad ( $\chi^2$ : 7.911; p = 0.005) (Fig. 2). Finalmente, el análisis de regresión logística mostró que las categorías de las variables incluidas en el modelo que mostraron significancia estadística (p < 0.05) fueron: edad menor de 60 años, régimen de salud subsidiado y receptores E/P+ (Tabla 3).

## Discusión

Existen trabajos en el interior del país que describen el comportamiento de la supervivencia por CaMa<sup>22-26</sup>, pero este es el primero que lo hace en la región caribe colombiana. Los resultados mostraron una supervivencia general del 62.1%, inferior a la de Bucaramanga<sup>22</sup>, Cali (66.8%)<sup>25</sup> y a la del Instituto Nacional de Cancerología (INC)<sup>23</sup> (aunque esta fue a dos años), 80.8%, pero superior a la de Manizales<sup>26</sup>, 51.4%. Por medio de la regresión logística se encontró que las pacientes con menor edad tuvieron menor supervivencia, a diferencia de lo encontrado en países desarrollados como lo reportado por Fredholm et al.<sup>27</sup> y en países en desarrollo como lo descrito por Chung et al.<sup>28</sup> en donde las pacientes más jóvenes tuvieron peor pronóstico. El porcentaje de mujeres en estadio II (53.2%) fue inferior al descrito por Gutiérrez et al., en Neiva<sup>29</sup>, 83.3%, pero superior al trabajo de Aguirre et al.<sup>30</sup>, 25%. Es conocido que el estadio clínico y la supervivencia suelen guardar una relación inversamente proporcional entre sí<sup>31</sup>. Por otro lado, el grado de avance de la enfermedad podría influir en la selección de casos debido a que es posible que se diagnosticasen más los estadios avanzados; sin embargo, la mayoría de los casos estudiados (86.8%) se encontraban en estadios I y II; pese a ello, llama la atención que hubo una supervivencia mayor para los estadios III y IV.

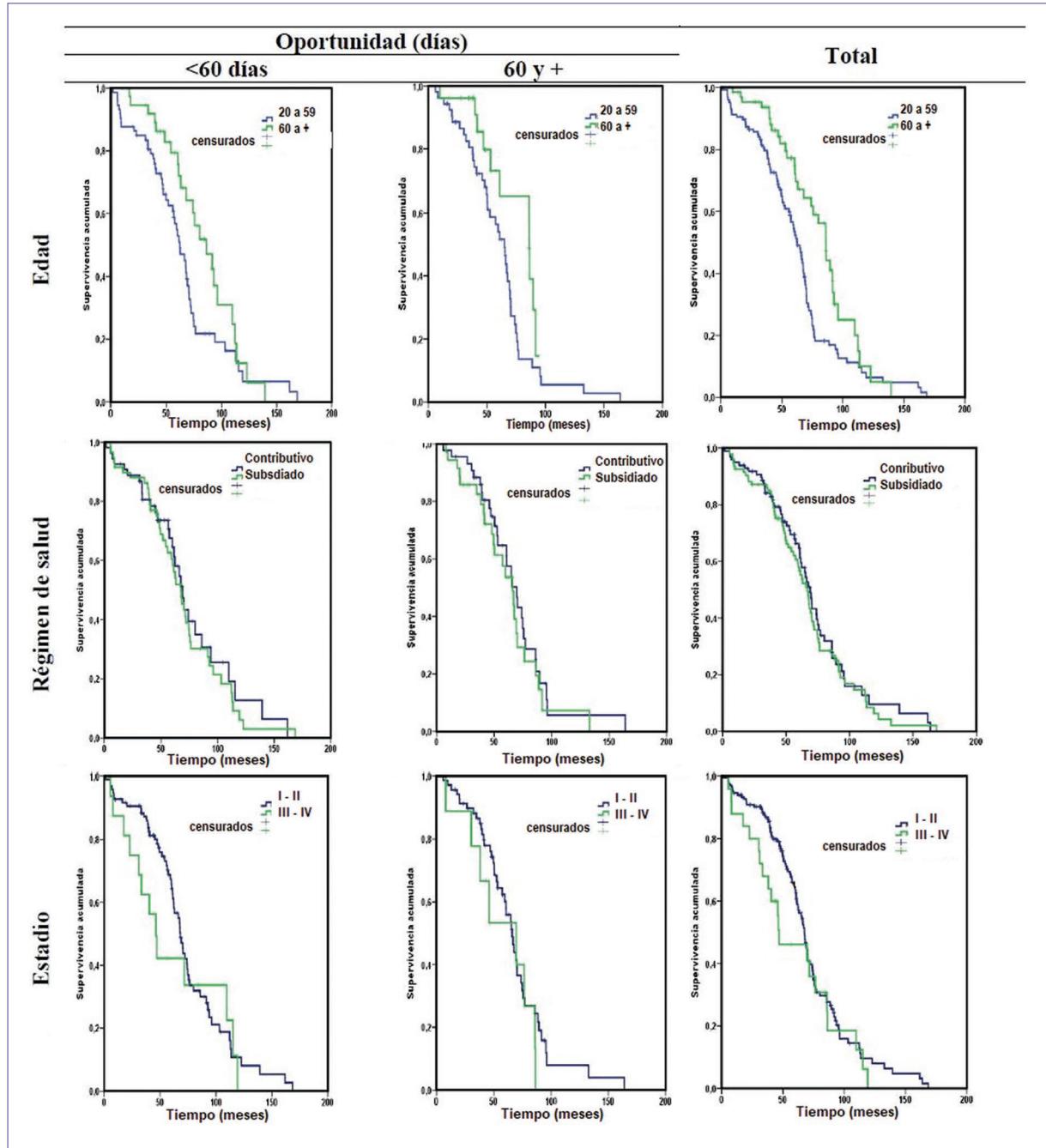
Se ha documentado que el tipo histológico tiene un significado especial en estudios a corto y largo plazo<sup>32</sup>. En el presente estudio no se encontró diferencia estadística en la supervivencia según la morfología, de manera semejante a como lo encontraron Acea et al.<sup>33</sup>. Con respecto a los receptores hormonales E/P+, su presencia suele asociarse con mejor pronóstico<sup>34</sup>, y en nuestro trabajo, aquellas pacientes positivas a estos receptores tuvieron una supervivencia siete veces mayor (p < 0.05) que las que resultaron negativas a estos marcadores. En



**Figura 1.** Supervivencia global según tiempo entre el diagnóstico e inicio del tratamiento.

**Tabla 2.** Supervivencia según tiempo entre el diagnóstico e inicio del tratamiento y variables de estudio

	Tiempo en la atención (días)						Total		
	< 60 días			≥ 60 días					
	Vivo (%)	Muerto (%)	p	Vivo (%)	Muerto (%)	p	Vivo (%)	Muerto (%)	p
Edad									
20 a 59	52 (71.2)	21 (28.8)	0.14	42 (79.2)	11 (20.8)	0.001	94 (74.6)	32 (25.4)	0.001
≥ 60	23 (57.5)	17 (42.5)		11 (42.3)	15 (57.7)		34 (51.5)	64 (48.5)	
Régimen de Salud									
Contributivo	30 (55.6)	24 (44.4)	0.02	29 (65.9)	15 (34.1)	0.802	59 (60.2)	39 (39.8)	0.052
Subsidiado	45 (76.3)	14 (23.7)		24 (68.6)	11 (31.4)		69 (73.4)	25 (26.6)	
Morfología									
Ductal	69 (65.7)	36 (34.3)	0.715	48 (64.9)	26 (35.1)	0.165	117 (65.4)	62 (34.6)	0.226
No ductal	6 (75.0)	2 (25.0)		5 (100.0)	0 (0.0)		11 (84.6)	2 (15.4)	
Estadio									
I-II	62 (63.9)	35 (36.1)	0.134	45 (64.3)	25 (35.7)	0.140	107 (64.1)	60 (35.9)	0.036
III-IV	13 (81.3)	3 (18.8)		8 (88.9)	1 (11.1)		21 (84.0)	4 (16.0)	
Metástasis									
Sí	10 (71.4)	4 (28.6)	0.770	5 (100.0)	0 (0.0)	0.165	15 (78.9)	4 (21.1)	0.309
No	65 (65.7)	34 (34.3)		48 (64.9)	26 (35.1)		113 (65.3)	60 (34.7)	
Receptores E/P									
Sí	45 (80.4)	11 (19.6)	0.003	31 (88.6)	4 (11.4)	0.000	76 (83.5)	15 (16.5)	0.000
No	30 (52.6)	27 (47.4)		22 (50.0)	22 (50.0)		52 (51.5)	49 (48.5)	
Receptores Her2									
Her2+	15 (75.0)	5 (25.0)	0.368	12 (80.0)	3 (20.0)	0.362	27 (77.1)	8 (22.9)	0.146
Her2-	60 (64.5)	33 (35.5)		41 (64.1)	23 (35.9)		101 (64.3)	56 (35.7)	
Monoterapia									
Sí	15 (71.4)	6 (28.6)	0.587	18 (81.8)	4 (18.2)	0.08	33 (76.7)	10 (23.3)	0.112
No	60 (65.2)	32 (34.8)		35 (61.4)	22 (38.6)		95 (63.8)	54 (36.2)	



**Figura 2.** Supervivencia según tiempo entre el diagnóstico e inicio del tratamiento y las variables: edad, procedencia, régimen de salud y estadio.

2017, alrededor del 95% de la población colombiana tenía aseguramiento en salud, siendo la cobertura del régimen subsidiado del 45.5%<sup>35</sup>. Leyes como la 1438 de 2011<sup>36</sup> y la 1751 de 2015<sup>37</sup> han propiciado un acceso universal a la atención médica sin distinguir régimen de salud, ya que en el pasado el Plan Obligatorio de Salud del Régimen Contributivo era más completo. Aunque estos cambios legislativos no han sido implementados

en su totalidad, se pudo observar en el presente trabajo que las pacientes pertenecientes al régimen subsidiado tuvieron una mejor supervivencia ( $p < 0.05$ ) al compararlas con las del régimen contributivo, lo cual denota un avance hacia la equidad en la atención.

El tiempo medio entre el inicio del tratamiento y el diagnóstico fue de 99.9 días, valor superior al encontrado en Bogotá por Sánchez et al.<sup>12</sup>: 75 días. Segundo otro

**Tabla 3.** Variables del modelo de regresión

	Wald	p	OR (IC 95%)
Estadio I-II	3.12	0.08	0.32 (0.09-1.13)
Edad: 20 a 59 años	6.84	0.01	2.51 (1.26-5.01)
Régimen subsidiado	5.42	0.02	2.27 (1.14-4.54)
Her2+	1.76	0.18	0.42 (0.12-1.51)
Receptores E/P+	17.06	0.00	7.10 (2.8-18)
Sin metástasis	0.03	0.86	0.88 (0.22-3.59)
Carcinoma ductal	1.33	0.25	0.36 (0.07-2.03)
Tiempo de atención<60 días	0.52	0.47	0.77 (0.39-1.55)
Constante	1.27	0.26	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

estudio<sup>38</sup> en diferentes ciudades de Colombia, el estrato socioeconómico alto (IV y V), la escolaridad superior al nivel de bachillerato y la afiliación al régimen contributivo son determinantes sociales capaces de explicar las barreras existentes para el acceso y tratamiento oportuno. Como limitante, al utilizar el diseño de «cohorte» de tipo retrospectivo existió la posibilidad de ocurrencia de sesgo de selección, debido a que algunos casos pudiesen haber sido captados a partir del desenlace, pero esto no fue así, ya que cada registro fue analizado a partir de la información obtenida en la institución; sin embargo algunos casos ( $n = 55$ ) fueron excluidos del análisis por ausencia de información concerniente a las principales variables estudiadas. Así mismo, por falta de información consignada en las bases de datos y en las historias clínicas, no se pudo llevar a cabo la medición de factores diferentes a los estudiados.

## Conclusiones

Se encontró una supervivencia diferente a la de otros estudios llevados a cabo en el país, la cual fue significativamente mayor en pacientes jóvenes, afiliadas al régimen subsidiado y con receptores E/P+. El tiempo de atención fue cercano a los tres meses, pero no estuvo relacionada con mejor o peor supervivencia. Con los esfuerzos del sistema de salud y de las instituciones prestadoras de servicio, la supervivencia ha mejorado, lo que muestra en cierta forma el resultado de la eficacia en el tratamiento. Sin embargo, se recomienda, en un siguiente estudio, incluir en el análisis de supervivencia variables de tipo clínico, como el tipo de quimioterapia y esquema recibidos, la presencia de ganglio

centinela y si la paciente presenta obesidad y comorbilidades antes y después del diagnóstico; también variables administrativas, como el tiempo entre la sospecha clínica y el diagnóstico histopatológico. Se necesitan intervenciones para reducir retrasos en el inicio del tratamiento, mejorar el cumplimiento de la terapia endocrina y aumentar la adherencia a las guías de tratamiento, principalmente cuando las poblaciones objetivo son de alto riesgo<sup>39</sup>. Resulta importante poder convocar otras instituciones del país, para llevar a cabo un estudio multicéntrico en que la representatividad de las colombianas sea amplia. También es necesario llevar a cabo estudios orientados a reconocer el papel potencial de las diferencias biológicas en la expresión de los receptores de estrógeno y sensibilidad a la terapia endocrina<sup>40</sup>, tal como ocurrió con los resultados obtenidos. Por otro lado, es necesario fortalecer las Rutas Integrales de Atención en Salud (RIAS), donde se incorporen actividades individuales y colectivas para la identificación oportuna de factores de riesgo y su intervención, los programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad para la detección precoz y tratamiento oportuno del CaMa.

