

Respuesta a Carta al editor

Response to a Letter to the Editor

<https://doi.org/10.35509/01239015.820>

Estimados Dr. Cardona y colaboradores, signatarios de la Carta al Editor enviada a esta Revista. De antemano nos complace saber que han leído nuestra publicación y agradecemos el tiempo empleado en el análisis de la información, tan ampliamente comentada en la misma Carta.

En primer lugar, coincidimos en las posibles relaciones causales del subtipo de cáncer de pulmón, variedad adenocarcinoma, no asociadas al consumo de tabaco que ustedes plantean como hipótesis de la cohorte; sin embargo, tales consideraciones deberán ser confirmadas o descartadas en estudios posteriores dentro de esta misma cohorte o en la evaluación de nuevos pacientes.

En lo correspondiente a los resultados de estudios realizados para documentar mutaciones del receptor de factor de crecimiento epidérmico y reordenamientos de ALK, se considera que los datos presentados deben analizarse en el contexto de la población total y no sólo de los pacientes a quienes se les realizaron los estudios del perfil biológico de la enfermedad, dado lo altamente seleccionada que fue la muestra; el análisis presentado por ustedes magnifican el porcentaje y lo deja fuera de contexto. Se recuerda que, dado el medio por el cual se realizaban las pruebas en Colombia mediante financiación de la industria farmacéutica durante el periodo del estudio, no era posible la caracterización de toda la población y se dio un importante proceso de selección de pacientes; esto también se ha apreciado en otras cohortes en Suramérica, como la presentada por Oliveira et al., en donde la proporción de pacientes con ALK alcanza a estar en toda la población estudiada en un 10,4% (1).

En el caso en particular de medicamentos aprobados para manejo de pacientes con reordenamientos de ALK, la aprobación y empleo en nuestro país se empezó a dar a partir de junio de 2016; para nuestra cohorte, la caracterización y manejo de la población para este

perfil sólo se dio durante un año y medio (periodo de recolección: diciembre 2013 a diciembre 2018).

De los datos presentados por Arrieta y colaboradores, sobre reordenamientos de ALK, debe mencionarse que del total de la información presentada en Latinoamérica, de Colombia se incluyeron 244 pacientes correspondientes al 4,1% de la población; este estudio no establece la temporalidad en que se realizaron las determinaciones, por lo cual resulta imposible definir si la cohorte de este registro y los datos presentados en nuestro estudio comparten similitudes. Debe mencionarse además que, del total de los pacientes evaluados por Arrieta y colaboradores, un 14,6% de los casos carece de información clínica (3).

Los datos de supervivencia presentados por Howlader corresponden a la evaluación de pacientes con cáncer invasivo de bronquios y pulmón de la base de datos del registro SEER 18 (Vigilancia, epidemiología y resultados finales en EE. UU.), que cubre el 28% de la población de ese país. En este estudio, los autores destacan la importancia de definir el método empleado para el análisis de la mortalidad por cáncer de pulmón, debido a que fue mayor cuando se estimó sobre la base de los registros de mortalidad de los certificados de defunción del Centro Nacional de Estadísticas de Salud que cuando se estimó basada en la incidencia SEER. Dado que el pulmón es un sitio común de metástasis para otros cánceres, es posible tener una atribución errónea o una atribución excesiva de las muertes por cáncer de pulmón en los certificados de defunción. De acuerdo con los autores, si se estima la mortalidad poblacional con base en incidencia SEER, se identifica una serie de muertes por cáncer de pulmón vinculadas a diagnósticos distintos, lo que indicaría una sobreatribución de las muertes por cáncer de pulmón basada en los certificados de defunción (4). En este sentido, conocer cómo se establecen los datos de mortalidad por la enfermedad para establecer evaluaciones de

supervivencia es fundamental. Sin embargo, de los datos presentados en la Carta al editor por Cardona y colaboradores, no es clara la metodología para el cálculo de la supervivencia, por lo cual resulta difícil establecer la veracidad y precisión de sus resultados.

