

Revista Colombiana de Cancerología

Volumen 23

Número 2

Abril - Junio 2019

Editorial

Registros de cáncer de base poblacional
Esperanza Peña Torres

Artículo Original

Immunophenotypic characteristics of diffuse large b-cell lymphoma and expression of c-myc protein: single Ecuadorian center experience
Johanna Ceballos, Nelson Montalvo

Artículo Especial

Actualización de las indicaciones del uso de la radioterapia de intensidad modulada en el Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo clínico informado en la evidencia
María Teresa Vallejo, Giovanna Gómez, Holman Ballesteros, Paola Triviño, John Feliciano, Rosalba Ospino, Garvin Gonzalez

Importancia del acceso de los registros de cáncer de base poblacional a las estadísticas vitales: barreras identificadas en Colombia
Fabian Armando Gil, Esther de Vries, Carolina Wiesner

Reportes de Caso

Linfoma MALT de localización colónica: a propósito de un caso y revisión de la literatura
Irene Vilela, Moisés Hernández-Barroso, Ana Soto-Sánchez, Guillermo Hernández, Nérida Díaz-Jiménez, José Gregorio Díaz-Mejías, Luisa Elena Gamba-Michel, Manuel Barrera-Gómez

Neumonitis por Docetaxel, discusión de un caso
Juan Ramírez, Sergio Mejía, Alicia Quiroga

Nota Técnica

Utilidad de la aspiración transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial con evaluación rápida in situ para la clasificación de cáncer de mama progresivo
Liliana Fernandez Trujillo, Carl S Leib, Marisol Aguirre, Luz F Sua



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

ISSN 0123-9015 e-ISSN 2346-0199



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer



Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

ISSN 0123-9015 e-ISSN 2346-0199 Publicación trimestral

Editor Jefe

Carolina Wiesner Ceballos

Directora General, Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez

Editora asistente. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Universidad de Salamanca/CSIC. España

Secretaria del Comité Editorial

Claudia Esperanza Espinosa Buitrago

Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Corrección de estilo

Carlos David Contreras

Comité Editorial

Jesús Pérez Losada

Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC)/CSIC-Universidad de Salamanca. España

Carmen García Macías

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

Raúl Murillo Moreno

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

Luis Felipe Torres

Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Enrique Cadena

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

Carlos Arturo Hernández

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C. Colombia

Ricardo Sánchez

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

Jovanny Zabaleta

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

Stefano Vinaccia Alpi

Grupo de investigación Calidad de vida y Bienestar psicológico en contextos clínicos de la salud y ambientes psicosociales, Universidad Santo Tomas. Colombia. Director del grupo Psychology and Health Sanitas, Unisanitas. Colombia

Sandra Milena Quijano Gómez

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

Jean Paul Vernot

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

Alfredo Romero

Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Carlos Duarte

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

Ricardo Brugés

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

María Mercedes Bravo

Grupo Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Marion Piñeros

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

Mónica Molano

Medical Scientist. The Royal Women's Hospital. Australia

Luis Carvajal

UC Davis Genome Center and Department of Biochemistry and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, Davis. USA

Comité Científico

Héctor Posso

Universidad Militar Nueva Granada - Unimilitar

Sandra Ximena Franco

Administradora Country S.A. Operador Clínica Del Country

María Alejandra Picconi

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS "Dr. Malbrán"

Hugo Marsiglia

Instituto Madrileño de Oncología - IMO

Beatriz Pineda

Fundación Sembrar Futuro

Natalia Olaya

Universidad De Antioquia - Udea

Miriam Lucía Rodríguez

Fundación Santa Fé De Bogotá - Fsfb

Francesco Giammarile

Université Claude Bernard Lion 1

Belén Lloveras Rubio

UIC Barcelona

Jesús Medina

University of Oklahoma College of Medicine

Francisco Renán Aguayo

Pontificia Universidad Católica de Chile

Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

© 2019 Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Edición y administración:

Instituto Nacional de Cancerología
avenida 1a No. 9-85,
apartado aéreo 17158,
Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono. (571) 3340762, 3340785,
3340796 o al fax (571) 3340760

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la avenida 1a No. 9-85, apartado aéreo 17158, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono. (571) 3340762, 3340785, 3340796 o al fax (571) 3340760 - Home page: <http://www.cancer.gov.co>, correo electrónico: revista@cancer.gov.co.

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia,

grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

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

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

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

Revista Colombiana de Cancerología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:

DOAJ

DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS



latindex



LILACS



Publindex EMBASE

Imagen de portada: Instituto Nacional de Radium Bogotá. Curso de Cancerología 1952
Ministro de Higiene: Dr. Alejandro Jiménez Arango.
Director: Dr. José A. Jácome V.