## Financiamiento

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

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Derecho a la privacidad y consentimiento informado. 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. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama, 2013 [Internet]. Colombia: Sistema General de Seguridad Social en Salud; 2013. Disponible en: [https://medicosgeneralescolombianos.com/images/Guias\\_2013/gpc\\_19prof\\_sal\\_camama.pdf](https://medicosgeneralescolombianos.com/images/Guias_2013/gpc_19prof_sal_camama.pdf)
2. Asociación de Farmacéuticos Municipales de la Ciudad de Buenos Aires. Cáncer de mama: prevención y control [Internet]. Organización Mundial de la Salud [consultado: junio de 2019]. Disponible en: [http://www.afam.org.ar/textos/cancer\\_demama\\_control\\_dia.pdf](http://www.afam.org.ar/textos/cancer_demama_control_dia.pdf)
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6): 394-424.
4. Cáncer de mama, una enfermedad en ascenso en Colombia. [Internet]. Colombia: Gobernación del Cauca, Secretaría de Salud; 2014. Disponible en: <https://saludcauca.gov.co/sala-de-prensa/noticias/113-cancer-de-ma-ma-una-enfermedad-en-ascenso-en-colombia>
5. Bravo L, Muñoz N. Epidemiology of cancer in Colombia. *Colomb Med (Cali).* 2018;49(1):9-12.
6. Vargas Morán R, Navarro Lechuga E. Cancer incidence and mortality in Barranquilla, Colombia. 2008-2012. *Colomb Med (Cali).* 2018;49(1):55-62.
7. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes C, Tenorio-Torres J, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;84(08):498-506.
8. Angarita F, Acuña S. Cáncer de seno: de la epidemiología al tratamiento. *Univ Med Bogota (Colombia).* 2008;49(3):344-72.
9. Usach M, Príncip R, García N, Ferré L, Lejeune M, Pablo C, et al. Estudio comparativo de la supervivencia del cáncer de mama según diagnóstico asistencial versus programa de detección precoz. *Rev Senol Patol Mamar.* 2016;29(1):13-8.
10. Unger-Saldarriaga K, Infante-Castañeda C. Delay of medical care for symptomatic breast cancer: a literature review. *Salud Pública Mex.* 2009;51(1):s270-s285.
11. Piñeros M, Sánchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R, García O. Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. *Rev Colomb Cancerol.* 2008;12(4):181-90.
12. Sánchez G, Niño C, Estupiñán A. Factores asociados con el tratamiento oportuno de mujeres con cáncer de mama apoyadas por una organización no gubernamental en Bogotá. *Biomedica.* 2015;35(4):505-12.
13. Unger-Saldarriaga K, Infante-Castañeda C. Demora de la atención médica para el cáncer de mama sintomática: una revisión de literatura. *Salud Pública Mex.* 2009;51(S2):S270-S285.
14. Vázquez T, Krygier G, Barrios E, Cataldi S, Vázquez A, Alonso R, et al. Análisis de sobrevida de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1.311 pacientes seguidas durante 230 meses. *Rev Med Urug.* 2005;21(2):107-21.
15. Leon-Rodríguez E, Molina-Calzada C, Rivera-Franco M, Campos-Castro A. Breast self-exam and patient interval associate with advanced breast cancer and treatment delay in Mexican women. *Clin Trans Oncol.* 2017;19(10):1276-82.
16. Ley 1384 de 2010, de atención integral del cáncer en Colombia. Diario Oficial No. 47.685 de 19 de abril de 2010.
17. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Plan Nacional para el control del Cáncer en Colombia 2012-2020. Bogotá, Colombia: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2012.
18. Ministerio de Salud y Protección Social. Política de Atención Integral en Salud. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; enero de 2016.
19. Pardo C, Vries E, Acero D, Murillo R. Vigilancia de la supervivencia global por cáncer en Colombia: utilidad de los registros rutinarios. *Rev Colomb Cancerol.* 2015;19(2):81-9.
20. Congreso de la República. Ley 100 de 1993, Por la cual se crea el sistema de seguridad social integral y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial No. 41.148 de 23 de diciembre de 1993. Bogotá, Colombia; 1993.
21. Resolución número 8430 de octubre 4 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá, Colombia: Ministerio de la Protección Social; 1993.
22. Osma S, Uribe C, Díaz L. Actuar político y cáncer: supervivencia a 5 años de las mujeres con cáncer de mama de Bucaramanga y su área metropolitana, según el estadio clínico. *Rev Colomb Cancerol.* 2011;15(4):241.
23. Pardo C, De Vries E. Supervivencia global de pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). *Rev Colomb Cancerol.* 2017;21(1):12-8.
24. Yépez M, Jurado D, Bravo L, Bravo L. Tendencia de la incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer en Pasto, Colombia. *Colomb Med.* 2018;49(1):42-55.
25. Bravo L, García L, Collazos P. Cancer survival in Cali, Colombia: A population-based study, 1995-2004. *Colomb Med.* 2014;45(3):110-6.
26. Arias-Ortiz N, De Vries E. Health inequities and cancer survival in Manizales, Colombia: a population-based study. *Colomb Med.* 2018;49(1):63-72.
27. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One.* 2009;4(11):e7695.
28. Chung M, Chang H, Bland K, Wanebo H. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer.* 1996;77(1):97-103.
29. Gutiérrez A, Olaya J, Medina R. Frecuencia de cáncer de seno mediante detección temprana en el Hospital Universitario de Neiva entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2007. *Rev Colomb Cir.* 2009;24(1):31-8.
30. Aguirre H, Núñez C, Navarro A, Sánchez S. Calidad de vida según el estadio del cáncer de seno en mujeres: análisis desde el Fact-B y SF-36. *Psychol Av Discip.* 2017;11(1):109-20.
31. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon P, Sun P, Narod S. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. *JAMA.* 2015;313(2):165-73.
32. Northridge M, Rhoads G, Wartenberg D, Koffman D. The importance of histologic type on breast cancer survival. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(3):283-290.
33. Acea A, Sogo C, Parajó A, Sánchez F, Taboada L, De Juan M. Supervivencia y factores pronósticos en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mamar.* 1990;3(3):137-44.
34. Hill D, Barry M, Wiggins C, Nibbe A, Royce M, Prossnitz E, et al. Estrogen receptor quantitative measures and breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;166(3):855-64.
35. Ministerio de Salud. Boletín del aseguramiento en salud. Boletín No. 1-Primer trimestre de 2017. Bogotá, Colombia; 2017.
36. Congreso de la República de Colombia. Ley 1438 del 19 de enero de 2011, Por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial No. 47957 del 19 Enero de 2011.
37. Congreso de la República de Colombia. Ley estatutaria No. 1751, Por medio de la cual se regula el derecho fundamental a la salud y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial No. 49427 del 16 de febrero de 2015.
38. Sánchez G, Niño C, Estupiñán A. Determinantes del tratamiento oportuno en mujeres con cáncer de mama apoyadas por seis organizaciones no gubernamentales en Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2016;34(3):297-305.
39. Paskett ED, Harrop JP, Wells KJ. Patient navigation: An update on the state of the science. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):237-49.
40. Sparano JA, Wang M, Zhao F, Stearns V, Martino S, Ligibel JA, et al. Race and hormone receptor-positive breast cancer outcomes in a randomized chemotherapy trial. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):406-14.



## Evaluation of sialic acid concentrations and its association with the use of hormonal contraceptives

Andrea G. Rodríguez-López<sup>1</sup>, Mónica L. Córdova-Serrano<sup>2</sup>, Ana L. González-Bolaños<sup>2</sup>, Karen B. Téllez-Blanco<sup>2</sup>, Laura S. Marín-Jauregui<sup>3</sup>, Ma. José Santoyo-Treviño<sup>4</sup>, and Aida C. Hernández-Arteaga<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Physical-Mathematical Department; <sup>2</sup>Faculty of Chemical Sciences; <sup>3</sup>Division of Molecular and Translational Medicine, Research Center of Health Science and Biomedicine; <sup>4</sup>Coordination for Innovation and Application of Science and Technology. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P., Mexico

### Abstract

**Objective:** To evaluate the relationship between the use of HC and the concentration of Sialic acid (CSA) detected in the saliva of 120 women from San Luis Potosí, Mexico. **Methods:** Three groups were evaluated: control group, HC intake shorter than 4 years, and HC intake longer than 4 years. A questionnaire was applied, anthropometric measures were taken, and collection of saliva samples was carried out. The samples were analyzed with Raman-SERS, for which silver nanoparticles were synthesized, and the measurement of SA was held. **Results:** The concentrations were divided into three SA groups: normal ( $\leq 4$  mg/dL), risk ( $> 4.7$  mg/dL), and altered ( $> 7$  mg/dL). The maximum CSA was detected, which was 9.2 mg/dL. All the volunteers who used the intrauterine system (IUS) and most of the ones who used the pills and subdermal implant (SI) presented risk and altered concentrations. **Conclusions:** That there is an association between the HC and the CSA, presenting a higher concentration, those volunteers who used IUS, contraceptive pills, and SI.

**Keywords:** Breast cancer. Hormonal contraceptive. Sialic acid. SERS. Raman spectroscopy.

### Evaluación de las concentraciones de ácido siálico y su asociación con el uso de anticonceptivos

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la relación entre el uso de anticonceptivos hormonales (AH) y las concentraciones de ácido siálico (AS) detectado en saliva de mujeres de San Luis Potosí, México. **Métodos:** Se formaron tres grupos: grupo control, ingestión de AH menor a 4 años e ingestión de AH mayor a 4 años. Se aplicó un cuestionario, se tomaron medidas antropométricas y se llevó a cabo la recolección de muestras de saliva. Las muestras se analizaron con Raman-SERS (surface-enhanced Raman spectroscopy); para lo cual se sintetizaron nanopartículas de plata y se llevó a cabo la medición de concentración de AS, comparando los resultados obtenidos con una curva de calibración. **Resultados:** Se dividieron en tres grupos las concentraciones de AS: normal ( $\leq 4$  mg/dl), riesgo ( $> 4.7$  mg/dl) y alterado ( $> 7$  mg/dl). La concentración máxima de AS detectada fue de 9.2 mg/dl. Todas las voluntarias que utilizan sistema intrauterino (SIU) y la mayoría de las que utilizan píldoras e implante subdérmico (IS), presentaron concentraciones de riesgo y valores de AS alterados. **Conclusiones:** Existe una asociación entre el uso de AH y las concentraciones de AS, presentando una mayor concentración de AS aquellas voluntarias que utilizan SIU, píldoras anticonceptivas e IS.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Ácido siálico. Anticonceptivo hormonal. SERS. Espectroscopía Raman.

**Correspondence:**

\*Aida C. Hernández-Arteaga

E-mail: aida.arteaga@uaslp.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-nd/4.0/>).

Date of reception: 04-06-2022

Date of acceptance: 23-06-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000081

Available online: 02-09-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(3):89-98

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introduction

Breast cancer it's defined as the oncologic process, in which healthy cells from the mammary gland degenerate and turn into tumoral, proliferate, and lately multiply to constitute an abnormal mass of body tissue. On the world stage, this cancer is responsible for around 300,000 deaths/year<sup>1</sup>. In Mexico, since 2006, breast cancer outweighs cervical cancer as the cause of death in women aged 30-54. There are important regional differences with higher frequency of breast cancer in states from the north and center of the country, where women enjoy a higher cultural and socioeconomic status, in states, where indigenous population and a lower socioeconomic level prevail that the frequency is lower<sup>2</sup>. The annual incidence of breast cancer in Mexico is 18.3 for each 100 thousand inhabitants, with an average age of 48 at the occurrence of the disease<sup>3</sup>. The incidence in women younger than 30 is extremely low: 25 cases for each 100,000.

## Risk factors

- An important risk factor is age, the average age of Mexican women with breast cancer is 51. In Mexico, 45% of women with breast cancer are younger than 50 years old<sup>3</sup>.
- Around 5% of women with breast cancer have one of the two genes related to this neoplasia: BRCA1 and BRCA2. When there are two or more first-degree relatives with breast cancer, the risk is 5-6 times higher<sup>4</sup>.
- Gynecologic Aspects: menarcheal age with a decrease of even the 50% of risk when it arises after the age of 13, late menopause, after age 55, increases the risk of breast cancer by 50%. Breastfeeding has a protecting effect, not by itself, but due to its duration<sup>5</sup>.
- It has been proven that ovarian function is influenced by the diet (high fat ingest). The persistence of a chronic proinflammatory state (overweight and obesity) increases the risk<sup>6</sup>.
- Exposure to ionizing radiation is another well-known risk factor of breast cancer, particularly the ones produced by atomic bombs and X-ray exposure.

According to a survey carried out by Reyes et al. Titled "Risk factors associated with breast cancer in women from Durango, Mexico," it was found that 47.8% of the patients with breast cancer had consumed hormonal contraceptives versus 28.3% of control ones. In addition, from the patients with breast cancer who used

hormonal contraceptives, 14% used them in a period of 2 months to 1 year, 45% 2-5 years, and 415 more than 5 years<sup>7</sup>.

## Contraceptive methods

They are the methods that prevent pregnancy on sexually active women, whether they are or their partners who use them. They can be hormonal or non-hormonal, transitory, or definitive, based on technology or behavior<sup>8</sup>.

## Hormonal methods

- Combined methods that contain estrogen and progestogen and that can be administered as pills or placed, such as injections, vaginal ring, or transdermal patch.
- Emergency hormonal contraception, which can consist of levonorgestrel pills alone or combined.
- Methods that contain only progestogen and can be administered as pills, injections, vaginal ring, or intrauterine device<sup>8,9</sup>.

## Breast cancer diagnosis

All the patients must have a clinic examination when a located abnormality exists, the patients must undergo an imaging study followed by an aspiration biopsy or a fine-needle aspiration biopsy with a confirmation of the diagnosis through a histopathological study before any definite quirurgic treatment.

In a survey previously done in San Luis Potosí, S.L.P., by Dr Aida Catalina Hernandez Arteaga et al. "Determination of sialic acid concentration as a biomarker for breast cancer diagnosis on female population," 206 saliva samples were evaluated, 106 from healthy people, and 100 from patients with breast cancer diagnosis. The concentration of sialic acid was determined through SERS method produced by silver nanoparticles reduced with citrate, it was concluded that the SA concentration of those patients in the control group (healthy women) shows a normal distribution with an estimated average measurement of 3.5 mg/dL compared to the patients with breast cancer, where there is a wide dispersion of the concentration that varies from 5 to 40 mg/dL, with an average of 18.3 mg/dL. It is established that salivary sialic acid concentrations higher than 7 mg/dL are an indicator of the presence of a possible cancerous pathology.

## Sialic acid

The term sialic acid comes etymologically from the Greek “sialos” which means saliva<sup>10</sup>. From the diverse natural sialic acids, we can identify as base nucleus N-acetylneuraminic acid<sup>11</sup>.

N-acetylneuraminic acids are the predominant form of sialic acid and it is almost the only form found in body fluids and human tissue. The chemical formula of sialic acid is C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>9</sub> and it is made by a pyranose ring consisting of five carbon atoms and one oxygen atom, an N-acetyl (N-CH<sub>3</sub>CO), a carboxyl group (CO-OH), and a glycerol tail (-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>)<sup>12</sup>.

In men, they are present in the cerebrospinal fluid, saliva, serum, and urine, but it is more frequently found forming part of the glucidic macromolecular structures such as mucins, glycoproteins and glycolipids. The concentrations of sialic acid in body fluids can reflect the metabolic status and have been recognized as biologic markers for a variety of pathophysiology processes<sup>12</sup>.

The biologic functions, in which they participate are as follows: synthesis of fundamentally amorphous substance in connective tissue, epithelial secretions, and protecting functions against certain components (antigens), they are part of the cellular membrane, constituting what is known as “cellular recognition mechanism” with connections in the growth processes, senescence, and structural modifications intimately related to pathologic processes such as cancer<sup>13</sup>.

Sialic acids can be linked in  $\alpha$ -2,3 or  $\alpha$ -2,6 bond to galactose (Gal) residues, in  $\alpha$ -2,6 bond to N-acetyl galactosamine (GalNAc) residues and in  $\alpha$ -2,8 bond to another sialic acid residue. The different types of bonds that they form result in a great diversity of structures derived from sialic acid. The transfer of sialic acid to oligosaccharides is catalyzed by a family of enzymes called sialyltransferases (STs), these enzymes are anchored to the membrane of the trans network of the Golgi apparatus. There are 20 known sialyltransferases which show differences in the affinity for the substrate that they recognize and are classified according to the type of bond they form<sup>14</sup>. In well-differentiated mature cell membranes, sialic acid is normally located at the  $\alpha$ -2,3 position. As cells differentiate, the sialyltransferase responsible for achieving this position stops working since the operons of the genes that transcribe for this enzyme are affected, and the glycoprotein begins to express sialic acid at position  $\alpha$ -2,6. In certain pathological processes, such as oncogenesis and metastasis, glycosylation alterations occur that are associated with an increase or decrease in its activity. Sialyltransferase

$\alpha$ -2,6 is overexpressed in several types of cancer, including breast, colorectal, hepatocarcinoma, and cervical<sup>15</sup>. Increased sialic acid in the tumor cell membrane has been proposed to promote cell mobility, which could facilitate the separation of cells from the primary tumor<sup>14</sup>. The determination of sialic acid by SERS is a novel approach technology that requires fewer reagents and could be useful in clinical diagnosis as it is highly sensitive, fast, and inexpensive, the equipment can be portable and the results can be obtained in real time<sup>12</sup>.

## Raman spectroscopy

Raman spectroscopy is a photonic technique used to obtain chemical and structural information on various substances in a few seconds. It is based on the measurement of the light scattered by a material, on which a monochromatic beam is impinged<sup>16,17</sup>.

## Physical principle

The analysis consists of striking a beam of monochromatic light of frequency  $\nu$  on a sample whose molecular characteristics are to be determined. The photons of the incident beam can experience elastic collisions with the atoms of the sample without loss of energy and, therefore, do not provide any information, and inelastic collisions, in which energy transfer occurs that modify the frequency of the scattered photons that form the called Raman scattering, which contains information about the composition and structure of the sample, because the molecules are excited to a different vibrational state than they had before the shock. The energy difference between the incident and dissipated photons is analyzed with an optical spectrometer to generate the vibrational “Raman” spectrum which is unique to each composite type and serves as a “fingerprint” to identify it. The difference in wavelengths between incident and scattered radiation corresponds to the wavelengths of the mid-infrared region, which is between 780 and 3000 nm. Furthermore, since it is only irradiation with light, the technique is not aggressive, which is why it is said to be non-destructive and can be carried out in the environment<sup>17</sup>.

## Amplified Raman spectroscopy on “SERS” surfaces

The SERS effect consists of an increase in the inelastic scattering (Raman signal) of light from certain molecules in the presence of a smooth or rough

metallic nanostructure. The Raman scattering of a molecule can be enhanced when placed close to a metallic nanoparticle, leading to the so-called SERS effect. SERS measurements of small molecular systems lead to signal enhancements ranging from  $10^6$  to  $10^{12}$  due to the strong local field arising from plasmon excitation, called the electromagnetic (EM) mechanism, combined with the direct chemical interaction between the molecule and the surface metallic. The SERS effect is determined by three main components: the molecule, the metallic nanostructure, and EM radiation. The absorption and scattering of light by metallic nanoparticles are considered their most important property. The intensification factor due to the SERS effect depends on: the shape and size of the nanoparticles and the distance at which the molecule is on the metal surface (1-10 nm away) since it is a short-range technique<sup>12</sup>.

## Objective

The objective of this study was to evaluate the relationship between the use of hormonal contraceptives and the concentrations of sialic acid in women from San Luis Potosí, S.L.P.

## Methodology

### Study type

This study was analytical and correlation.