Si bien los inhibidores de PD-1 se introdujeron en cáncer de pulmón en el 2016 en segunda línea, la formulación de este tipo de medicamentos en Colombia, para algunas terapias, no incluía la determinación de forma obligatoria de este marcador. La aprobación de estos medicamentos en primera línea en monoterapia en PD-L1 mayor del 50% se dio en junio 2017. En combinación con quimioterapia, independientemente de la determinación de PDL-1 en no escamocelulares, en agosto de 2018 y en escamocelulares en marzo de 2019. La cohorte, más que mostrar una lenta introducción a la biomarcación en primera línea, expresa la dinámica de la determinación de PDL-1 de acuerdo con las aprobaciones de tratamiento en nuestro país. El estudio mencionado de Gelati et al. (2) es un trabajo retrospectivo y transversal, realizado entre agosto de 2017 y abril de 2018 por el Grupo latinoamericano de oncología cooperativa y el Grupo brasileño de oncología torácica; en el momento de la recopilación de datos, la prueba PD-L1 con el ensayo 22C3 fue realizado por 6 laboratorios en Brasil. Determinar la penetración regional y local de este biomarcador sólo mediante los datos de este estudio es por lo menos debatible. No nos fue posible revisar los datos de Ruiz-Patiño anotados por ustedes, con una positividad del PDL1 del 57,9%, ya que no hay una publicación de estos y el link suministrado en la bibliografía para revisión no está vigente.

Finalmente, la información presentada hace parte de una cohorte que fue avalada por el Comité de ética e investigación clínica del Instituto Nacional de Cancerología y la autenticidad de los datos suministrados fue sometida a un proceso de verificación por el grupo de monitoría institucional. Dado el carácter retrospectivo del estudio hay limitaciones en la determinación de variables, esto en parte asociado a la migración de pacientes entre instituciones, propio de nuestro sistema de seguridad en salud y la calidad de la información registrada en las historias clínicas revisadas. El grupo investigador consideró importante declarar las limitaciones a este punto propias del estudio; de igual manera, la verificación de eventos en la determinación de la supervivencia ha resultado un proceso complejo del que sin embargo ya se tiene

información que será presentada en una próxima publicación. Desconocemos el motivo por el que ustedes consideran que 122 pacientes debieron ser excluidos de la cohorte, así como desconocemos el método de cálculo con el que describen que casi la mitad de las variables demográficas no tuvieron información.

Coincidimos en la importancia de la calidad de los datos; por eso, en medicina y en las publicaciones científicas no son sólo importantes los resultados sino también la metodología que permite establecer la veracidad y rigurosidad de la información presentada.

De los datos presentados por Cardona y colaboradores no hay ningún registro metodológico, por lo cual desconocemos si la información pertenece solo a FICMAC o hace parte de convenio colaborativo interinstitucional con otras entidades prestadoras de servicios en salud, y también si existió algún protocolo para revisión y aprobación con otros comités de ética e investigación. También desconocemos cómo se realizó el proceso de verificación de los datos reportados, a que estadios clínicos corresponden las supervivencias presentadas y como se realizó el cálculo de esa supervivencia.

No entendemos cómo se habla de 556 pacientes, pero en la Figura 1 se muestran datos entre el 2010 y el 2019 de 5.038 muestras representativas de la población colombiana para mutaciones de EGFR, 1.612 muestras para reordenamientos de ALK, y 4.088 casos en los cuales los resultados fueron anulados por mala calidad de la muestra. Además, no se describe cómo se excluyeron los pacientes o muestras para el análisis, cómo se determinaron los eventos y cómo convergen estos datos en la información de supervivencia presentada posteriormente en la Figura 2 y en la Figura 3. Podríamos, según los datos presentados, inferir por ejemplo que el porcentaje que aparece al lado de cada N corresponde al total de las muestras procesadas en FICMAC, o al porcentaje de pacientes evaluados, o es el porcentaje de positividad de los resultados. Si esto último fuera así, los datos estarían en contra de la información publicada por Arrieta, anteriormente discutida en lo correspondiente a rearreglos de ALK (3).