SUMARIO

Editorial

- Registros de cáncer de base poblacional
Esperanza Peña Torres 39

Original

- Características inmunofenotípicas del linfoma difuso de células grandes B y expresión de la proteína C-MYC: experiencia en un centro de Ecuador
Johanna Ceballos, Nelson Montalvo 41

Artículo Especial

- Actualización de las indicaciones del uso de la radioterapia de intensidad modulada en el Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo clínico informado en la evidencia
María Teresa Vallejo, Giovanna Gómez, Holman Ballesteros, Paola Triviño, John Feliciano, Rosalba Ospino, Garvin Gonzalez 45

- Importancia del acceso de los registros de cáncer de base poblacional a las estadísticas vitales: barreras identificadas en Colombia
Fabian Armando Gil, Esther de Vries, Carolina Wiesner 56

Reportes de Caso

- Linfoma MALT de localización colónica: a propósito de un caso y revisión de la literatura
Irene Vilela, Moisés Hernández-Barroso, Ana Soto-Sánchez, Guillermo Hernández, Nélida Díaz-Jiménez, José Gregorio Díaz-Mejías, Luisa Elena Gamba-Michel, Manuel Barrera-Gómez 62

- Neumonitis por Docetaxel, discusión de un caso
Juan Ramírez, Sergio Mejía, Alicia Quiroga 65

Nota Técnica

- Utilidad de la aspiración transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial con evaluación rápida in situ para la clasificación de cáncer de mama progresivo
Liliana Fernandez Trujillo, Carl S Leib, Marisol Aguirre, Luz F Sua 69

CONTENTS

Editorial

Population-based cancer registries

Esperanza Peña Torres 39

Original

Immunophenotypic characteristics of diffuse large b-cell lymphoma and expression of C-MYC protein: single Ecuadorian center experience

Johanna Ceballos, Nelson Montalvo 41

Artículo Especial

Updating the indications for the use of Intensity-Modulated Radiation Therapy in the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia. Clinical protocol reported in the evidence

María Teresa Vallejo, Giovanna Gómez, Holman Ballesteros, Paola Triviño, John Feliciano, Rosalba Ospino, Garvin Gonzalez 45

Importance of access of population-based cancer registries to vital statistics: barriers identified in Colombia

Fabian Armando Gil, Esther de Vries, Carolina Wiesner 56

Reportes de Caso

Colonic MALT Lymphoma. Case report and literature review.

Irene Vilela, Moisés Hernández-Barroso, Ana Soto-Sánchez, Guillermo Hernández, Nélica Díaz-Jiménez, José Gregorio Díaz-Mejías, Luisa Elena Gamba-Michel, Manuel Barrera-Gómez 62

Neumonitis due to Docetaxel, discussion of a case

Juan Ramírez, Sergio Mejía, Alicia Quiroga 66

Nota Técnica

Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) with rapid on-site evaluation (ROSE) for the molecular classification of progressive breast cancer

Liliana Fernandez Trujillo, Carl S Leib, Marisol Aguirre, Luz F Sua 69

EDITORIAL

Registros de cáncer de base poblacional

Population-based cancer registries

“El registro de cáncer es una parte esencial de cualquier programa de control del cáncer. No es un fin en sí mismo”.

Muir 1985

El cáncer es un problema de salud pública alrededor del mundo. Según las cifras estimadas y reportadas por Globocan, durante 2018 se presentaron cerca de 18 millones de casos nuevos de cáncer y aproximadamente 10 millones de muertes por esta causa¹. El envejecimiento y el crecimiento poblacional, la tendencia creciente en la prevalencia de factores de riesgo en las poblaciones de los países en desarrollo (aproximadamente el 82% de la población mundial) dan lugar a una mayor incidencia y mortalidad por cáncer en estos países². Estas condiciones demandan más atención de los gobiernos para poner en marcha acciones de vigilancia en salud pública que requieren recolección sistemática, análisis, interpretación y difusión de información. El cáncer es la única condición crónica que debe notificarse y esto significa que los datos sobre el cáncer se deben informar al Estado.

La iniciativa de cuantificar el cáncer a partir de una población definida inició en 1946 a través de un grupo de expertos internacionales que sugiere a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la creación de registros de cáncer y propone hacerlo con una metodología que le otorgue validez y confiabilidad a las mediciones. La Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR, por sus siglas en inglés), fue fundada en Tokio en 1966, actualmente es la entidad encargada de consolidar y validar la información de los diferentes registros de cáncer de base poblacional a nivel mundial en conjunto con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC por sus siglas en inglés)^{3,4}.

Los registros de cáncer de base poblacional (RCBP) son sistemas de información que recogen, almacenan, analizan e interpretan datos de casos nuevos de cáncer dentro de una población específica y para un periodo de tiempo determinado. Permiten, por tanto, conocer y monitorizar la incidencia de cáncer y realizar el seguimiento de los pacientes registrados para la estimación de la prevalencia y la supervivencia del cáncer en la población de influencia⁴⁻⁶. Actualmente, existen más de 300 registros de cáncer de base poblacional, pero no todos ellos utilizan la metodología propuesta por IACR/IARC: estimación de la incidencia a partir de los datos de mortalidad. Del total de registros, 11 están ubicados en la región de Latinoamérica y el Caribe y representan aproximadamente el 4,3% de la población de la región⁵.