### Study subjects

Sialic acid concentrations were evaluated in saliva samples from 120 women divided into four groups. The positive control consists of 30 patients diagnosed with breast cancer in its different stages, for which the concentration of AS was previously determined in the gynecology division of the Central Hospital "Ignacio Morones Prieto." The control group consists of 30 women who did not use hormonal contraception. The group of women who used hormonal contraceptives was divided into two groups according to the time of hormone intake as follows: intake < 4 years ( $n = 30$ ) and intake > 4 years ( $n = 10$ ). The inclusion criteria were: age over 18 years, presence of menstruation, signing of the informed consent, and prior completion of the survey. The exclusion criteria are: diagnosis of diabetes mellitus, arterial hypertension, autoimmune diseases, inflammatory processes, pregnancy or lactation, consumption of anti-inflammatory drugs, and

corticosteroids in the past 3 months. The elimination criterion was voluntary withdrawal from the study.

### Sample collection

To collect the saliva sample, each volunteer was instructed to perform an oral cleaning that consisted of vigorous tooth brushing and then wait 3 min before depositing 1.0-1.5 mL of saliva in a sterile container. The samples were stored at a temperature of 4°C until use.

### Raman-SERS spectroscopy

Raman-SERS measurements were performed using a HORIBA Xplora Plus Raman spectrometer, with the solid-state green laser, 532 nm wavelength, at an estimated power of 5 mW on the sample. The spectrometer is attached to an Olympus BX41 light microscope. The signal is recorded by a CCD (charge coupled device) cooled to -48°C. The laser beam is focused on the sample using an Olympus 10 x objective to give a spot size of approximately 3 μm on the sample. The data acquisition time is 20 s/scan, collecting four coaggregated scans. Light scattering is done using an 1800 slots/mm monochromatic grating.

### Synthesis and characterization of metallic nanoparticles (NPs)

The synthesis used is based on the Turkevich method, it involves the reduction of silver ions present in an aqueous solution with sodium citrate. Preparation by chemical reduction consists of two fundamental parts: reduction and stabilization. In relation to stabilization, it is important to maintain the monodisperse state of the NPs. Due to the hydrophobic nature, metallic NPs tend to aggregate into larger complexes by Van der Waals forces. The stabilizing agent contributes negative charges that induce repulsive forces between the particles.

### Synthesis of nanoparticles

The reduced citrate NPs-Ag silver nanoparticles were obtained using the Turkevich method, a solution of silver nitrate (2.5 mM) in deionized water (DI) which is heated to 95°C, and a solution of trisodium citrate (2.5 mM). After 15 min, the color of the solution turned grayish-yellow, which indicated the formation of nanoparticles, as seen in the image. After cooling the

solution to room temperature, the NPs-Ag obtained were washed by centrifugation at redispersion cycles with DI and stored in the dark until use.

### Characterization of nanoparticles

Scanning electron microscopy (SEM) is a technique that allows the structural and morphological characterization of solid materials. For the analysis of NPs-Ag by electron microscopy, a single drop of the sample solution was deposited on a commercial copper grid (lacey carbon formvar). To characterize the morphology and chemical composition of the nanostructures by SEM, a Hitachi STEM-5500 microscope equipped with bright field, STEM mode, and dark field detectors was used. The SEM/STEM microscope has a field emission gun with a spatial resolution of 0.4 nm operated at 30 kV.

### Dynamic light scattering (DLS)

DLS is a physicochemical technique used to determine the size distribution of suspended particles. When laser light reaches the many particles in a suspension, it is scattered in all possible directions. If the particles are moving rapidly (small particles), the variation of the scattering intensity is also accelerated. In contrast, slow (large) particles lead to slower variations<sup>18</sup>.

The size and size distribution of the silver nanoparticles was determined by DLS with the Nano Zetasizer Malvern, model ZEN 3600.

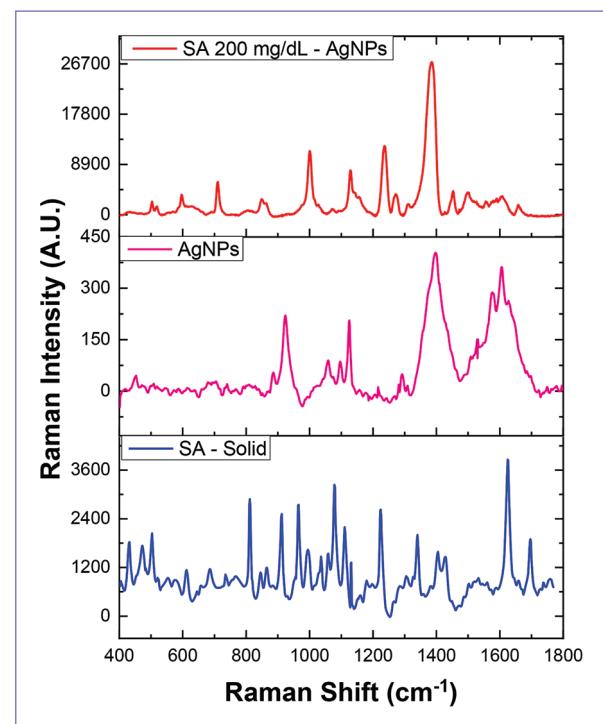
### Zeta potential

The zeta potential is a property of materials that measure the electrokinetic potential in colloidal systems; it is usually denoted by the Greek letter  $\zeta$ <sup>19</sup>. It indicates the degree of repulsion between adjacent particles, charged in a dispersion<sup>20</sup>. The importance of the zeta potential is: that its value can be related to the stability of colloidal dispersions. For molecules and particles that are small enough, a high zeta potential confers stability, that is, the solution or dispersion will resist aggregation<sup>19</sup>.

The Z potential of the silver nanoparticles was determined by DLS with the Nano Zetasizer Malvern, model ZEN 3600.

### Sialic acid calibration

For reference, the RAMAN spectra of N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac) in solid state, AgNPs colloid,



**Figure 1.** Reference spectra, the contrast of Raman signals (Sialic acid [SA]-Solid) and SERS (AS 200 mg/dL-AgNPs) of the SA is observed. Origin 2018.

Neu5Ac solution in DI at 200 mg/dL, and solution prepared from AS with NPs-Ag were taken (Fig. 1).

The reference Raman spectra were analyzed using AS in solid state, a solution in DI of AS at 200 mg/dL, the colloid of NPs-Ag, and finally the combination of our substrate SERS (NPs-Ag) with the Solution of AS at 200 mg/dL previously measured. Analyzing the spectra obtained, an increase in the intensity of the signal was obtained by combining our substrate together with the AS solution.

In calibrations of the AS at different concentrations with NPs-Ag, commercial sialic acid concentrations were measured at 1, 5, 10, 20, 50, 100, 150, and 200 mg/dL.

All samples were deposited on an aluminum slide with 12 wells, each with a capacity of 75-80  $\mu$ L, of which a 2:1 mixture of NPs-Ag with AS was used, respectively. The SERS spectra were analyzed obtaining an increase in the intensity of the signal according to the concentration of AS. SERS spectra were collected in the 400-1800 spectral range as an average of four consecutive 20 s laser exposures. The fluorescence background was removed using the Vancouver algorithm.

## Processing saliva samples

The collected saliva was centrifuged at 6000 rpm. The supernatants were extracted and mixed with NPs-Ag to later bring them to Raman and thus determine the concentration of AS. Unused sample portions were stored refrigerated at 4°C. To obtain SA concentrations in saliva, SA was re-calibrated in concentrations to be able to compare SA level estimates in saliva samples under the same instrumental conditions.

## Statistical analysis of results

The means, frequencies, percentiles, and maximum and minimum, respectively, were determined. Subsequently, the data analysis was carried out to evaluate the type of distribution, finding that they met the parameters to adjust to normal behavior, for which an analysis was carried out with tests for parametric data. The t-student test was used to evaluate the relationship between sialic acid concentrations and contraceptive use, as well as type, timing, and risk factors. Statistical analysis was performed with the SPSS version 1.8 package.

## Results

For the characterization of silver nanoparticles by SEM, their morphology, arrangement, and size difference were observed. The size and distribution of the Ag-NPs were determined by DSL, for the first peak a size of 95.45 nm and an intensity of 86.1% was obtained, in the second peak a size of 7.133 nm and an intensity of 13.9, the average size was 40.45 nm.

The zeta potential was measured, which refers to the degree of attraction or repulsion between the particles. A graph was obtained, in which 3 peaks stand out, the mean zeta potential of peak 1 was -36.3 mV and area of 68.1%, in peak 2, it was 65.3 mV, and area of 24.6%, in peak 3, it was -9.49 mV and area of 6.7%; the general average obtained was -42.2 mV with a standard deviation of 18.8 mV.

When analyzing the SERS spectra, an increase in the intensity of the signal was obtained according to the concentration of AS. In figure 2, we can observe a stack, or separate spectra of each of the SA solutions (a) and the enhancement contrast in the SA concentrations (b).

For this study, 30 saliva samples from women who did not use hormonal contraceptive methods and 40 from women who did use them were analyzed using the Raman-SERS technique (30 with a period of < 4 years

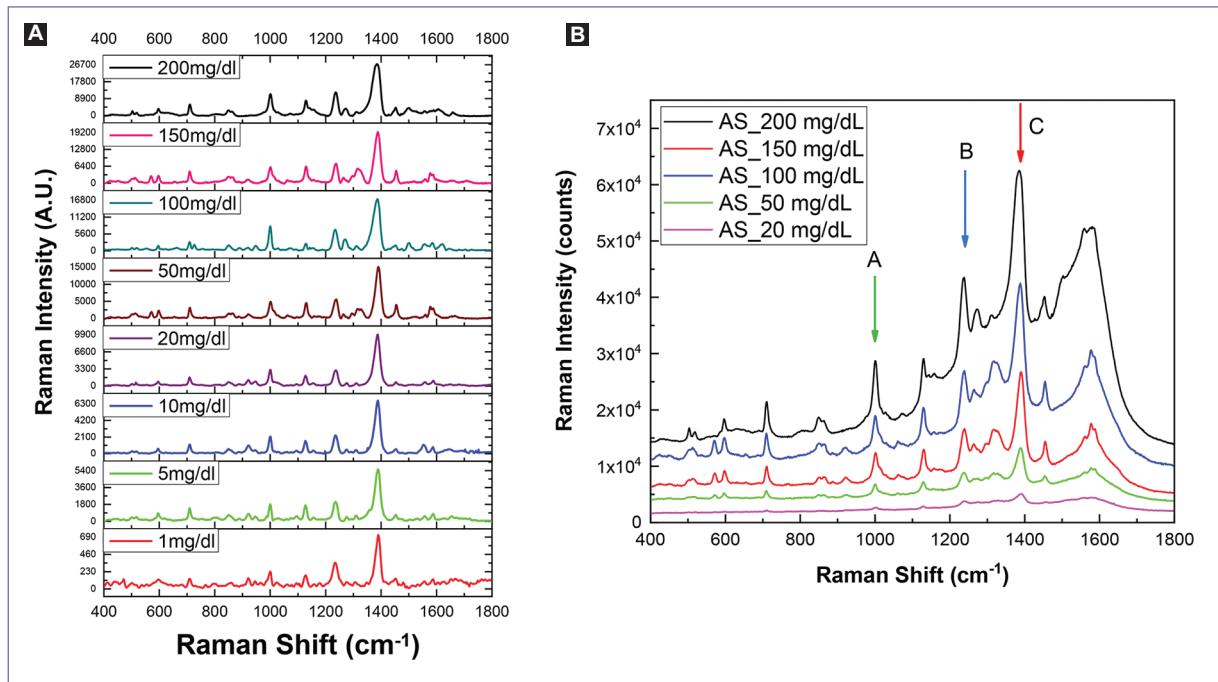
and ten with a period of more than 4 years). The age range of the volunteers was from 18 to 40 years with a mean of 23 years, their body mass index (BMI) ranged from 17.7 to 45 Kg/m<sup>2</sup> with an average of 27.4 Kg/m<sup>2</sup>, the age of menarche was from 9 to 19 years with an average of 12.27 years; finally, the concentrations of SA obtained were from 1.9 to 9.2 mg/dL, with a mean of 5.17 mg/dL.

For a better visualization of the sialic acid concentration data, they were divided into three groups, concentration values < 4 mg/dL were considered normal, 4-7 mg/dL at risk and > 7 mg/dL altered (Fig. 3). The aforementioned groups are called "Sialic Acid Group."

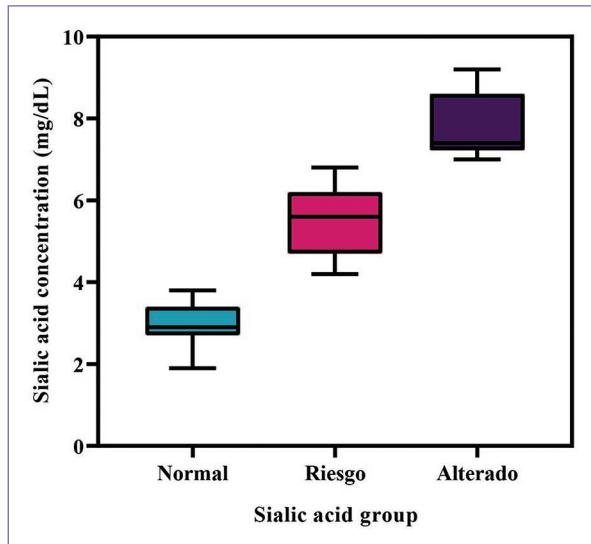
## Discussion

In the characterization of silver nanoparticles, there were differences in size. Hernandez et al. (2018) carried out AS concentration measurements using nanoparticles of different sizes and distributions, with this, they affirm that the reproduction of the methodology is good even when the synthesis of NPs-Ag are not identical, given that the difference in results in the concentration of AS between one measurement and another, it presents reliable results when the mean values overlap within the experimental uncertainties of the method. According to the zeta potential obtained, Mayoral et al. (2014) describe that the low zeta potential favors the attraction between the particles, thus overcoming the repulsion and forming flocs, instead of dispersion, on the other hand, the high zeta potential colloids are electrically stabilized. Furthermore, the stability of the dispersions depends on the balance between the repulsive electrostatic charges on the colloidal particle and the Van der Waals attractive forces.

Chamorro et al. (2012) mention that, for every 100,000 women, the use of hormonal contraceptives is the cause of 13 more cases of breast cancer annually. In other words, for every 100,000 women who use them, there are 68 cases of breast cancer per year, compared to 55 cases/year among those who do not use them. Thus, corroborating that hormonal contraceptives are a risk factor for breast cancer. As is the case in this study where the concentrations of sialic acid for the volunteers who do use these contraceptives, the range its between normal values (< 4 mg/dL) and altered values (> 7 mg/dL). This may be due to the fact that hormones can become promoters in the carcinogenesis process, in which they activate the altered expression of proto-oncogenes to oncogenes, which lead to the inactivation of tumor suppressor genes, which generate an increase in the division of cancer cells which is a



**Figure 2.** Stack of the proposed solutions of Sialic acid (**A**) and comparative in intensities (**B**). Origin 2018.



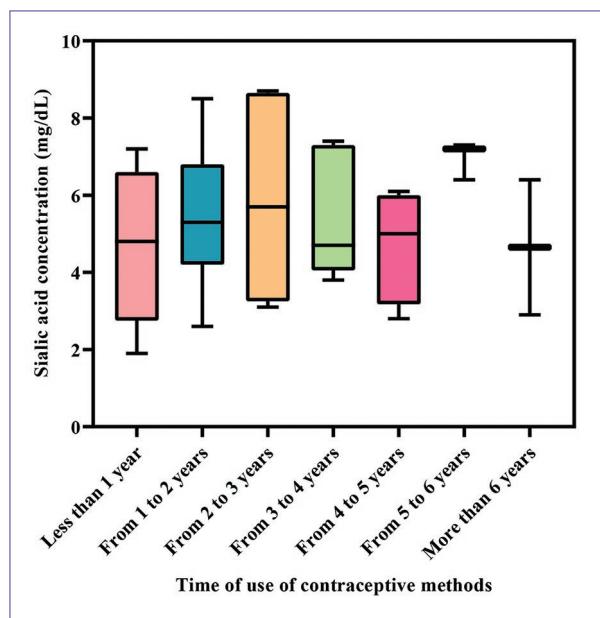
**Figure 3.** Box plot of Sialic acid (SA) concentration as a function of SA group. GraphPad Prism 8.

known common denominator in the pathogenesis of various types of cancer in humans<sup>21,22</sup>.