La información de la cohorte de 556 pacientes presentada en la Carta al editor (patologías seleccionadas del biobanco de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC entre 2010 y 2019), comentada ampliamente,

no aparece publicada previamente en una revista científica y, al ser presentada en Carta al editor, no es posible hacer una evaluación de la información por pares académicos.

Sin embargo, los datos presentados por Cardona y colaboradores son importantes para la comprensión del cáncer de pulmón en nuestro país. La determinación completa del perfilamiento molecular sigue siendo un desafío, como quedó demostrado por Nicholas et al. en presentación en ASCO 2021, en donde tan sólo un 46% de la cohorte del consorcio MYLUNG logró una determinación de 5 biomarcadores (ALK, ROS 1, BRAF; EGFR, PDL1) antes de iniciar tratamiento en EE.UU (5), por lo que toda la información de biomarcación en nuestro país es sin duda absolutamente meritoria.

Siempre debe tenerse en cuenta el ámbito de nuestra región y las limitaciones en acceso a medicamentos, tal como lo comentan Charvel y colaboradores en su estudio sobre necesidades de cobertura y atención del cáncer pulmonar en México, que se hace extensivo a Latinoamérica (6); por eso, además de realizar un análisis con perfil mutacional completo a través de plataformas como los estudios de secuenciación de próxima generación, estas iniciativas deben acompañarse de opciones de tratamiento que puedan estar más fácilmente disponibles para los pacientes, teniendo en cuenta los escenarios de práctica clínica, en ausencia de registros aprobados en el país, probablemente a través de estudios clínicos.

De igual manera, nos parecen muy interesantes los datos mostrados en cuanto a la diversidad de resultados de mutaciones en las diferentes regiones del país analizadas por ustedes en la cohorte, lo cual nos hace pensar en la construcción de una red integrada interinstitucional que permita construir una data más sólida a nivel nacional.

Cordialmente,

Ricardo Brugés
Oncología Clínica
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Carlos Carvajal
Cirugía de Tórax
Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Bibliografía

1. Oliveira, AC, Alves Da Silva AV, Marclesson Alves EC, Cronemberger E, Carneiro B, Melo JC, et al. Molecular profile of non-small cell lung cancer in northeastern Brazil / Perfil molecular do carcinoma pulmonar de células não pequenas no Nordeste brasileiro. J. bras. pneumol ; 45(3): e20180181, 2019. tab, grafGelatti ACZ. <https://doi.org/10.1590/1806-3713/e20180181>
2. Gelatti AC, Cordeiro de Lima VC, Freitas H, Werutsky G, Gaiger AM, Klock C et al. Real-World Prevalence of PD-L1. Expression Among Tumor Samples From Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. Clin. Lung Cancer. 2020 Nov;21(6):e511-e515. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.04.007>
3. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia G, Cruz-Rico G, Corrales L, Martín C et al. On behalf of the CLICaP. Molecular Epidemiology of ALK Rearrangements in Advanced Lung Adenocarcinoma in Latin America. Oncology. 2019;96(4):207-216. <https://doi.org/10.1159/000493733>
4. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):640-649. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623>
5. Nicholas J, Esmond R, Nwokeji D, Janet L, Espirito S, Chen L, et al. Evangelist, Biomarker tissue journey among patients (pts) with untreated metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) in the U.S. Oncology Network community practices. ASCO 2021, Volume 39, Issue 15_suppl.
6. Charvel S, Cobo-Armijo F, Hernández-Ávila M, Reynales-Shigematsu L M, Salas, J, Arrieta O, et al. Needs in coverage and care for lung cancer in Mexico. Salud Publica Mex. May-Jun 2019;61(3):339-346. <https://doi.org/10.21149/10114>.