Colombia fue pionero en Latinoamérica en la creación de RCBP. El primero de ellos se creó en 1962 en Cali con el apoyo

de la Universidad del Valle. El RCBP-Cali desde su creación ha generado información confiable del área de influencia. Sin embargo, esa información no es representativa para las demás regiones de Colombia, por esta razón y con el propósito de abarcar mayor cobertura del territorio nacional, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) promovió la creación de los registros de Pasto, Barranquilla, Manizales y Bucaramanga. Esta información se recolecta según la metodología propuesta por la IARC. En la actualidad, estos registros reciben apoyo técnico y financiero del INC para su funcionamiento y permanencia, y la información provista por los RCBP de Cali, Manizales, Pasto y Bucaramanga es publicada en Cancer Incidence in Five Continents. Se estima que los RCBP que están acreditados por la IARC en Colombia cubren información del 12% de la población del país^{3,6,7}.

El control integral del cáncer es un enfoque estratégico que tiene como fin prevenir o minimizar su impacto y reducir la incidencia y mortalidad por cáncer en una población⁵. El rol de los RCBP en el control del cáncer es fundamental para los países, es además una estrategia efectiva y de bajo costo que permite medir la carga de la enfermedad y evaluar el impacto de los programas nacionales de control del cáncer, incluyendo las medidas de prevención, detección temprana y tratamiento. De otro lado, permite orientar la investigación y definir políticas efectivas para el control del cáncer⁸.

Cada país afronta una combinación de problemas y desafíos específicos, por lo que los datos locales son fundamentales para informar los resultados de las actividades locales. Las dificultades que plantea la Ley 1581 de 2012 Protección de Datos Personales, evidencia un reto para Colombia que debe ser superado considerando que los RCBP proporcionan información de alta calidad sobre la tendencia y magnitud del cáncer en el país y permiten utilizar información confiable sobre incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer.

Esperanza Peña Torres

Subdirectora General de Investigación, Vigilancia
Epidemiológica, Promoción y Prevención.
Instituto Nacional de Cancerología, E.S.E
Bogotá D. C., Colombia

Bibliografía

1. IARC. Cancer Today 2018 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/>].
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
3. Muir CS. The International Association of Cancer Registries. The benefits of a worldwide network of tumor registries. *Connecticut medicine*. 1985;49(11):713-7.
4. Navarro C, Molina JA, Barrios E, Izarzugaza I, Loria D, Cueva P, et al. Evaluación externa de registros de cáncer de base poblacional: la Guía REDEPICAN para América Latina. *Rev Panam Salud Pública*. 2013;34:336-42.
5. Arias N. Registros poblacionales de cáncer: avances en Colombia, Chile y Brasil. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2013;31(1):127-35.
6. García LS, Bravo LE, Collazos P, Ramírez O, Carrascal E, Nuñez M, et al. Cali cancer registry methods. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):109-20.
7. Piñeros M, Murillo R. Incidencia de cáncer en Colombia: importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. *Rev Colomb Cancerol*. 2004;8(1):5-14.
8. Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, et al. Planning and developing population-based cancer registration in low-and middle-income settings: IARC (International Agency for Research on Cancer); 2014.
9. Parkin DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol*. 2008;13(2):102-11.

ARTÍCULO ORIGINAL

Immunophenotypic characteristics of diffuse large b-cell lymphoma and expression of C-MYC protein: single Ecuadorian center experience

Características inmunofenotípicas del linfoma difuso de células grandes B y expresión de la proteína C-MYC: experiencia en un centro de Ecuador

Johanna Cevallos, Nelson Montalvo

Laboratorio de Patología, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador

*Autor para correspondencia: Johanna Cevallos Correo electrónico: johannacevallospinel@gmail.com; jace77_7@hotmail.com

Recibido el 29 de agosto de 2018, aprobado el 26 de febrero de 2019.

Disponible en Internet el 25 de junio de 2019

KEYWORDS

Lymphoma, Large-Cell,
Diffuse;
Germinal Center;
Proto-Oncogene Prote-
ins c-myc;
Ecuador

Abstract

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) makes up from 25% to 40% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL) and is the most common histological subtype worldwide. In Ecuador, DLBCL makes up 49% of all NHL cases, but there have been no studies on the immunophenotypic classification of DLBCL in germinal center (GC) and non-germinal center (NGC) subtypes. This study was conducted to ascertain the immunophenotypic profile of DLBCL in an Ecuadorian hospital.

Methods: A total of 38 DLBCL cases from 2006 to 2015 were compiled from the Pathology Service at Metropolitan Hospital (HM) in Quito, Ecuador. Eleven of these cases failed to meet the inclusion criteria; thus, the final sample consisted of 27 cases. Manual tissue microarrays were constructed, and three immunohistochemical markers (CD10, BCL6, and MUM1) were applied according to the Hans algorithm; in addition, the expression of the c-myc protein expression was also investigated.

Results: The results showed that 77.8% of cases were of the GC subtype, 11.1% were NGC, and 11.1% were unclassifiable according to the Hans algorithm.

Conclusions: The most frequent DLBCL subtype was GC, with 21 cases; and 40.7% of these cases overexpressed c-myc.