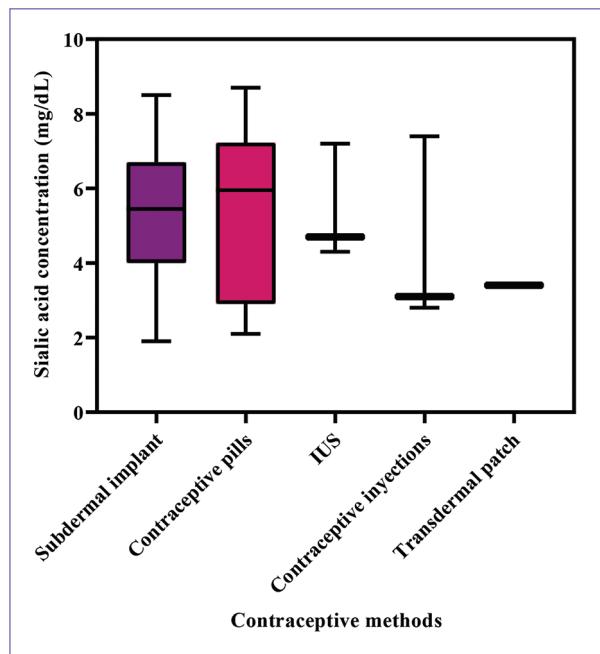
In figures 4 and 5, it can be deduced that the type of contraceptive has a greater influence compared to the temporality, due to the hormone concentrations handled by the various presentations found on the market, thus

resulting in higher concentrations of AS, the Volunteers using the subdermal implant, contraceptive pills, and hormone-impregnated intrauterine devices (IUS), which have concentrations of: 36 mg of levonogestrel and 68 mg of etonogestrel for subdermal implant presentations, 30 µg of levonogestrel for pills of according to NOM-005-SSA2-1993, and 52 mg of levonogestrel for the intrauterine device (López-Olmos, 2014); all of these releasing a certain amount of hormones into the body daily<sup>23,24</sup>.

Narod et al. (2011) describe that hereditary breast cancer accounts for approximately 5-10% of all breast cancer cases. Hereditary cancer syndromes have been described where there are germline mutations, including mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. The determination of these genes is not performed frequently in most Latin American countries, in contrast to other countries such as the United States, Canada, Poland, Israel, and some of Western Europe, in which they are part of the study battery for evaluate patients who may potentially have hereditary breast cancer. BRCA1 and BRCA2 are tumor suppressor genes that encode proteins that function in the DNA repair process. Therefore, a mutation or a deletion of a tumor suppressor gene would cause a loss of its function and consequently increase the probability that a tumor will develop. Having a family history of some type of cancer increases sialic acid concentrations above 4 mg/dL (risk group



**Figure 4.** Box plot of Sialic acid concentration as a function of time of use of contraceptive methods. GraphPad Prism 8.



**Figure 5.** Box plot of Sialic acid concentration as a function of contraceptive methods. GraphPad Prism 8.

and impaired), which corroborates that it is a risk factor for developing cancer, in this case, breast cancer<sup>25</sup>.

The genetic factor is very important and women who did not use any hormonal contraceptive method had sialic acid concentrations above normal values (<4 mg/dL),

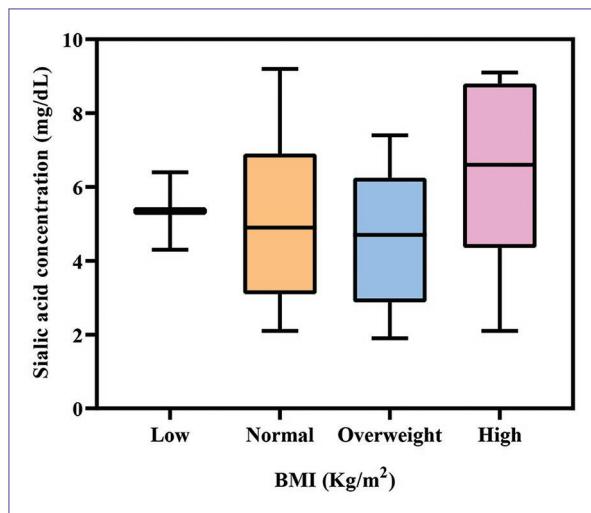
as well as a history of family members with cancer, so it is very important to remember that, the more risk factors, we have, there is a greater predisposition to suffer from some type of cancer. Similarly, emphasis is placed on the volunteers who use a subdermal implant or pills, because they have a greater number of family histories with some type of cancer and according to their concentrations of AS that they are in the risk group and altered, as described above. With this, we emphasize that the type of hormonal contraceptive used is important.

Figure 6 shows the graph of the sialic acid group against the BMI in Kg/m<sup>2</sup>, those women who presented a high BMI (obesity) are in the risk group or altered. Therefore, we corroborate that a high BMI is a risk factor for presenting high concentrations of AS. It is worth mentioning that, in this study, we used the BMI as a method to estimate the amount of body fat; however, the World Health Organization (WHO) recommends directly using the percentage of body fat, since previous studies have shown its direct relationship with inflammatory processes. Izaola et al. (2015) report that adipose tissue is a metabolically active complex endocrine tissue, which plays a fundamental role on the inflammatory, procoagulant, antifibrinolytic, and vasoactive cascades, which suggests a direct influence on the inflammatory process. In obesity conditions, it has been shown that in approximately 70-80% of individuals there is a remodeling of adipose tissue ("adipose tissue remodeling") both at a structural and functional level that causes an inflammatory reaction. When the resolution of acute inflammation is not resolved correctly, a chronic low-grade inflammatory state is triggered at the local level with local and systemic repercussions known as lipoinflammation.

## Conclusions

According to the results obtained, most of the study subjects who presented altered sialic acid concentrations had a family history of some type of cancer and/or a high BMI that classified them as the degree of obesity, which is why it is found that these risk factors have an important role related to breast cancer.

Regarding the time of use, no significant differences were determined between the time of use of hormonal contraceptives; however, regardless of the temporality, the fact of using a hormonal contraceptive method causes an increase in sialic acid. When contrasting the types of contraceptive method used, those who use the IUS already have sialic acid levels higher than 7 mg/dL



**Figure 6.** Box plot of the Sialic acid group as a function of body mass index. GraphPad Prism 8.

compared to those who use contraceptive pills or subdermal implants; this is due to the fact that they release a higher concentration of hormones to the body daily. Hence, it is not the time of use, but the type of method according to the amount of hormones released into the body.

For the collection of the samples, emphasis should be placed on their control due to the possible interferences that could arise due to inflammatory processes that the person could have. For this study, we focus on gingivitis, since it is one of the most common inflammatory processes, for which it is proposed to perform an oral examination before sampling and a standardization of the brushing technique performed before sampling, as well as, if possible, ruling out any other inflammatory process so that the result obtained from this biomarker is the real one. It is recommended for later studies to measure the percentage of body fat instead of the BMI, because a person with a normal BMI may have a high percentage of fat, which leads to a possible alteration in the levels of fat sialic acid.

Based on the references and data provided in this study, the importance of identifying modifiable risk factors such as healthy eating habits, physical activity, and monitoring the consumption of steroid hormones is emphasized, all with the aim of to decrease the likelihood of breast cancer.

Finally, the association of sialic acid levels with the use of hormonal contraceptive methods is verified, as well as its relationship with other risk factors for

developing breast cancer, such as a history of relatives with some type of cancer and a high BMI.

## Acknowledgment

The authors would like to thank all the patients and related personnel who participated in this study, as well as Professor Juan Pablo Valencia Medellín for his support. We would like to thank the Instituto de Investigación Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y Tecnología (CIACyT), Departamento Físico Matemático de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. We also thank Dr. Andrea Guadalupe Rodríguez López and Dr. Aida Catalina Hernández Arteaga for their constant support in the writing of this article.

## Funding

This survey was funded by Instituto de Investigación Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y Tecnología (CIACyT), Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P., Mexico.

## 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 the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Right to privacy and informed consent.** The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

## References

- Luján-Irastorza J. Menarquia temprana como factor de riesgo de cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex. 2006;74:568-72.
- Silveira-Arenas L. Análisis de los factores inmunohistopatológicos (receptores hormonales, estrógenos, progesterona y ERB-2) asociados al pronóstico del cáncer de mama en la población de Barranquilla. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.). 2007;23:150-61.

3. Torres-Arreola L. Detección oportuna del cáncer de mama. Rev Méd del Inst Mex Seguro Soc. 2007;45:157-66.
4. Rodríguez-Cuevas S. Epidemiología del cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex. 2006;74:585-93.
5. Ruisánchez-Peón N. Madres con cáncer de mama y riesgo trasmítido. Rev Cubana Oncol. 2000;16:154-57.
6. Fragoso-Dávila J. Cáncer de mama en usuarias de terapia de reemplazo hormonal estratificadas con clasificación de Mainero. Ginecol Obstet Mex. 2007;75:439-47.
7. Sifuentes-Alvarez A, Castañeda-Martínez LY, Lugo-Nevares M, Reyes-Romero MA. Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México. Ginecol Obstet Méx. 2015;83:662-9.
8. Díaz S, Schiappacasse V. Qué y Cuáles Son Los Métodos Anticonceptivos? Chile: Instituto Chileno de Medicina Reproductiva; 2011. Available from: [https://www.icmer.org/wp-content/uploads/2019/Temas\\_destacados/Anticoncepcion/Que-y-cuales-son-los-metodos-anticonceptivos-01122017-1.pdf](https://www.icmer.org/wp-content/uploads/2019/Temas_destacados/Anticoncepcion/Que-y-cuales-son-los-metodos-anticonceptivos-01122017-1.pdf) [Last accessed on 2019 Aug 25].
9. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5<sup>th</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/MEC-5/en](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en) [Last accessed on 2019 Aug 22].
10. Reglero Á, Bravo IG, Martínez VF. Ácidos siálicos: distribución, metabolismo y función biológica. An Real Acad Nac Farm. 2007;73:833.
11. Garimaldi JE, Demarchi J, Puebla LC, Medina JC. El ácido siálico como marcador biológico en las neoplasias urológicas. Rev Argent Urol. 1983;49:9-10.
12. Arteaga MA, Contreras HR. Determinación de la Concentración de Ácido Siálico Como Biomarcador Para Diagnóstico de Cáncer en Población Femenina. Mexico: Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2018.
13. Morales DL, Vallejo V. Expresión de ácido siálico y de la  $\beta$ -galactosido- $\alpha$ -2, 6-sialiltransferasa en cáncer. Rev Educ Bioq. 2007;26:93-8.
14. Berrones MÁ, Velázquez JL, Serrano JR. Expresión de ácidos siálicos en el cáncer cervicouterino. Estudio de una población del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. Rev Especial Méd Quirúrg. 2012;17:115-8.
15. Pérez Pueyo R. Procesado y Optimización De Espectros Raman Mediante Técnicas de Lógica Difusa: aplicación a la Identificación de Materiales Pictóricos. Universidad Politécnica de Catalunya; 2005. Available from: <http://www.hdl.handle.net/10803/6887> [Last accessed on 2019 Sep 14].
16. Laboratorio de Investigaciones en Nanociencias y Nanotecnología. Manual de Operación Del Espectrómetro Micro-raman Renishaw. San Luis Potosí: Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica. Available from: <http://www.ipn.mx/Manual%20de%20Raman.pdf>
17. Cuadros-Moreno A, Pimentel RC, Martínez ES, Fernández JY. Dispersión de luz dinámica en la determinación del tamaño de nanopartículas poliméricas. Latin Am J Phys Educ. 2014;8:14.
18. Mayoral JB, Moreno AC, Martínez ES. Potencial zeta en la determinación de carga superficial de liposomas. Latin Am J Phys Educ. 2014;8:19.
19. Yoval LS, Palacios LM, Soberanis MP, Guzmán LO. Potencial Zeta Como Una Herramienta Para Determinar la Aglomeración de Las Partículas en la Reducción Del Volumen Del Lodo a Disponer. Instituto Mexicano de Tecnología del Agua; 2013. Available from: <https://www.bvsde.paho.org/bvsdis/trataagua/mexicano>
20. Chamorro Oscullo JD, Sarmiento Sánchez WF. Frecuencia Del Patrón de Densidad Mamográfica en Cáncer de Mama Según las Categorías Determinadas Por la ACR en Las Pacientes Que Acudieron al Hospital de SOLCA Núcleo de Quito Durante el Periodo de Enero a Diciembre del 2008. India: National Digital Library of India; 2012.
21. Pike MC, Spicer DV, Dahmoush L, Press MF. Estrogens progestogens normal breast cell proliferation and breast cancer risk. Epidemiol Rev 1993;15:17-35.
22. Mexicana O, de la Federación DO. NORMA Oficial Mexicana NOM 005-SSA2-1993, De los Servicios de Planificación Familiar. Germany: NORMA; 1993.
23. López-Olmos J. Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU Mirena®) y quistes de ovario. Clín Invest Ginecol Obstet. 2014;41:9-16.
24. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. Salud Pública Méx. 2011;53:420-9.
25. Izaola O, Luis DD, Sajoux I, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). Nutr Hospit. 2015;31:2352-8.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Inmunoterapia de mantenimiento en cáncer urotelial avanzado

María T. Bourlon<sup>1\*</sup> y Nora Sobrevilla-Moreno<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>2</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México

### Resumen

El carcinoma urotelial avanzado suele responder a la quimioterapia (QT) basada en platino, aunque la supervivencia global (SG) y libre de progresión suelen ser reducidas. La inmunoterapia es una estrategia de tratamiento prometedora, pero los beneficios en primera línea en pacientes elegibles para platino son limitados y su combinación con QT de primera línea no ha demostrado su beneficio en la SG. El mantenimiento con inmunoterapia en pacientes con beneficio clínico es una estrategia que aprovecha los efectos inmunogénicos de la QT, así como la actividad antitumoral y seguridad. El avelumab es el único inhibidor aprobado para el mantenimiento de primera línea en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no ha progresado con la QT basada en platino. Las guías internacionales recomiendan avelumab de mantenimiento en primera línea como estándar de tratamiento para el carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que no ha progresado con la primera línea de QT.

**Palabras clave:** Avelumab. Carcinoma urotelial. Inmunoterapia. Mantenimiento. PD-L1.

### Maintenance immunotherapy in advanced urothelial cancer

### Abstract

Advanced urothelial carcinoma usually responds to platinum-based chemotherapy (CT), although overall survival (OS) and progression-free survival are typically short. Immunotherapy is a promising treatment strategy, but first-line benefits in platinum-eligible patients are limited, and its combination with first-line chemotherapy has not been shown to benefit OS. Maintenance with immunotherapy in patients with clinical benefit is a strategy that takes advantage of the immunogenic effects of CT, as well as its antitumor activity and safety. Avelumab is the only inhibitor approved for first-line maintenance in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that has not progressed with platinum-based CT. International guidelines recommend first-line maintenance avelumab as the standard of care for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma that has not progressed with first-line chemotherapy.

**Keywords:** Avelumab. Urothelial carcinoma. Immunotherapy. Maintenance. PD-L1.

### Correspondencia:

\*María T. Bourlon

E-mail: maitebourlon@gmail.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: 01-06-2022

Fecha de aceptación: 27-06-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.220000801

Disponible en internet: 02-09-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(3):99-109

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introducción

El cáncer de vejiga es el décimo tipo de cáncer más frecuente y la decimotercera causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, con una incidencia estimada en 2020 de 573,278 nuevos casos, 212,536 muertes y una prevalencia a cinco años de 1,720,625 casos. Este tipo de cáncer es 3.33 veces más frecuente en hombres que en mujeres (440,864 hombres y 132,414 mujeres) y su incidencia aumenta con la edad y con el consumo de tabaco. En México se estima que en 2020 hubo 3,422 nuevos casos (2,491 hombres y 931 mujeres) y 1,339 muertes (962 hombres y 377 mujeres) por cáncer de vejiga<sup>1</sup>. Además, se estima que tanto la incidencia como la mortalidad seguirán aumentando, y en 2030 llegará a haber 766,611 nuevos casos y 291,836 muertes en todo el mundo, de los cuales 4,719 nuevos casos y 1,873 muertes serán en México<sup>2</sup>.

El tipo de cáncer de vejiga más común es el carcinoma urotelial o de células de transición. Se origina en las células de la capa urotelial y representa aproximadamente el 90% de todos los cánceres de vejiga<sup>3</sup>. Los tumores uroeliales se pueden clasificar según el grado de invasión del músculo en no invasivos de músculo e invasivos de músculo. En el momento del diagnóstico, el 75% de los nuevos casos son tumores uroeliales no invasivos de músculo, mientras que aproximadamente el 5% de los pacientes con cáncer urotelial presentan metástasis<sup>4</sup>.

La histología, el grado y la profundidad de la invasión permiten estimar la probabilidad de recurrencia y progresión de la enfermedad invasora de músculo y determinan el tratamiento a seguir<sup>4</sup>. En general, las guías recomiendan manejar el cáncer urotelial invasivo de músculo con tratamientos más agresivos, como la cistectomía con o sin quimioterapia<sup>5</sup>. De acuerdo con el estadio patológico del tumor y el estado ganglionar, hasta la mitad de los pacientes tiene una recaída después de someterse a una cistectomía radical o nefroureterectomía. Solo entre el 10 y 30% de estos pacientes tendrá una recurrencia local, mientras que en la mayoría de los casos habrá metástasis distante<sup>4</sup>.

El tratamiento estándar de primera línea en los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico es la quimioterapia basada en platino (Fig. 1)<sup>6</sup>, que presenta tasas de respuesta objetiva del 40-50% y de control de la enfermedad del 75-80%, y se ha asociado con una supervivencia global (SG) mediana de 9 a 15 meses<sup>4,7</sup>. Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico son frágiles<sup>8</sup>, y la

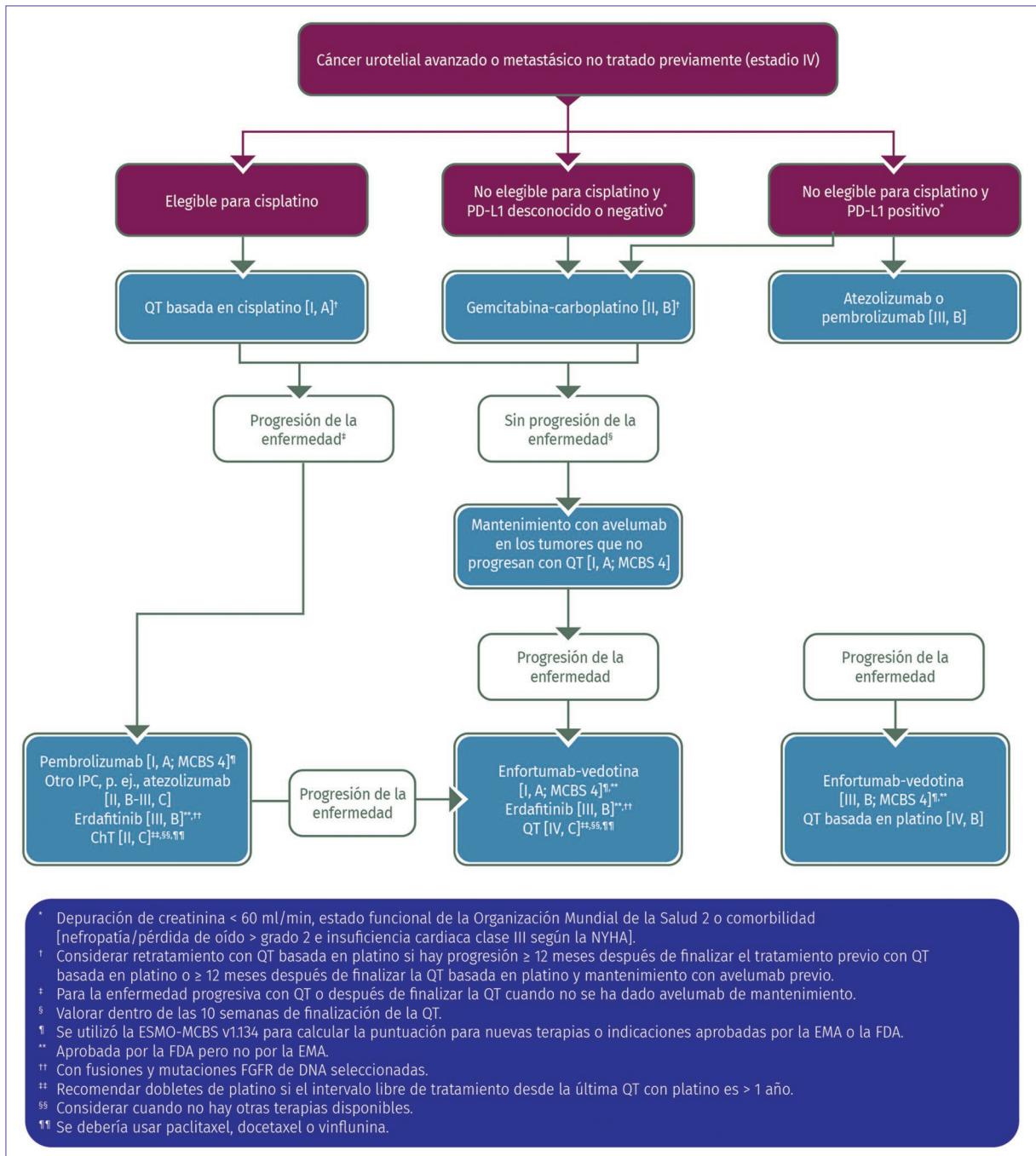
mayoría suele ser de edad avanzada (mayores de 70 años), con comorbilidades y estados funcionales pobres<sup>9</sup>. Esto implica que las opciones de tratamiento sistémico estándar con cisplatino pueden no ser seguras e incluso estar contraindicadas<sup>9</sup>. En los pacientes no elegibles para cisplatino, el tratamiento recomendado es la combinación de gencitabina más carboplatino<sup>4,6</sup>, lo cual se ha reportado que tiene un mayor beneficio que el doblete estándar con cisplatino. El carboplatino es un análogo de platino con menor nefotoxicidad que el cisplatino. El estudio EORTC 30986 asoció la combinación gencitabina más carboplatino con una tasa de toxicidad aguda grave del 9.3%, y tasas de eventos adversos (EA) de grado 3-4 como la leucopenia del 44.9%, la neutropenia del 52.5%, la neutropenia febril del 4.2%, la trombocitopenia del 48.3% y la infección del 11.8%. Además, el 21.4% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la toxicidad<sup>10</sup>.

Sin embargo, es frecuente que aquellos que progresan después de la primera línea tengan una importante carga sintomática y presenten un deterioro rápido en la calidad de vida, lo que implica que solo una pequeña proporción de pacientes pueden recibir una segunda línea de tratamiento. Entre estos pacientes que reciben una segunda línea de quimioterapia la SG mediana desde el inicio de esta es de cinco a ocho meses<sup>4,7</sup>. Se estima que solo el 5% de los pacientes que desarrollan metástasis distantes sobrevive hasta los cinco años<sup>11</sup>.

## Inhibidores de puntos de control inmunitario

En los últimos años la inmunoterapia ha surgido como una estrategia de tratamiento prometedora en pacientes con cáncer urotelial metastásico no elegibles para cisplatino, gracias a su perfil de eficacia y seguridad en comparación con la quimioterapia citotóxica. En 2016 y 2017 los inhibidores de muerte programada 1 (PD-1) nivolumab y pembrolizumab y los inhibidores del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) atezolizumab, avelumab y durvalumab recibieron la aprobación para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado después de la progresión con la quimioterapia de primera línea basada en platino (Tabla 1)<sup>7</sup>.

El primero en ser evaluado fue el atezolizumab, en el estudio de fase II IMvigor 210, cuyos resultados llevaron a su aprobación acelerada para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado o metastásico que ha progresado después de la terapia basada en platino.



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento de los pacientes con cáncer urotelial avanzado o metastásico de la guía ESMO (European Society for Medical Oncology) 2022<sup>6</sup>. Granate: categorías generales; azul: terapia sistémica; blanco: otros aspectos del manejo.

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; FGFR: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; IPC: inhibidor de punto de control; MCBS: magnitud de la escala de beneficio clínico ESMO; NYHA: New York Heart Association; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; QT: quimioterapia.

El estudio reportó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 15% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 11-19) para el global de los pacientes. Al

estratificar según los niveles de expresión de PD-L1, la TRO fue del 9.0% para aquellos con expresión baja, definida como un porcentaje de células inmunitarias

**Tabla 1.** Resumen de los estudios que evalúan inhibidores de punto de control inmunológico de segunda línea

Estudio	Régimen	N.º pacientes	Mediana de seguimiento (meses)	TRO (%)	SLP media (meses)	SG media (meses)
Fase III KEYNOTE-045 Bellmunt et al., 2017 <sup>12</sup>	Pembrolizumab vs. quimioterapia elegida por el investigador	270 vs. 272	14.1	Global de pacientes 21.1 vs. 11.4 (p = 0.001) PD-L1 ≥ 10% 21.6 vs. 6.7% (p = 0.017)	Global de pacientes 2.1 vs. 3.3 HR: 0.98 (IC 95%: 0.81-1.19; p = 0.42) PD-L1 ≥ 10% HR: 0.89 (IC 95%: 0.61-1.28; p = 0.24)	Global de pacientes 10.3 vs. 7.4 HR: 0.73 (IC 95%: 0.59-0.71; p = 0.002) PD-L1 ≥ 10% 8.0 vs. 5.2 HR: 0.57 (IC 95%: 0.37-0.88; p = 0.005)
Fase III IMvigor 211 Powles et al., 2018 <sup>13</sup>	Atezolizumab vs. quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel)	467 vs. 464	17.3	Global de pacientes 13.4 vs. 13.4 PD-L1 ≥ 5% 23.0 vs. 21.6	Global de pacientes 2.1 vs. 4.0 HR: 1.01 (IC 95%: 0.75-1.34) PD-L1 ≥ 5% 2.4 vs. 4.2	Global de pacientes 11.1 vs. 10.6 HR: 0.87 (IC 95%: 0.63-1.21; p = 0.41)
Fase II IMvigor 210 Rosenberg et al., 2016 <sup>14</sup>	Atezolizumab	310	11.7	Global de pacientes 15 PD-L1 ≥ 5% 26 PD-L1 ≥ 1% 18 PD-L1 < 1% 8	Global de pacientes 2.1 PD-L1 ≥ 5% 2.1 PD-L1 ≥ 1% 2.1	Global de pacientes 7.9 PD-L1 ≥ 5% 11.4 PD-L1 ≥ 1% 8.8
Fase II CheckMate 275 Sharma et al., 2017 <sup>15</sup>	Nivolumab	270	7	Global de pacientes 19.6 PD-L1 ≥ 5% 28.4 PD-L1 ≥ 1% 23.8 PD-L1 < 1% 16.1	Global de pacientes 2.0 PD-L1 ≥ 1% 11.3 PD-L1 < 1% 5.95	Global de pacientes 8.7 PD-L1 ≥ 1% 11.3 PD-L1 < 1% 5.95
Fase I/II 1108 Powles et al., 2017 <sup>16</sup>	Durvalumab	191	5.78	Global de pacientes 17.8 PD-L1 ≥ 25% 27.6 PD-L1 < 25% 5.1	Global de pacientes 1.5 PD-L1 ≥ 25% 2.1 PD-L1 < 25% 1.4	Global de pacientes 18.2 PD-L1 ≥ 25% 20.0 PD-L1 < 25% 8.1
Fase Ib JAVELIN Solid Tumor Apolo et al., 2020 <sup>17</sup>	Avelumab	249	31.9	Global de pacientes 16.5 PD-L1 ≥ 5% 23.8 PD-L1 < 5% 12.3	Global de pacientes 1.6 PD-L1 ≥ 5% 2.2 PD-L1 < 5% 1.5	Global de pacientes 7.0 PD-L1 ≥ 5% 8.41 PD-L1 < 5% 6.5

HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de enfermedad; TRO: tasa de respuesta objetivo.

PD-L1 positivas en el microambiente del tumor < 1% (IC0) o ≥ 1% pero < 5% (IC1), mientras que en los que tenían niveles de expresión altos (expresión de PD-L1 ≥ 5%: IC2/3) la TRO fue del 26%. El atezolizumab se asoció con una SG de 7.9 meses (IC 95%: 6.6-9.3) y respuestas sostenidas en el 84% de los pacientes. Solo el 5% de los pacientes presentó EA de grado 3-4, siendo la neumonitis, la elevación en los niveles de las

aminotransferasas, la erupción y la disnea los más frecuentes<sup>14</sup>. Sin embargo, el estudio confirmatorio de fase III IMvigor 211 no consiguió mostrar una mejora significativa en la SG de los pacientes tratados con atezolizumab respecto a la quimioterapia (11.1 vs. 10.6 meses; *hazard ratio* [HR]: 0.87; IC 95%: 0.63-1.21; p = 0.41), lo que llevó, en 2021, a retirar la indicación de atezolizumab para los pacientes con cáncer urotelial

metastásico refractario al platino<sup>13,18</sup>. El uso de atezolizumab de primera línea fue evaluado en los pacientes no elegibles para la primera línea con cisplatino del estudio IMvigor 210. Después de 17.2 meses de seguimiento, la TRO fue del 23% (IC 95%: 16-31), la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 2.7 meses (IC 95%: 2.1-4.2) y la SG de 15.9 meses (IC 95%: 10.4-no estimable). El atezolizumab de primera línea mostró una buena tolerabilidad, con la fatiga, la diarrea y el prurito como principales EA<sup>19</sup>.

El uso del inhibidor de PD-1 pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial metastásico previamente tratados con quimioterapia basada en platino fue evaluado en el estudio aleatorizado fase III KEYNOTE-045, en el cual se comparó la eficacia del pembrolizumab frente a la quimioterapia elegida por el investigador. El pembrolizumab se asoció con una SG de 10.3 meses frente a los 7.4 meses de la quimioterapia (HR: 0.73; IC 95%: 0.59-0.71; p = 0.002), mientras que en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 10% fue de 8.0 y 5.2 meses, respectivamente. Asimismo, los pacientes tratados con pembrolizumab presentaron una mayor TRO comparado con la quimioterapia sola (21 vs. 11%). En cambio, no se observaron diferencias significativas en la duración de la SLP entre grupos de tratamiento en el global de pacientes (2.1 vs. 3.3 meses; HR: 0.98; IC 95%: 0.81-1.19; p = 0.42) ni en el grupo con expresión de PD-L1 ≥ 10% (HR: 0.89; IC 95%: 0.61-1.28; p = 0.24). El pembrolizumab mostró una menor toxicidad que la quimioterapia, con menos EA de cualquier grado (60.9 vs. 90.2%), así como de grado 3 o superior (15 vs. 49.4%)<sup>12</sup>. Actualmente, el pembrolizumab se considera el estándar de tratamiento de segunda línea para pacientes que progresaron con la quimioterapia basada en platino. Por otro lado, el estudio KEYNOTE-052 evaluó el uso de pembrolizumab en pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no podían recibir cisplatino. El pembrolizumab mostró una TRO del 24%, que incluso fue mayor para los pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 10% (38%), y una tasa de control de la enfermedad del 47%. El 16% de los pacientes presentó EA de grado 3 o superior, siendo los más frecuentes la fatiga (2%), el aumento de la fosfatasa alcalina (1%), la colitis (1%) y la debilidad muscular (1%)<sup>20</sup>. Los resultados de eficacia de este estudio llevaron a la aprobación acelerada del pembrolizumab para la primera línea en pacientes no elegibles para quimioterapia con cisplatino.

Posteriormente, los resultados de los estudios KEYNOTE-361<sup>21</sup> e IMvigor130<sup>22</sup> no mostraron beneficio en la SG o SLP en los pacientes que habían recibido

pembrolizumab o atezolizumab, respectivamente, en combinación con quimioterapia basada en platino de primera línea o en monoterapia comparados con los pacientes tratados con terapia basada en platino. Esto llevó a limitar la indicación de atezolizumab y pembrolizumab a la primera línea en pacientes con cáncer urotelial metastásico no elegibles para cisplatino y con alta expresión de PD-L1 o en pacientes no elegibles para cualquier quimioterapia basada en platino con independencia de la expresión de PD-L1<sup>4,7,23</sup>.

Los estudios CheckMate 032 y CheckMate 275 evaluaron la eficacia del nivolumab. El primero fue de fase I/II e incluyó pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico. El tratamiento con nivolumab se asoció con una TRO después de 15.2 meses de seguimiento del 24.4%, con una duración mediana de la respuesta de 9.4 meses, que fue independiente de la expresión de PD-L1. La SG mediana fue de 9.7 meses para el global de pacientes, mientras que los pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 1% presentaron una SG mediana de 16.2 meses, frente a los 9.9 meses de aquellos con expresión de PD-L1 < 1%. El 22% de los pacientes presentaron EA de grado 3-4, siendo los más frecuentes la elevación de la lipasa y la amilasa, la fatiga, la erupción maculopapular, la disnea y la disminución en el recuento de linfocitos y neutrófilos<sup>24</sup>. El estudio CheckMate 275 evaluó el uso de nivolumab en pacientes con carcinoma urotelial metastásico o localmente avanzado no resecable, que habían progresado después de al menos un régimen de una quimioterapia basada en platino. La TRO después de siete meses de seguimiento fue del 19.6%. En los pacientes con expresión de PD-L1 ≥ 5% la TRO fue del 28.4%, en aquellos con expresión PD-L1 ≥ 1% fue del 23.8% y en los pacientes con expresión de PD-L1 < 1% fue del 16.1%. La SG mediana fue de 8.7 meses, siendo de 11.3 meses para aquellos con expresión PD-L1 ≥ 1% y de 5.95 meses para el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 < 1%. El nivolumab fue bien tolerado, con EA de grado 3-4 en el 18% de los pacientes, y la fatiga y la diarrea fueron los EA de grado 3 más frecuentes<sup>15</sup>.