PALABRAS CLAVE

Linfoma de Células B
Grandes Difuso;
Centro germinal;
Proteínas Proto-Oncogé-
nicas c-myc ;
Ecuador

Resumen

Antecedentes: El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) constituye el 25 al 40% del total de los linfomas no Hodgkin (LNH) y es el subtipo histológico más frecuente en el mundo. En Ecuador el LDCGB corresponde al 49% del total de los casos de LNH, sin embargo no hay estudios de clasificación inmunofenotípica del LDCGB en centro germinal (CG) y no centro germinal (NCG). Este estudio se realizó para conocer el perfil inmunofenotípico del LDCGB en

un hospital de Ecuador.

Métodos: Se recopiló del Servicio de Patología del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador, un total de 38 casos de LDCGB desde el 2006 al 2015, de los cuales 11 no cumplieron con los criterios de inclusión. La muestra final fue de 27 casos. Se realizaron microarreglos tisulares manuales para la aplicación de tres marcadores de inmunohistoquímica según el algoritmo de Hans (CD10, BCL6 y MUM1) y luego se correlacionó con la sobreexpresión de la proteína c-MYC.

Resultados: El 77,8% de casos fue tipo CG, 11,1% fue NCG y 11,1% fueron inclasificables según Hans.

Conclusiones: El subtipo de LDCGB más frecuente fue CG con 21 casos y de estos 40,7% sobreexpresaron c-MYC.

Introduction

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is a heterogeneous group of neoplasms that have in common certain morphological, immunophenotypic, and genetic characteristics. DLBCL makes up from 25% to 40% of all non-Hodgkin lymphomas (NHL), and is the most common histological subtype worldwide. In Ecuador, it accounted for 49% of all NHL cases from 2006 to 2010¹⁻³.

In 2008, the World Health Organization (WHO) put forward a new DLBCL classification that includes morphological and molecular variants and immunophenotypic subgroups, resulting in two subtypes: germinal center (GC) and non-germinal center (NGC). This division is based on the Hans immunohistochemical algorithm (CD10, BCL6, and MUM1), which has a high reproducibility and concordance (80-96%) with gene expression profiling using DNA microarrays⁴⁻⁸.

The results of scientific studies on the immunophenotypic division of DLBCL have been published in Europe, Asia, Latin America (Colombia, Brazil, and Guatemala), and the United States. Despite its recognized prognostic and therapeutic value, the immunophenotypic profile of DLBCL in Ecuador is unknown. This study is the first immunophenotypic classification of DLBCL and its correlation with the overexpression of c-MYC protein in the Ecuadorian population⁸⁻¹⁴.

Materials and Methods

Patients: We compiled all the DLBCL cases between January 2006 and December 2015 (n = 38) at the Pathology Service of the Metropolitan Hospital in Quito, Ecuador. We excluded 11 cases because they contained insufficient histopathological material to perform the required analyses, ending up with a final sample of 27 cases.

Histopathology: The selected paraffin blocks were surgical specimens and biopsies processed according to the Service's protocols. DLBCL cases were selected if the paraffin blocks contained adequate tissue for manual tissue microarray construction. The DLBCL diagnoses were based on the current 2008 WHO criteria for classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues.

Manual Tissue Microarrays and Immunohistochemistry: The best-preserved area with appropriate morphology was selected to construct manual tissue microarrays with a diameter of 0.4 cm. Sections with a thickness of 4µm were cut and then stained with hematoxylin-eosin (H&E); then immunohistochemical techniques for CD10, BCL6, MUM1, and c-MYC (Table 1 and 2).

Statistical Analysis: The epidemiological design was descriptive as a whole regarding all the samples from DLBCL-diagnosed patients in whom the frequency of the

Table 1. Antibodies Used

Antibody	Clone	Dilution	Antibody Incubation (min)	Antibody
CD10	56C6	1:10	30	Cell Marque
BCL6	(GI91E/A8)	1:100	30	Cell Marque
MUM1	MRQ-43	Prediluted	20	Cell Marque
c-MYC	Mob 231-05	Prediluted	20	Diagnostic BioSystems

immunophenotypic subtypes GC and NGC was determined. The qualitative variables were expressed in simple frequencies and percentages, and the quantitative variables were expressed in averages and standard deviation. Moreover, the expression of the c-myc protein expression was also investigated for each immunophenotypic subtype of DLBCL.

Table 2. Interpretation of Immunohistochemistry Results

Antibodies	Interpretation	Immunophenotypic Subtype
CD10	Membrane protein expression in > or = 30% of tumor cells	Germinal center: CD10 (+) or CD10 (-), BCL6 (+) and MUM1 (-).
BCL6 and-MUM1	Expression of nuclear proteins in > or = 30% of tumor cells	Non-germinal center: CD10 (-), BCL6 (-) or CD10 (-), BCL6 (+) and MUM1 (+).
c-MYC	Positive: Nuclear protein expression > or = 40% of tumor cells Negative: Nuclear protein expression < 39% of tumor cells	

Results

Table 3 summarizes the patients' clinical-pathological characteristics. The average age of the 27 patients was 69.9 ± 16.9 years (range: 39 to 106 years); 51.9% of the subjects (n = 14) were female. The average age of the studied women was 70.5 ± 16.8 years; it was 69.2 ± 17.6 years (p > 0.05) for men. The most frequent locations were extra-nodal (n = 10), predominantly the colon and stomach. H&E staining showed that all the cases had a centroblastic morphology.