El anticuerpo anti-PD-L1 durvalumab mostró su eficacia y seguridad en el estudio de fase I/II 1108. Los resultados del estudio mostraron una TRO del 17.8% para el global de los pacientes que correlacionó con la expresión de PD-L1, con una TRO del 27.6% para aquellos pacientes con expresión elevada de PD-L1 (≥ 25%) frente al 5.1% de aquellos sin expresión o con expresión baja (< 25%). Se documentó una SLP mediana de 1.5 meses y la SG fue de 18.2 meses. El 60.7% de los

pacientes reportaron EA de cualquier grado, con la fatiga, la pérdida de apetito, la diarrea y la erupción como EA más frecuentes. Asimismo, el 6.8% de los pacientes presentaron EA de grado 3-4<sup>16</sup>. Sin embargo, el no cumplimiento de los objetivos primarios en el estudio confirmatorio DANUVE llevó a retirar la indicación de durvalumab para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico previamente tratado con quimioterapia basada en platino<sup>25,26</sup>.

El estudio de fase Ib JAVELIN fue el primero en demostrar la eficacia y seguridad del avelumab en carcinoma urotelial, con una TRO del 16.5% (IC 95%: 12.1-21.8) después de 31.9 meses de seguimiento. La SLP mediana fue de 1.6 meses (IC 95%: 1.4-2.7) y la SG mediana fue de 7.0 meses (IC 95%: 5.9-8.5), con una tasa de SG a los 24 meses del 20.1% (IC 95%: 15.2-25.4). Los pacientes con respuesta objetiva en los primeros tres meses se asociaron con una SG mayor (no alcanzada vs. 7.1 meses) comparado con los que no respondieron en los tres primeros meses. Se reportaron EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado en el 71.1% de los pacientes y EA de grado  $\geq 3$  en el 11.6% de los pacientes, con la fatiga como EA más frecuente (1.6%). El 20.5% de los pacientes presentó EA relacionados con el sistema inmunitario, como la erupción y los trastornos tiroideos<sup>17</sup>. La fase Ib del estudio JAVELIN mostró que después de más de dos años de seguimiento el avelumab presentaba una eficacia prolongada y un perfil de seguridad aceptable en pacientes con carcinoma urotelial avanzado o metastásico tratados con platino, con una mayor supervivencia en los pacientes que respondieron de forma temprana<sup>17</sup>.

### Mantenimiento a la primera línea

En 2020 los resultados del estudio JAVELIN Bladder 100 llevaron a la aprobación del avelumab como terapia de mantenimiento de primera línea en pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado y metastásico que no han progresado con la quimioterapia basada en platino<sup>27</sup>.

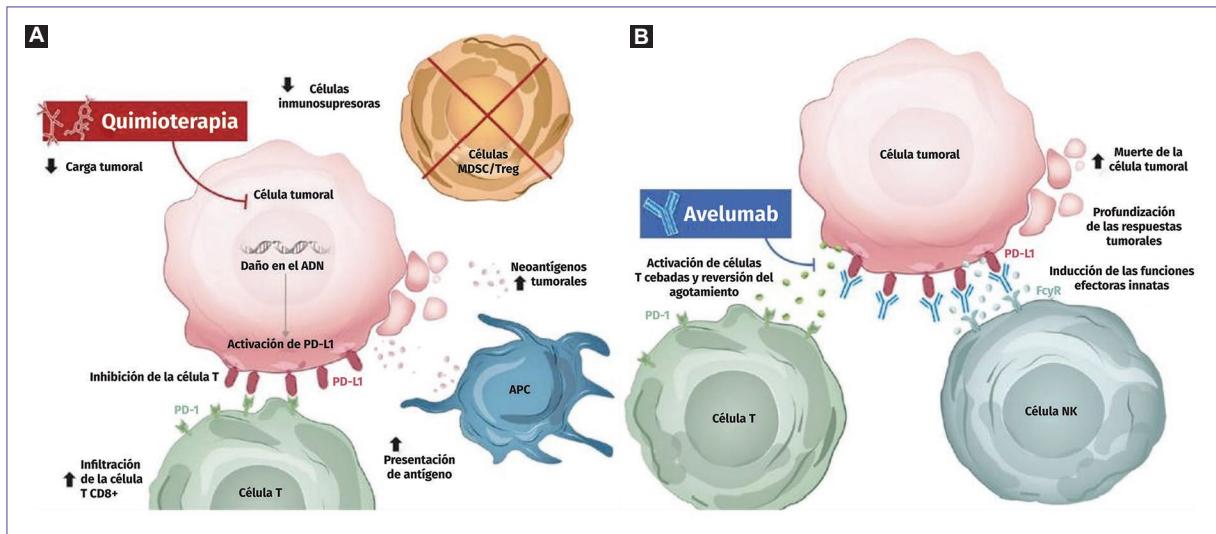
El uso de un inhibidor de punto de control inmunitario como estrategia de mantenimiento de cambio después de la quimioterapia citotóxica es una aproximación terapéutica que se basa en el uso de diferentes mecanismos de acción para evitar la progresión temprana de la enfermedad posterior a una respuesta favorable a quimioterapia basada en platino. La quimioterapia puede ayudar al sistema inmunitario a recuperar la capacidad de controlar la proliferación del tumor, lleva a una fase de equilibrio entre la célula tumoral y el

sistema inmunitario y reduce la carga tumoral. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes estos efectos son solo temporales hasta que aparecen mecanismos de resistencia. La administración de una inmunoterapia de mantenimiento puede mejorar la actividad del sistema inmunitario, prolongar la fase de equilibrio, retrasar la progresión del tumor y alargar la supervivencia (Fig. 2)<sup>28-30</sup>.

### Estudio JAVELIN Bladder 100

JAVELIN Bladder 100<sup>31</sup> fue un estudio de fase III que incluyó pacientes con carcinoma urotelial no resecable localmente avanzado o metastásico que no habían progresado después de recibir una primera línea de quimioterapia, consistente en cuatro a seis ciclos de gemcitabina más cisplatino o carboplatino. Después de 4 a 10 semanas desde la última dosis de quimioterapia, los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir el mejor tratamiento de soporte solo (grupo control) o con avelumab de mantenimiento. El objetivo primario del estudio fue valorar el beneficio de la terapia de mantenimiento con avelumab respecto al tratamiento de soporte sobre la SG en todos los pacientes aleatorizados y en el subgrupo con tumores positivos para PD-L1, mientras que los objetivos secundarios incluyeron la SLP y la seguridad. Los tumores fueron clasificados como positivos para PD-L1 cuando cumplieron uno de los tres criterios siguientes:  $\geq 25\%$  de las células tumorales expresaban PD-L1,  $\geq 25\%$  de las células inmunitarias expresaban PD-L1 cuando  $> 1\%$  del área tumoral contenía células inmunitarias, o si el 100% de las células inmunitarias expresaban PD-L1 cuando  $\leq 1\%$  del área tumoral contenía células inmunitarias<sup>31</sup>.

El estudio incluyó 700 pacientes (350 pacientes en cada grupo de tratamiento), de los cuales el 51.1% presentó tumores positivos para PD-L1. El mejor tratamiento de soporte más avelumab mejoró significativamente la SG mediana respecto al grupo de control. La SG fue de 21.4 meses en el brazo de tratamiento con avelumab frente a 14.3 meses en el brazo de control (HR: 0.69; IC 95%: 0.56-0.86;  $p = 0.001$ ) (Fig. 3A) y la tasa de SG a un año fue del 71.3 y el 58.4%, respectivamente. El avelumab también prolongó significativamente la SG en el subgrupo de pacientes PD-L1 positivos comparado con el control. Mientras que la SG mediana no se alcanzó en el grupo de pacientes tratados con avelumab y fue de 17.1 meses en el grupo de control (HR: 0.56; IC 95%: 0.40-0.79;  $p < 0.001$ ) (Fig. 3B). La tasa de



**Figura 2.** Mecanismo potencial que lleva a la actividad antitumoral aditiva de (A) la quimioterapia de primera línea más (B) el mantenimiento con avelumab (*adaptada de Grivas et al., 2021*<sup>30</sup>).

APC: célula presentadora de antígeno; FcγR: región del fragmento cristalizable; MDSC: células mieloídes supresoras; NK: asesinas naturales; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; Treg: célula T reguladora.

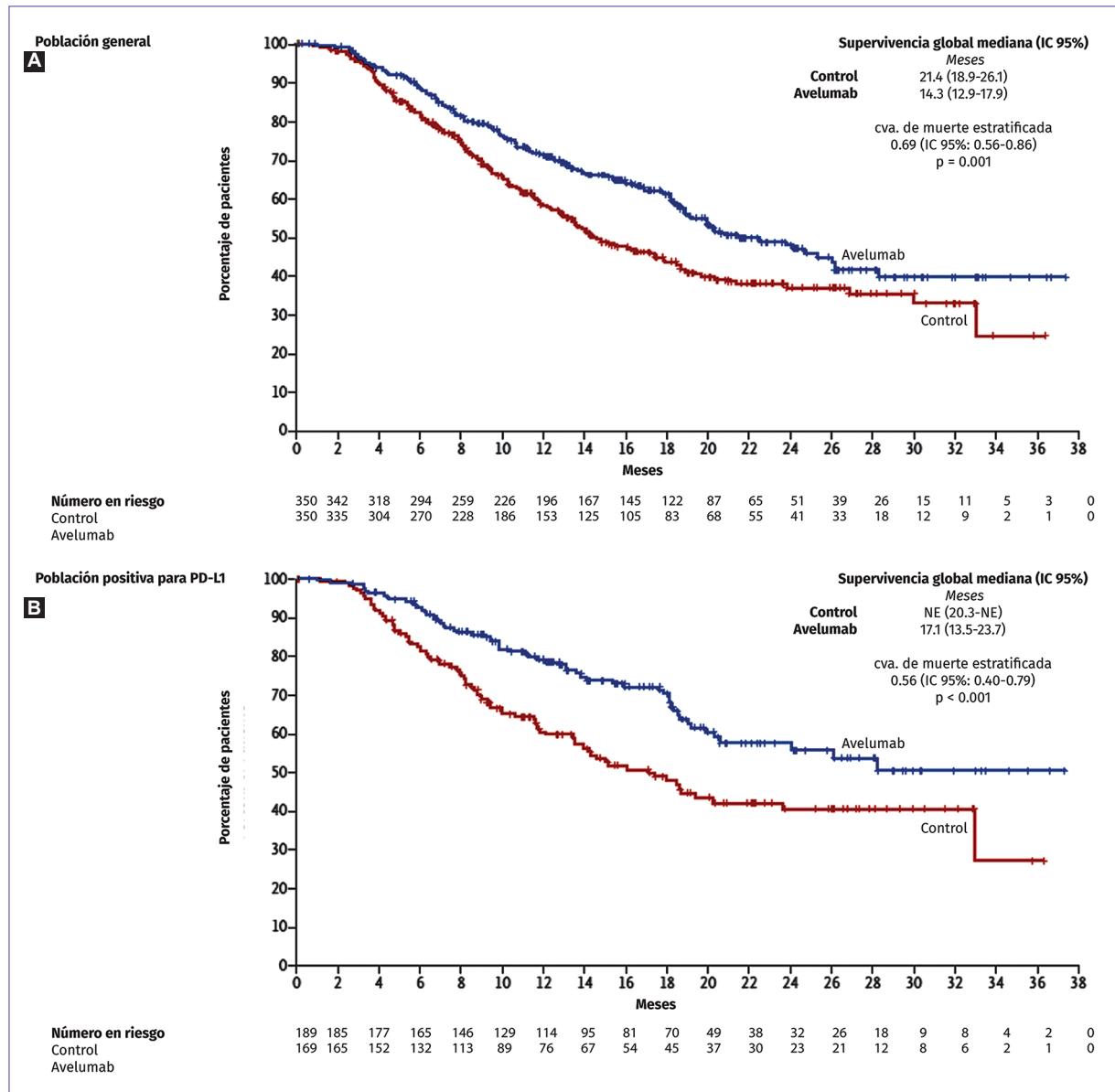
SG a un año en el subgrupo de pacientes PD-L1 positivos fue del 79.1% (IC 95%: 72.1-84.5) y 60.4% (IC 95%: 52.0-67.7), respectivamente. En cambio, los pacientes con tumores PD-L1 negativos presentaron SG menores que los PD-L1 positivos en los dos brazos de tratamiento, sin diferencias significativas entre los pacientes tratados con avelumab respecto al control (18.8 vs. 13.7 meses; HR: 0.85; IC 95%: 0.62-1.18)<sup>31</sup>.

Los beneficios en la SG de la mejor terapia de soporte más avelumab, se observaron en los subgrupos preespecificados, siendo comparables en los pacientes con respuesta completa/parcial (HR: 0.69; IC 95%: 0.53-0.89) y en aquellos con enfermedad estable (HR: 0.70; IC 95%: 0.46-1.05), y mostrando beneficio tanto en los pacientes con enfermedad visceral (HR: 0.82; IC 95%: 0.62-1.09) como aquellos sin enfermedad visceral (HR: 0.54; IC 95%: 0.38-0.76). Los análisis exploratorios también mostraron un mayor beneficio en la SG con avelumab en varios subgrupos de pacientes, como los ≥ 65 años, tanto quienes presentaban enfermedad renal crónica como los que no, aquellos con respuesta completa o parcial con la quimioterapia de primera línea o los que no padecían de lesión en el pulmón o el hígado (Fig. 4)<sup>32</sup>.

La SLP también fue mayor para los pacientes tratados con avelumab comparado con el control tanto en el conjunto de la población estudiada (3.7 vs. 2.0 meses; HR: 0.62; IC 95%: 0.52-0.75) como en la

subpoblación con tumores PD-L1 positivos (5.7 vs. 2.1 meses; HR: 0.56; IC 95%: 0.43-0.73) y en aquellos pacientes con tumores PD-L1 negativos (3.0 vs. 1.9 meses; HR: 0.63; IC 95%: 0.47-0.85). Asimismo, los pacientes tratados con avelumab presentaron mayores TRO que los del grupo de control, tanto en el global de la población de estudio (9.7 vs. 1.4%; *odds ratio* [OR]: 7.46; IC 95%: 2.82-24.45) como en el subgrupo de pacientes con tumores positivos para PD-L1 (13.8 vs. 1.2%; OR: 12.70; IC 95%: 3.16-114.12)<sup>31</sup>.

Los pacientes del grupo de tratamiento con avelumab presentaron una mayor incidencia de EA de cualquier grado (98.0%) y EA de grado 3 o superior (47.4%) que los del grupo de control (77.7 y 25.2%, respectivamente). En el grupo tratado con avelumab los EA llevaron a la interrupción del tratamiento en el 11.9% de los pacientes. Los EA de grado 3 o superior más frecuentes fueron la infección del tracto urinario, observada en el 4.4% de los pacientes tratados con avelumab frente al 2.6% del grupo control, la anemia, presente en el 3.8 y 2.9% de los pacientes, respectivamente, y la fatiga, en el 1.7 y 0.6% de los pacientes. Además, entre los pacientes tratados con avelumab el 29.4% presentó EA relacionados con el sistema inmunitario y un 7% de los pacientes fue de grado 3. Los EA relacionados con el sistema inmunitario más frecuentes fueron los trastornos de la tiroides, que se observó en el 12.2% de los pacientes, seguidos por erupciones relacionadas con el sistema inmunitario. Un 9.0% de los pacientes tratados



**Figura 3.** Supervivencia global en el conjunto de la población estudiada (A) y en la subpoblación de pacientes positivos para PD-L1 (B) (adaptada de Grivas et al., 2020<sup>32</sup>).

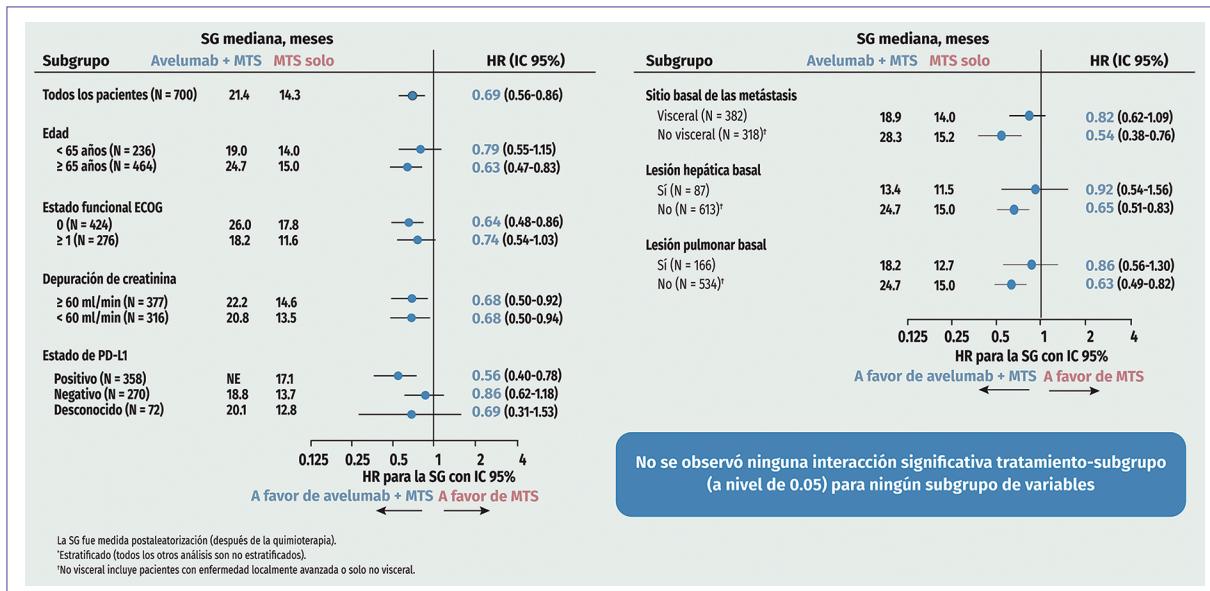
IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NE: no estimable; PD-L1: ligando 1 de muerte programada;

con avelumab recibió glucocorticoides en alta dosis ( $\geq 40$  mg diarios de prednisona o equivalente) después de presentar los EA relacionados con el sistema inmunitario<sup>31</sup>.

El pembrolizumab también se evaluó como terapia de mantenimiento de primera línea en el estudio de fase II HCRN Gu14-182, sin embargo, aunque los resultados mostraron una mejora significativa en la SLP (5.4 vs. 3.0 meses; HR: 0.65;  $p = 0.04$ ), respecto al placebo, el pembrolizumab no consiguió una mejora significativa

de la SG (22 vs. 18.7 meses; HR: 0.91; IC 95%: 0.52-1.59;  $p = 0.748$ )<sup>33</sup>. En la actualidad el pembrolizumab no está aprobado como terapia de mantenimiento para el carcinoma urotelial.

Actualmente las guías consideran el uso de avelumab como terapia de mantenimiento de cambio en aquellos pacientes que presentan respuesta o enfermedad estable después de la quimioterapia basada en platino como esquema de tratamiento de primera línea preferido (Fig. 1)<sup>4,6</sup>.



**Figura 4.** Supervivencia global de la terapia de mantenimiento de primera línea con avelumab en los subgrupos preespecificados.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MTS: mejor terapia de soporte; NE: no estimable; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; SG: supervivencia global (*adaptada de Grivas et al., 2020*<sup>32</sup>).

## Discusión

Los pacientes con carcinoma urotelial avanzado tienen un pronóstico pobre. Aproximadamente el 5% de los pacientes presenta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico<sup>4</sup>.

Según las guías internacionales, el estándar de tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico consiste en una combinación de quimioterapia basada en platino (nivel de evidencia [NE] I; grado de recomendación [GR] A), seguido de inmunoterapia de mantenimiento con avelumab en aquellos tumores sin progresión después de la quimioterapia (NE I; GR A) (Figura 1)<sup>4,6</sup>.

Después de la progresión con la primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en platino solo una pequeña proporción de los pacientes pueden recibir una segunda línea de tratamiento, ya que a menudo presentan una carga sintomática importante y tienen un rápido deterioro de la calidad de vida y la función física<sup>7</sup>. Tanto atezolizumab como pembrolizumab, nivolumab y avelumab se encuentran aprobados para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado después de la progresión con la quimioterapia basada en platino<sup>4,28</sup>. Las guías recomiendan atezolizumab o pembrolizumab como alternativas de

tratamiento para pacientes con tumores PD-L1 positivos no elegibles para quimioterapia con cisplatino, aunque el nivel de evidencia es relativamente bajo (NE III; GR B)<sup>6</sup>.

Para prolongar los beneficios del tratamiento de primera línea a la vez que se evita la resistencia y la toxicidad acumulativa se puede seguir una estrategia de tratamiento alternativa que consiste en la terapia de mantenimiento de cambio con un inhibidor de punto de control después de la quimioterapia citotóxica<sup>34,35</sup>. Esta estrategia aprovecha los diferentes mecanismos de acción de la quimioterapia y la inmunoterapia, con el objetivo de activar el sistema inmunitario, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia<sup>28</sup>.

El inhibidor de PD-L1 avelumab es el primer y único agente aprobado para el tratamiento de mantenimiento de primera línea para el carcinoma urotelial localmente avanzado y metastásico que no ha progresado con la quimioterapia basada en platino. El estudio JAVELIN Bladder 100 mostró los beneficios de la combinación de avelumab más el mejor tratamiento de soporte, con una reducción del 31% en el riesgo de muerte respecto al mejor tratamiento de soporte solo<sup>31</sup>.

La quimioterapia basada en platino seguida de inmunoterapia de mantenimiento con avelumab en aquellos tumores sin progresión después de la quimioterapia es

la estrategia de tratamiento que ha reportado mayor SG en pacientes con carcinoma urotelial y, por lo tanto, es el estándar actual de tratamiento.

## Nota aclaratoria

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

## Financiamiento

La editorial Permanyer facilitó el trabajo de *medical writing*, el cual fue financiado de forma irrestricta por Pfizer México.

## Conflictos de intereses

La Dra. María T. Bourlon declara que ha recibido honorarios por conferencias y asesorías por parte de Astellas, Gilead, Janssen, MerckSerono, MSD y Pfizer, mientras que la Dra. Nora Sobrevilla-Moreno declara que ha recibido honorarios por conferencias y asesorías por parte de Astellas, Janssen, MerckSerono, MSD y Pfizer, ambos no relacionados con la realización del presente manuscrito.

## Responsabilidades éticas

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

**Confidencialidad de los datos.** Las autoras declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Las autoras declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Global Cancer Observatory: Cancer Today [sede web]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2020 [consultado: 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow [sede web]. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2020 [consultado: 8 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
3. Dick B, Olubowale O, Kim J, Krane S. Urothelial carcinoma: Highlights and reviews on various pathologies. *EMJ Urol.* 2020;8(1):46-53.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bladder Cancer. Version 6.2021. National Comprehensive Cancer Network; diciembre 2021.
5. Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, Burger M, Alemozaffar M, Nielsen ME, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Premier.* 2017;3:17022.
6. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(3):244-58.
7. Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Mann H, Klein AB, Horne L. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. *Cancer Epidemiol.* 2019;60:121-7.
8. Ommundsen NM, Wyller TB, Nesbakken A, Jordhoy MS, Bakka A, Skovlund E, et al. Frailty is an independent predictor of survival in older patients with colorectal cancer. *Oncologist.* 2014;19(12):1268-75.
9. Dietrich B, Srinivas S. Urothelial carcinoma: the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. *Res Rep Urol.* 2018;10:7-16.
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191-9.
11. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>
12. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.
13. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748-57.
14. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387:1909-20.
15. Sharma P, Retz M, Sieker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-22.
16. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):e172411.
17. Apolo AB, Ellerton JA, Infante JR, Agrawal M, Gordon MS, Aljumaily R, et al. Avelumab as second-line therapy for metastatic, platinum-treated urothelial carcinoma in the phase 1b JAVELIN Solid Tumor study: 2-year updated efficacy and safety analysis. *J Immunother Cancer.* 2020;8:e001246.
18. Sternberg A. Atezolizumab indication in US withdrawn for previously treated metastatic urothelial cancer [Internet]. Cancer Network; 8 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.cancernetwork.com/view/atezolizumab-indication-in-us-withdrawn-for-previously-treated-metastatic-urothelial-cancer>
19. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389:67-76.
20. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18:1483-92.
21. Powles T, Csörsz T, Özgür Ulu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:931-45.
22. Galsky MD, Arija JÁA, Barnias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547-57.
23. US Food and Drug Administration. FDA alerts health care professionals and oncology clinical investigators about an efficacy issue identified in clinical trials for some patients taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as monotherapy to treat urothelial cancer with low expression of PD-L1 [Internet]. US Food and Drug Administration; 2018. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>
24. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulos P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1590-98.
25. Powles T, van der Heijden MS, Castellano D, Galsky MD, Loriot Y, Petrylak DP, et al. Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated patients with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1574-88.
26. Broderick JM. Durvalumab FDA indication for bladder cancer voluntarily withdrawn [Internet]. Urology Times; 22 de febrero de 2021. Disponible en: <https://www.urologytimes.com/view/durvalumab-fda-indication-for-bladder-cancer-voluntarily-withdrawn>

27. Doshi GK, Bhanegaonkar A, Kearney M, Bharmal M, Cislo P, Kim R, et al. Treatment sequencing patterns in patients with metastatic urothelial cancer treated in the community practice setting in the United States: SPEAR-Bladder (Study informing treatment Pathway dEcision in bladder cAnceR). *Clinicoecon Outcomes Res.* 2020;12:645-56.
28. Stecca C, Abdeljalil O, Sridhar SS. Metastatic urothelial cancer: a rapidly changing treatment landscape. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211047352.
29. Collins JM, Gulley JL. Product review: avelumab, an anti-PD-L1 antibody. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:891-908.
30. Grivas P, Agarwal N, Pal S, Kalebasty AR, Sridhar SS, Smith J, et al. Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: applying clinical trial findings to clinical practice. *Cancer Treat Rev.* 2021;97:102187.
31. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1218-30.
32. Grivas P, Park S, Voog E. Avelumab 1L maintenance + best supportive care (BSC) vs. BSC alone with 1L chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: Subgroup analyses from JAVELIN bladder 100. Presentado en: European Society for Medical Oncology Virtual Congress, 18 de septiembre de 2020, virtual.
33. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, George S, Gupta S, Fleming MT, et al. Randomized double-blind phase II study of maintenance pembrolizumab versus placebo after first-line chemotherapy in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:1797-806.
34. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2340-66.
35. Grivas P, Monk BJ, Petrylak D, Reck M, Foley G, Guenther S, et al. Immune checkpoint inhibitors as switch or continuation maintenance therapy in solid tumors: rationale and current state. *Target Oncol.* 2019;14:505-25.



## Novel coronavirus SARS-CoV-2 outbreak and cancer: A literature review

Christian O. Ramos-Peñaflor<sup>1,2\*</sup>, Erika A. Rosas-González<sup>3</sup>, Irma Olarte-Carrillo<sup>4,5</sup>,  
Mónica P. Bejarano-Rosales<sup>3</sup>, Karolina Álvarez-Altamirano<sup>3</sup>, Vanessa Fuchs-Tarlovsky<sup>2,3</sup>,  
Carlos Martínez-Murillo<sup>1</sup>, Adrián Santoyo-Sánchez<sup>1,5</sup>, and Adolfo Martínez-Tovar<sup>4,6</sup>

<sup>1</sup>Hematology Department, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; <sup>2</sup>National Research Department, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt); <sup>3</sup>Research Department in Clinical Nutrition, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; <sup>4</sup>Hematology Department, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; <sup>5</sup>School of Medicine, UNAM; <sup>6</sup>Molecular Biology Laboratory, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Mexico City, Mexico

### Abstract

Cancer is a significant cause of death worldwide. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection is spreading rapidly globally. Information on coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its complications in cancer patients are still limited. It is relevant to consider that some chemotherapeutic agents have secondary immunosuppressive effects. Approximately 35% of hematologic cancer patients develop pneumonia caused by community respiratory viruses. People older than 65 years-old or with severe neutropenia or lymphopenia are at higher risk. Cancer patients with pneumonia infected by parainfluenza virus showed a higher risk of mortality compared to non-cancer patients ( $p < 0.05$ ; 12.3% vs. 3.8%) or coronavirus infections ( $p < 0.01$ ; 24% vs. 30%). Complications associated with SARS-CoV2 infection in cancer patients are limited to descriptive studies, with those who received myeloablative, immunosuppressive or monoclonal antibody therapies being more susceptible.

**Keywords:** SARS-CoV-2. COVID-19. Cancer. Chemotherapy.

### Brote del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y cáncer: revisión de la literatura

### Resumen

El cáncer es una causa significativa de muerte en todo el mundo. La infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) se está propagando rápidamente a nivel mundial. La información sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y sus complicaciones en pacientes con cáncer aun es limitada. Es relevante considerar que algunos agentes quimioterapéuticos tienen efectos inmunosupresores secundarios. Aproximadamente el 35% de los pacientes con cáncer hematológico desarrolla neumonía causada por virus respiratorios comunitarios. Las personas mayores de 65 años o con neutropenia o linfopenia grave tienen un mayor riesgo. Los pacientes oncológicos con neumonía infectados por el virus parainfluenza mostraron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes no oncológicos ( $p < 0.05$ ; 12.3% vs. 3.8%) o infectados por coronavirus ( $p < 0.01$ ; 24% vs. 30%). Las complicaciones asociadas con la infección por SARS-CoV2 en pacientes con cáncer se limitan a estudios descriptivos, siendo más susceptibles aquellos que recibieron terapias mieloablativas, inmunosupresoras o con anticuerpos monoclonales.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2. COVID-19. Cáncer. Quimioterapia.

#### Correspondence:

\*Christian O. Ramos-Peñaflor

E-mail: leukemiachop@hotmail.com

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: 10-08-2020

Date of acceptance: 22-06-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000179

Available online: 02-09-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(3):110-115

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introduction

Cancer is the second leading cause of death worldwide. According to GLOBOCAN, the number of new cases in 2018 was 17,036,900<sup>1</sup>. Cancer patients are under immunosuppression as a consequence of the malignancy as well as their cancer therapies; for this reason, they are more susceptible to infections than non-cancer patients<sup>2,3</sup>.

Different kind of viruses that can affect the respiratory airway in immunocompromised patients, the most frequent described are influenza, parainfluenza, rhinovirus, respiratory syncytial virus, coronavirus, and human metapneumovirus<sup>4,5</sup>. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first described in the province of Wuhan, China, in late December 2019; this disease is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV2), which is a novel type of coronavirus<sup>6</sup>. Available information about COVID-19 and its complications in cancer patients is still limited. However, different medical societies have been working on guidelines and recommendations for this group of patients. Unlike the 2002 coronavirus contagion that affected 32 countries, COVID-19 shows a faster spread pattern than its predecessor, but with a lower mortality (2.09% for SARS-CoV2, 10.8% for SARS-CoV, and 34.77% for the acute respiratory syndrome of the middle east: MERS-CoV)<sup>7,8</sup>.

## Methods

An extensive systematic electronic search was undertaken of articles in electronic databases of PubMed, LILACS, EMBASE, and Scopus. The included search terms were as follows: "COVID19", "COVID-19", "SARS-CoV2", "cancer", "neoplasms", "immunotherapy", "fil-gastrim", and "G-CSF". To optimize and expand the search results, we also examined guidelines from some of the main international institutions involved with oncology and COVID-19 research: ASCO (American Society of Clinical Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), and IDSA (Infectious Diseases Society of America). Studies published in English or Spanish, from December 1, 2019 to October 15, 2020 were considered eligible. Entire texts of the articles reviewed were analyzed, articles which reiterated the same clinical outcomes were excluded from the study.

## Cancer and respiratory viral infections

The most common pathogens isolated in lower respiratory tract infections (LRTIs) are viruses 38% (human rhinovirus (20.1%), influenza (9.9%), human coronavirus (7.4%), and others), of them<sup>9</sup>. LRTI in immunocompromised hosts is a significant cause of morbidity and mortality itself<sup>10</sup>. The incidence of this kind of infections is ranged between 3.5 and 29%<sup>11</sup>, nevertheless, it depends on the anticancer therapy and the type of malignancy.

Cancer patients had significant higher mortality than non-cancer patients in case of pneumonia caused by parainfluenza virus ( $p < 0.05$ ; 12.3% vs. 3.8%) and coronavirus infections ( $p < 0.01$ ; 24% vs. 30%)<sup>12</sup>. Approximately 35% of the hematologic cancer patients can develop pneumonia caused by community respiratory viruses; moreover, the higher risk of complications is for people older than 65 years old, severe neutropenia or lymphopenia<sup>13</sup>. One report identified that the main risk factors of viral infection in immunocompromised host are stem cell transplant (75%), and neutropenia (62%)<sup>14</sup>.