Table 3. Clinical-pathological features of the DLBCL Cases

Variables	Cases (n = 27)
Age in years (average and range)	69.9 (39 - 106)
Gender:	
• Female	14 (51.9%)
• Male	13 (48.1%)
Location:	
• Nodal	10 (37%)
• Extranodal	17 (63%)
Histological subtype:	
• Centroblastic	27 (100%)
• Immunoblastic	0 (0%)
• Anaplastic	0 (0%)
Positive CD10 Expression	16 (55.1%)
Positive BCL6 Expression	21 (77.7%)
Positive MUM1 Expression	2 (7.4%)
Positive c-MYC Expression	9 (33.3%)
Immunophenotypic Subtype:	
Germinal center	21 (77.8%)
Non-germinal center	3 (11.1%)
Unclassifiable according to Hans	3 (11.1%)

The immunophenotypic subtype was established according to Hans algorithm. The GC subtype accounted for 77.8% of cases; 11.1% of cases were NGC and 11.1% were unclassifiable. The GC subtype predominantly overexpressed c-MYC (in 40.7% of cases).

Discussion

Classification of DLBCL in GC and NGC subtypes has been carried out in a number of studies worldwide. In Latin America (Guatemala, Brazil, and Colombia), very little has been published on this subject^{7,8,9,10}. In Ecuador, our results show GC to be the most frequent immunophenotypic subtype of DLBCL (42.9% versus 33.3% NGC). These results are similar to those obtained by Perry in Guatemala, where the GC subtype predominated. In Colombia, Ospina found GC to be the most frequent subtype (n = 61), whereas Castellanos reported an NGC predominance (n = 40)^{1,2,9,10}. It is worth noting that two studies in Latin American countries with very different population figures -Brazil, with 210,616,910 inhabitants, and Ecuador, with 16,507,400- were based on the same number of cases (n = 27), but they show a different immunophenotype, with predominance of the NGC subtype in Brazil and the GC in Ecuador^{8,11-14}.

Studies published in Asian countries such as Korea (n = 381), Taiwan (n = 153) and China (n = 114) used Hans algorithm; they concluded that the most common subtype was NGC^{9,10}.

The international multi-institutional study "Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray" compiled data from 152 patients at different universities and cancer centers [Nebraska Lymphoma Study Group Registry (n = 49); British Columbia Cancer Center (n = 30); University of Würzburg (n = 29); Norwegian Radium Hospital (n = 29); University of Barcelona (n = 8); and the Southwest Oncology Group (n

= 7)]. This study concluded that NGC was the most frequent immunophenotype (n = 88). Ten cases could not be classified according to Hans algorithm, requiring the use of other algorithms, such as Choi et al.^{8,15}

The WHO recommends Hans algorithm for DLBCL classification because of its high reproducibility and concordance (80-96%) with gene expression profiling through DNA microarrays. Nevertheless, some cases cannot be classified through this algorithm, and organizations such as the College of American Pathologists recommend other algorithms, such as Choi's (MUM-1, CD10, BCL6, and FOXP1) or Tally's (MUM-1, CD10, FOXP1, and LMO2) in such cases³. In our study (n = 27), three cases were unclassifiable according to Hans algorithm. Castellanos (n = 103) reported six such cases in Colombia, and, as previously mentioned, the international multi-institutional study of 152 patients reported ten of such cases. These figures indicate that the majority of DLBCL cases are properly classified by the Hans algorithm, and a minimal number of cases require the application of other algorithms^{8,12}.

Our study identified c-MYC overexpression in 40.7% (95% CI: 22.1 to 59.2%) of cases with GC subtype predominance (42.9% of cases). These results are analogous to those of Gupta et al. (n = 40), in which 50% of cases overexpressed c-MYC by IHC and 65% were of the GC subtype. They are also similar to the results of the Perry study (n = 106), in which 46% of patients who overexpressed c-MYC were of the GC subtype. Johnson et al. (n = 72) and Kluk M et al. (n = 77) reported overexpression of c-MYC by IHC in 33% and 11.5% of their DLBCL cases, respectively^{14,16-18}.

This study is the first immunophenotypic classification of DLBCL with the overexpression of c-MYC protein in the Ecuadorian population. The GC subtype accounted for 77.8% of cases; 11.1% of cases were NGC and 11.1% were unclassifiable. The GC subtype predominantly overexpressed c-MYC (in 40.7% of cases).

Currently, overexpression of the c-MYC protein is considered an IPI-independent prognostic factor for both disease-free and overall survival. Patients who overexpress the c-MYC protein have larger tumors, higher chemo-resistance, a worse prognosis, and shorter survival¹⁹⁻²⁵.

It is required to complement the amplification study of the myc gene by fluorescent in situ hybridization (FISH).