## Clinical manifestations of COVID-19

Most of the publications reported that primarily symptoms of novel disease COVID-19 are fever (78%), cough (63%), fatigue (21%), myalgia (28%), pharyngeal pain (26%), and diarrhea (6%). Many of the cases treated in the emergency rooms may be in an incubation period, considering them highly problematic due to the high risk of contagion. Nevertheless, the meantime of exposure at the onset of symptoms was 4 days (range from 3 to 5 days)<sup>15,16</sup>. The typical findings of asymptomatic SARS-CoV2 infection on chest tomography (CT) are images of ground-glass opacities (50%), stripe shadowing in the lungs (20.8%), and 29.2% had no significant changes in their CT images<sup>17</sup>. Symptomatic patients also present consolidation, nodules, pleural effusion, thoracic lymphadenopathy, lung disease such a fibrosis or emphysema or a combination of ground-glass opacities and consolidation<sup>18</sup>.

## COVID-19 in cancer patients

The incidence of cancer patients with COVID-19 is between 1% and 7.1%; in spite of the provided information about this group of patients usually reports a small sample size<sup>2,19</sup>. Liang et al. reported 1590 cases of COVID-19; however, just 1.13% ( $n = 18$ ) of the patients were diagnosed with cancer before the infection, most of them had a clinical record of heavy smoking, a

history of surgical resection (72%), and half of them were considered with stable disease for more than 4 years since cancer diagnosis. These factors suggest that the state of chronic immunosuppression caused by cancer may be associated with a risk of a more severe clinical status<sup>2,20</sup>, and survival is poorer among cancer patients with comorbidity such as obesity, chronic heart failure, and complications after surgery<sup>21</sup>.

The data available suggest that patients with lung cancer are a risk population due to their history of pulmonary illness; this situation is constant in other respiratory diseases such as asthma or chronic obstructive pulmonary disease<sup>22,23</sup>. Tian et al. reported two cases which were “accidental” among a sampling of the COVID-19 in lung tumors at the time of the surgery. During the 29 days of hospital stay, one of the patients was never febrile<sup>24</sup>.

A retrospective cohort in cancer patients with COVID-19 shows that lung cancer (25%) was the most frequent cancer, and all the patients had a history of anti-cancer therapy such chemotherapy, radiotherapy, or immunotherapy. Another important characteristic is that 35.7% of the patients have an advanced stage of cancer. Symptoms were like non-cancer patients reported in other studies, fever was the most prevalent symptom (23.82%), but these patients also present dry cough (22.81%) and dyspnea (14.5%). Laboratory results showed anemia in 75%, leukopenia (32.1%), low levels of serum albumin (89.3%), highly sensitive C-reactive protein levels (82.1%), and lactate dehydrogenase (50%). CT images were similar than other reports of non-cancer patients<sup>25</sup>.

Clinical data for suggesting deferring chemotherapy are still limited. The toxicity of some anti-cancer drugs such as bleomycin is uncertain, also the effects of COVID-19 in patients with chemotherapy neutropenia<sup>26,27</sup>.

So far, the most of the recommendations came from expert communications suggesting that maintenance schedules or non-curative chemotherapy may be postponed due to the risk of immunosuppression generated by the treatments, increasing the potential risk of COVID-19 infection. Those chemotherapies that can provide a potential cure, and if the patient is in a low-risk community of cases, can be administered; life-saving chemotherapy is still recommended<sup>28,29</sup>.

In the case of gynecological cancer, it is recommended to differ the surgical management at least 15 days, however, it depends on the type of cancer. In endometrial cancer, surgery can be postponed for 2 months<sup>30,31</sup>. The most recent expert consensus recommends to be careful with the decision of delaying cancer therapy; accordingly,

it is essential to consider the risk of the medical actions in light of the benefits to the patient<sup>32,33</sup>.

## Steroids in cancer and COVID-19

The use of steroids is still controversial, so far, a comment recently published in the Lancet concludes that although it shows a discreet benefit for the control of an inflammatory process, its chronological use and the dosage prescribed may benefit as an inflammatory drug. However, it also reduces immune response, especially against viruses<sup>34</sup>. Yang and collaborators identified that the use of steroids in lupus erythematosus increased the risk of various opportunistic infections 136 times, the relative risk being 2.24 (95% CI: 1.26–4.00) for cases with doses higher than 60 mg of prednisone<sup>35</sup>. Other infectious processes, such as herpes zoster infection, can also increase, especially with the use of intravenous boluses of steroids or higher maintenance doses of 7.5 mg<sup>36</sup>.

In patients with lymphoid neoplasia, the use of steroids is common, both in induction strategies (lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphoma, and chronic lymphocytic leukemia) and also in maintenance strategy (multiple myeloma)<sup>37</sup>. A particularly vulnerable group is patients diagnosed with multiple myeloma; the evidence is still limited and most of the available information come from expert recommendations. Suspends the steroid therapy (dexamethasone and prednisone) is a main point in case of lower immunoglobulins levels and it is important to consider the administration of intravenous immunoglobulin as well as ponder the use of antiviral and prophylactic therapy against *Pneumocystis jirovecii* when we prescribe proteasome inhibitors or monoclonal antibodies (anti-CD38)<sup>38</sup>.

## Cancer therapies in COVID-19

As chemotherapy and steroids, the use of different types of monoclonal antibodies is debatable. The main monoclonal antibody used is Rituximab, its mechanism of action is mainly based on complement-mediated cytotoxicity, activation of apoptosis, and antibody-dependent cytotoxicity<sup>39</sup>, during its administration the risk of hypogammaglobulinemia is variable. Casulo et al., in their series of 211 patients with B-cell lymphoma, reported a 38.54%, incidence of hypogammaglobulinemia, the 6.6% of the cases developed symptomatic hypogammaglobulinemia after 6-month period<sup>40</sup>. The recommendations for monoclonal therapy use in COVID-19 patients such as Rituximab, is opened for

discussion, and the real benefit of each treatment must be analyzed. For example, according to the recommendations in patients with multiple sclerosis, individuals living in regions with a high number of COVID-19 cases should be isolated at home, especially if they use strategies such as teriflunomide, Alemtuzumab, Cladribine, Rituximab, or Fingolimod, but so far the discontinuation of some of the cycles is still controversial<sup>41,42</sup>.

## Patients with cancer receiving immunotherapy

Immunotherapy has had an expanding presence in oncology, becoming a primary systemic treatment option in diseases such as melanoma, lung, urothelial, renal, and head-and-neck cancers. Patients receiving these treatments are faced with a unique set of treatment-related toxicities driven by an autoimmune mechanism, an overlap in the physiological insult from immunotherapy-mediated pneumonitis and SARS-CoV2-related interstitial pneumonia is hypothesized. An association between immune-related adverse events and severe COVID-19 has been raised during the current outbreak<sup>43</sup>, suggesting a more severe outcome, having a higher rate of death and rate of developing critical symptoms as compared to other cancer treatment modalities<sup>44</sup>. For this reason, the main oncology societies have published guidelines to addressing the use of cancer immunotherapy in the COVID-19 era (Table 1). Practice points for cancer immunotherapy are: use extended interval immunotherapy (nivolumab every 4 weeks and pembrolizumab every 6 weeks); individualized assessment for pausing or cessation of immunotherapy in patients with controlled low disease burden<sup>45,46</sup>. These call for careful considerations on the use of dual checkpoint inhibitor therapy depending on the local prevalence of community transmission and the capacity of the local health service to cope with demand<sup>43,45</sup>.

## Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and COVID-19

Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) is widely given to oncology patients to counteract neutropenia and prevent infection. G-CSF is both a growth factor and cytokine that initiates proliferation and differentiation of mature granulocytes<sup>47,48</sup>. Soon after the onset of the pandemic, a panel of experts suggested to increase the use of prophylactic G-CSF alongside chemotherapy to

**Table 1.** Recommendations for cancer immunotherapy during the coronavirus COVID-19 pandemic

Recommendation
Screening with a standardized questionnaire for symptoms and exposure should be performed at first visit and between hospital visits
Patients should be tested for SARS-CoV2 48-72 h before initiating treatment with cytotoxic chemotherapy, stem cell transplantation, long acting biologic therapy, cellular immunotherapy, or high-dose corticosteroids
SARS-CoV2 RT-PCR testing should be done to detect infection due to SARS-CoV2 and adjust treatment. If availability of tests is limited, RT-PCR should be offered only for symptomatic patients or in case of a positive case of a family member or caregiver. SARS-CoV2 serology testing should be offered to all cancer patients. If not available, limit tests to all patients undergoing chemotherapy or immunotherapy or any other active anti-cancer treatment
COVID-19 testing should be proposed to all patients undergoing chemotherapy or immunotherapy, also, in case of a positive case of a family member or caregiver
Prevention of coinfections: seasonal influenza vaccination for patients taking single-agent immune checkpoint inhibitor (the use in combination checkpoint recipients should be individualized). Pneumocystis jirovecii prophylaxis for patients receiving prolonged corticosteroid therapy for immune-mediated toxicities
Judicious use of combination anti-CTLA-4 and anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy in patients requiring high tumor response rate with good organ functional reserve. Combination checkpoint therapy is associated with higher rate for immune-related toxicities (pneumonitis), which may potentially have an adverse impact on outcomes in patients with COVID-19
Prefer oral regimens to minimize hospital visits (such as ibrutinib, acalabrutinib, and venetoclax)

SARS-CoV2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2, COVID-19: Coronavirus disease 2019, RT-PCR: Reverse transcription-polymerase chain reaction.

minimize neutropenia duration<sup>49</sup>. However, series of cases were quickly reported where G-CSF administration was associated with the development of severe disease from COVID-19<sup>50</sup>, Morjaria et al. conducted an observational cohort of 304 hospitalized patients with cancer and COVID-19 to investigate links between concurrent neutropenia (N = 55) and G-CSF administration (N = 16) on COVID-19-associated respiratory failure and death; they found that G-CSF administration was associated with increased need for high oxygen supplementation and death (HR: 2.97, 95% CI: 1.06–8.28, p: 0.038)<sup>47</sup>. Hence, waiting for more extensive data from prospective studies, it is probably better to avoid an extensive use of G-CSF in favor of an approach based on the use of prophylactic antibiotics, mainly driven by a thorough clinical evaluation of patients<sup>48,51</sup>.

## Conclusion

COVID-19 infection is currently an emergency worldwide. Actually, the spread of the virus is uncertain in each region of the world, being greater today in the United States and in Europe. For health caregivers, nurses, and surgeons, pathologists are necessary to have an adequate use of protective equipment, because biological specimens pose potential risk of infection. Cancer patients are considered as a population at risk for the acquisition of different types of infectious processes, including viral infections. We still do not know the behavior of COVID-19 infection in the different types of cancer (including hematological cancer). Therefore, recommendations can only be made according to the risk offered by each treatment regimen individually. Special care is required for those patients receiving high dosages of steroids, therapies with a high risk of immunosuppression, or the use of monoclonal antibodies due to the blockage that the innate immune response generates. We summarized the current recommendations from oncology societies (ASCO, ESMO, NCCN, and IDSA) and expert consensuses as shown in [table 1](#). Until now, it is considered to defer treatment schedules as much as possible except for those situations in which chemotherapy can be curative. Finally, as the pandemic progresses, the behavior of this specific population will be known to provide more solid recommendations.

## Funding

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

## 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

- World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. World Health Organisation: Globocan. All cancers excl. Non-melanoma skin cancer. Globocan Database. 2018;876:2018-9.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335-7.
- Xiang H, Ramlí CP, Hai J, Zhang C, Wang H, Watkins AA, et al. Cancer-associated fibroblasts promote immunosuppression by inducing ROS-generating monocytic MDSCs in lung squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2020;8:436-50.
- Corti M, Palmero D, Eiguchi K. Respiratory infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:209-17.
- Shahani L, Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Antiviral therapy for respiratory viral infections in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15:401-15.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyáeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536-44.
- Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:2012-9.
- Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:e18-25.
- Ieven M, Coenen S, Loens K, Lammens C, Coenjaerts F, Vanderstraeten A, et al. Aetiology of lower respiratory tract infection in adults in primary care: a prospective study in 11 European countries. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:1158-63.
- Kumar D, Humar A. Respiratory viral infections in transplant and oncology patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24:395-412.
- Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2014;161:43-89.
- Kim YJ, Lee ES, Lee YS. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis (London, England)*. 2019;51:502-9.
- Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, Rohatgi N, Saifdar A, Keating MJ, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:278-87.
- Ajmal S, Mahmood M, Abu Saleh O, Larson J, Sohail MR. Invasive fungal infections associated with prior respiratory viral infections in immunocompromised hosts. *Infection*. 2018;46:555-8.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;2020:101623.
- Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63:706-11.
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). *Radiology*. 2020;295:202-7.
- Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1372-9.
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21:e180.
- Søgaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sørensen HT, Nørgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol*. 2013;5:3-29.
- Yang L, Xu HY, Wang Y. Diagnostic and therapeutic strategies of lung cancer patients during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2020;42:292-5.
- Dong X, Yuan CY, Xia LX, Jin ZJ, Du H, Qin YY, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75:1699-709.
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2020;15:700-4.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020;31:894-901.
- Fizazi K. Therapeutic options for genitourinary cancers during the epidemic period of COVID-19. *Bull Cancer*. 2020;107:395-7.
- Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, Del Valle DM, Richter J, Cho HJ, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol*. 2020;13:94.

28. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol.* 2020;189:241-3.
29. Lee S, Lim AR, Kim MJ, Choi YJ, Kim JW, Park KH, et al. Innovative countermeasures can maintain cancer care continuity during the coronavirus disease-2019 pandemic in Korea. *Eur J Cancer.* 2020;136:69-75.
30. Akladios C, Azais H, Ballester M, Bendifallah S, Bolze PA, Bourdel N, et al. Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic-FRANCOGYN group for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;2020:101729.
31. Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A war on two fronts: Cancer care in the time of COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;172:756-8.
32. Hanna TP, Evans GA, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17:268-70.
33. Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender A, Addeo A. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. *ESMO Open.* 2020;5:765.
34. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet (London, England).* 2020;395:473-5.
35. Yang SC, Lai YY, Huang MC, Tsai CS, Wang JL. Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus.* 2018;27:1819-27.
36. Li TH, Lai CC, Wang WH, Chen WS, Tsao YP, Tsai CY, et al. Risk of severe herpes simplex virus infection in systemic lupus erythematosus: analysis of epidemiology and risk factors analysis in Taiwan. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:941-6.
37. Greenstein S, Ghias K, Krett NL, Rosen ST. Mechanisms of glucocorticoid-mediated apoptosis in hematological malignancies. *Clin Cancer Res.* 2002;8:1681-94.
38. Multiple Myeloma Research Foundation. Coronavirus (COVID-19) and Multiple Myeloma; 2020. Available from: <https://www.themmmf.org/2020/03/05/multiple-myeloma-and-the-coronavirus> [Last accessed on 2020 Jul 01].
39. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol.* 2010;47:115-23.
40. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13:106-11.
41. Bigica A. COVID-19: preventive Measures in Multiple Sclerosis Patients and Others on Immuno-Modulators. Orlando, FL: NeurologyLive; 2020.
42. Viswanathan S. Management of idiopathic CNS inflammatory diseases during the COVID-19 pandemic: Perspectives and strategies for continuity of care from a South East Asian Center with limited resources. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102353.
43. Karjanapan Y, Yip D. Considerations for cancer immunotherapy during the COVID-19 pandemic. *Med J Aust.* 2020;213:390-2.
44. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020;10:783.
45. Harada G, Antonacio FF, Gongora AB, Behar MH, Capareli FC, Bastos DA, et al. SARS-CoV-2 testing for asymptomatic adult cancer patients before initiating systemic treatments: a systematic review. *Ecamericalscience.* 2020;14:1100.
46. Madan A, Siglin J, Khan A. Comprehensive review of implications of COVID-19 on clinical outcomes of cancer patients and management of solid tumors during the pandemic. *Cancer Med.* 2020;9:9205-18.
47. Zhang AW, Morjaria S, Kaltsas A, Hohl TM, Parameswaran R, Patel D, et al. The effect of neutropenia and filgrastim (G-CSF) in cancer patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Clin Infect Dis.* 2021;74(4):567-574.
48. Lasagna A, Zuccaro V, Ferraris E, Rizzo G, Tancredi RJ, Pedrazzoli P. How to use prophylactic G-CSF in the time of COVID-19. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:771-2.
49. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Willey SC, Burstein HJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. The COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181:487-97.
50. Nawar T, Morjaria S, Kaltsas A, Patel D, Perez-Johnston R, Daniyan AF, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in COVID-19: Is it stimulating more than just the bone marrow? *Am J Hematol.* 2020;95:E210-3.
51. Figero-Pérez L, Olivares-Hernández A, Escala-Cornejo RA, Cruz-Hernández JJ. Management of febrile neutropenia associated with SARS-CoV-2 infection in a patient with cancer. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:348-9.