Conflict of interest

The authors state they have no conflicts of interest.

References

1. American Cancer Society. Linfoma no Hodgkin. Cancer Facts & Figures. Atlanta: American Society 2017; 21.
2. Ioachim H, Medeiros J. Nomenclature and classification of lymphomas. In: Ioachim's Lymph Node Pathology. 4th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2009. p. 296-305.
3. Cueva P, Yépez J. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer/ Registro Nacional de Tumores. Epidemiología del cáncer en Quito 2006-2010. Quito; 2014. p. 152-62.
4. Stein H, Warnke RA, Chan WC, Jaffe ES, Chan JKC, Gatter KC et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IACR Press; 2008. p. 233-7.

5. O'Malley D, Grimm K, Banks P. Immunohistology of Non-Hodgkin Lymphoma. In: Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry. Theranostic and Genomic applications. 4th edition. Elsevier Saunders; 2014. p.148-16.
6. Young K, Medeiros LJ, Chan W. Diffuse Large B-cell Lymphoma. In: Orazi A, Weiss L, Foucar K, Knowles D. Knowles' Neoplastic Hematopathology. 3th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. p. 502-56
7. Grande C. Actualización en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B. En: Fernández- Rañada J, Alegre A (Eds). Cuadernos de Hematología. 2011;1-15.
8. Hans CP, Weisenberger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-82.
9. Chen Y, Xiao L, Zhu X, Lu C, Yu B, Fan D, et al. Immunohistochemical classification and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma in China. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2014;43(6):383-8.
10. Chang ST, Chen SW, Ho CH, Kuo CC, Sakata S, Takeuchi K, et al. Immunophenotypic and genetic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(11):961-7.
11. Ospina JA. Caracterización de los pacientes con diagnóstico de Linfoma B Difuso de células grande en el Instituto de Cancerología [tesis de investigación]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2015.
12. Castellanos OW. Acuerdo intraobservador en estudios de inmunohistoquímica para Linfoma B difuso de célula grande según protocolo de Hans [tesis de investigación]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2012.
13. Silva FC. Valor pronóstico do perfil imunotípico em linfoma difuso de grandes células B [tese de Mestrado]. Porto (Portugal): Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; 2010. p. 1-18.
14. Perry AM, Molina-Kirsch H, Nathwani BN, Diebold J, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, et al. Classification of non-Hodgkin lymphomas in Guatemala according to the World Health Organization system. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(9):1681-8.
15. Choi WW, Weisenburger DD, Greiner TC, Piris MA, Banham AH, Delabie J, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009;15(17):5494-502.
16. Gupta M, Maurer MJ, Wellik LE, Law ME, Han JJ, Ozsan N, et al. Expression of Myc, but not pSTAT3, is an adverse prognostic factor for diffuse large B-cell lymphoma treated with epratuzumab/R-CHOP. *Blood*. 2012;120(22):4400-6.
17. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *ClinOncol*. 2012;30(28):3452-9.
18. Kluk MJ, Chapuy B, Sinha P, Roy A, Dal Cin P, Neuberger DS, et al. Immunohistochemical detection of MYC-driven diffuse large B-cell lymphomas. *PLoS One*. 2012;7(4):e33813.
19. Batlle-López A, González de Villambrosía S, Francisco M, Malatxeberria S, Sáez A, Montalban C, et al. Stratifying diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: GCB/non-GCB by immunohistochemistry is still a robust and feasible marker. *Oncotarget*. 2016;7(14):18036-49.
20. Duncavage E, Advani RH, Agosti S, Foulis P, Gibson C, Kang L, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from patients with diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(11):1225-17.
21. Valentino C, Kendrick S, Johnson N, Gascoyne R, Chan WC, Weisenburger D, et al. Colorimetric in situ hybridization identifies MYC gene signal clusters correlating with increased copy number, mRNA, and protein in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(2):242-54.
22. Akyurek N, Uner A, Benekli M, Barista I. Prognostic significance of MYC, BCL2, and BCL6 rearrangements in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone plus rituximab. *Cancer*. 2012;118(17):4173-83.
23. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TF, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121(12):2253-63.
24. Xu X, Zhang L, Wang Y, Zhang Q, Zhang L, Sun B, et al. Double-hit and triple-hit lymphomas arising from follicular lymphoma following acquisition of MYC: report of two cases and literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(4):788-94.
25. Mahmoud AZ, George TI, Czuchlewski DR, Zhang QY, Wilson CS, Sever CE, et al. Scoring of MYC protein Expression in diffuse large B-cell lymphomas: concordance rate among hematopathologists. *Mod Pathol*. 2015;28(4):545-51.

ARTÍCULO ESPECIAL

Actualización de las indicaciones del uso de la radioterapia de intensidad modulada en el Instituto Nacional de Cancerología. Protocolo clínico informado en la evidencia

Updating the indications for the use of Intensity-Modulated Radiation Therapy in the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia. Clinical protocol reported in the evidence.

Rosalba Ospino^a, María Teresa Vallejo^{b*}, John Edwin Feliciano-Alfonso^b, Giovanna Andrea Gómez^b, Garvin González^a, Holman Duvan Ballesteros^a, Paola Andrea Triviño^b

^a Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología - ESE, Bogotá, D. C., Colombia

^b Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología - ESE, Bogotá, D. C., Colombia

*Autor para correspondencia: María Teresa Vallejo Correo electrónico: mvallejo@cancer.gov.co

Recibido el 24 de agosto de 2018; aceptado el 26 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 26 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Protocolos clínicos;
Neoplasias;
Radioterapia de intensidad modulada

Resumen

Antecedentes: La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es una técnica avanzada que se usa ampliamente a nivel mundial; sin embargo, su uso adecuado en nuestro país requiere ser revisado.

Objetivo: Actualizar un protocolo clínico (PC) basado en evidencia que contiene las indicaciones clínicas para la utilización de la técnica IMRT en el tratamiento de las patologías oncológicas tratadas más frecuentemente en el servicio de oncología radioterápica del Instituto Nacional de Cancerología (INC) - Colombia.

Métodos: La elaboración de este documento fue realizada por un equipo multidisciplinario empleando un manual nacional para el desarrollo de PC. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, seguido por la selección de los artículos relevantes y su evaluación utilizando las herramientas apropiadas. La evidencia fue resumida, contextualizada y empleada para generar las recomendaciones mediante un consenso formal tipo RAND/UCLA.

Resultados: Se generaron indicaciones para el uso de la IMRT en pacientes con alguno de los siguientes tipos de cáncer: próstata y pene, cabeza y cuello, piel, sistema nervioso central, mama, sarcomas de tejidos blandos, pulmón, gastrointestinal, ginecológico y urgencias oncológicas.

Conclusiones: En el periodo 2014 a 2017 ha surgido escasa evidencia sobre el impacto de la IMRT en desenlaces relacionados con la supervivencia y la calidad de vida y por tanto el uso de la IMRT sigue siendo en pacientes seleccionados.

KEYWORDS

Clinical Protocols;
Neoplasms;
Radiotherapy, Intensity-Modulated

Abstract

Background: Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) is an advanced technique which has been put into service in several clinical settings around the world; however, its proper use in Colombia requires to be revisited.

Aim: To update an evidence-based clinical care protocol (CCP) that contains clinical recommendations for using IMRT in order to treat the most common oncological malignancies seen in the Radiotherapy Unit of the Instituto Nacional de Cancerología - Colombia.

Methods: The elaboration of this CCP was undertaken by a multidisciplinary team who abided by a domestic CCP-development handbook. Briefly, a systematic search of literature was conducted; afterwards, relevant papers were selected and evaluated using appropriate appraisal tools; finally, evidence was summarized, contextualized, and used for generating the recommendations through a formal consensus approach (RAND/UCLA).

Results: We established a handful of recommendations for using the IMRT technique in patients with any of the following types of cancer: prostate & penis, head & neck, skin, central nervous system, breast, soft tissue sarcoma, lung, gastrointestinal, and gynecologic, as well as oncologic emergencies.

Conclusions: During the period 2014 - 2017, few evidence has emerged about the impact of IMRT on outcomes related to survival and quality of life; therefore, IMRT use still remains in selected patients.

Introducción

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se define como una técnica de modulación de la intensidad del haz de radiación mediante un algoritmo de cálculo que permita la planeación inversa¹. En la práctica clínica nacional e internacional existen diversas recomendaciones sobre el uso o no uso de esta técnica en pacientes con cáncer, sin que exista evidencia explícita de tipo protocolo clínico que brinde información detallada para su adecuada administración. Por tal motivo el INC en 2014 desarrolló el Protocolo de indicaciones para IMRT¹ y donde planteó los escenarios específicos para el adecuado uso de esta técnica. Debido a la incertidumbre sobre la aparición de nueva evidencia o cambios en las conductas clínicas en oncología, en 2017 se decidió realizar el proceso de actualización de la búsqueda del protocolo, cuyo objetivo principal fue establecer, con base en la mejor evidencia disponible, las indicaciones para la utilización de la técnica IMRT en el tratamiento de las patologías oncológicas tratadas más frecuentemente en el servicio de oncología radioterápica del INC.

Métodos

Se realizó un proceso de actualización de evidencia que siguió los pasos del Manual para la elaboración de Protocolos Clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología². De acuerdo a lo señalado por este Manual, se conformó un grupo desarrollador de actualización de protocolos (GDP) integrado por especialistas y médicos en formación en radioterapia oncológica, epidemiólogos clínicos y un especialista en estudios cualitativos. Se revisaron alcances y objetivos, y posteriormente se revisaron y definieron las preguntas claves de interés. La versión completa del protocolo se encuentra disponible en: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/IMRT%20071118.pdf>

Búsqueda de la información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos de MEDLINE y EMBASE, vía embase.com. Como

fuentes de información adicionales se buscaron referencias de artículos incluidos y se consultaron a expertos en el tema. En cuanto a la búsqueda de guías de práctica clínica, guías basadas en consenso, protocolos clínicos informados en la evidencia y protocolos basados en consenso, se revisaron los siguientes organismos compiladores y elaboradores de guías: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society for Radiation Oncology (ASTRO), Cancer Care Ontario (CCO), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud), y The Royal College of Radiologist (RCR). También se realizaron búsquedas en los metabuscadores Google y Google Scholar. Las búsquedas fueron realizadas con filtros de fecha del 1 de enero de 2014 hasta el 8 de febrero de 2017 y donde fue posible se diseñaron estrategias usando operadores booleanos, operadores de proximidad, truncadores, términos de lenguaje controlado y términos de lenguaje libre.

Selección, calificación y síntesis de la evidencia

Se incluyeron guías de práctica clínica, guías basadas en consenso, protocolos clínicos o basados en consenso que reportaran algún tipo de orientación a favor o en contra del uso de la técnica IMRT. Para revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios no aleatorizados se consideró evidencia que realizaran la comparación directa entre la técnica IMRT y la radioterapia externa 3D conformacional (3D-CRT), que reportaran desenlaces relacionados con la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y calidad de vida para pacientes con cáncer (condiciones).

Dos integrantes del grupo de actualización revisaron los títulos y los resúmenes de manera independiente, así como la revisión y selección de textos completos. Las diferencias fueron sometidas a una evaluación por parte de un tercer integrante del grupo. Una vez seleccionados los documentos teniendo en cuenta los criterios descritos previamente, se procedió a calificar la información de acuerdo con el tipo de evidencia; las guías de práctica clínica se evaluaron con la herramienta AGREE

II³, los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta de riesgo de sesgos del grupo Cochrane⁴, y los ensayos no aleatorizados mediante las herramientas de evaluación de calidad de la evidencia para estudios observacionales de SIGN⁵. Posteriormente, se procedió a la elaboración de los resúmenes de evidencia para las condiciones de interés mediante síntesis textual narrativa. Para la elaboración de las indicaciones finales, se usó como documento de referencia el protocolo existente, para la extracción de las indicaciones preliminares y una vez compilada la actualización de la evidencia, el grupo desarrollador revisó las indicaciones existentes y concertó el nuevo listado de indicaciones a ser validadas mediante consenso formal.

La contextualización de la nueva evidencia y la generación del listado de indicaciones finales del protocolo fueron realizados mediante consenso formal tipo RAND/UCLA. En primer lugar, se envió un resumen de la evidencia y un cuestionario por correo electrónico a los médicos participantes del consenso que incluyó profesionales de los servicios de urología, seno y tejidos blandos, neurooncología, cirugía de tórax, gastroenterología, ginecología, medicina interna y oncología radioterápica. Además, se realizaron visitas para contestar cualquier duda que tuvieran. Posteriormente, se pidió a los participantes que votaran por cada una de las recomendaciones propuestas en una escala de uno a nueve (de completamente en desacuerdo a totalmente de acuerdo). Se consideró que el consenso se alcanzaba en las siguientes situaciones: cuando la mediana y su intervalo de confianza estaban en la zona de acuerdo (7 a 9) o en la zona de desacuerdo (1 a 3) y cuando al menos el 80% de los votos estaban en la zona de acuerdo o en la zona de desacuerdo. Si se logró un acuerdo durante la primera ronda de votación, no hubo discusión, de lo contrario se celebraron reuniones de toma de decisiones. La evidencia fue presentada nuevamente a los participantes, así como nueva evidencia propuesta por ellos; esto fue seguido por una discusión donde todos los miembros del panel pudieron expresar sus comentarios y opiniones, y de forma inmediata todos los asistentes votaron usando un sistema interactivo electrónico de respuesta de la audiencia. Si se lograba un acuerdo entre los participantes en el proceso de toma de decisiones no se realizaban más rondas de discusión y en caso contrario se realizaba una discusión complementaria y una tercera votación.

Finalmente, una vez consolidadas las indicaciones del protocolo se realizó un proceso de priorización considerando la factibilidad de generar un indicador de medición y la necesidad de supervisión de dicha práctica en la institución. En esta priorización se incluyeron a todos los participantes del proceso de consenso más las directivas institucionales.

Resultados

Pregunta 1. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con cáncer de próstata o pene que requieren radioterapia?

Indicaciones del uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de próstata o pene

- 1.1. Se debe considerar la IMRT como primera opción en los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto que requieran tratamiento con radioterapia.
- 1.2. En pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo,

se puede usar la técnica IMRT o la técnica 3D-CRT conformacional de acuerdo con el criterio médico.

- 1.3. Para mejorar los desenlaces oncológicos y la calidad de vida es obligatorio en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo adicionar a la técnica IMRT la técnica IGRT.
- 1.4. Se debe utilizar la IMRT como primera opción de radioterapia de salvamento en pacientes con cáncer de próstata.
- 1.5. El uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de pene debe ser discutido en la junta de casos especiales, de acuerdo con las características clínicas de cada caso.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Entre el periodo 2014-2017 las recomendaciones sobre el uso de la técnica IMRT para cáncer de próstata se han abordado en dos guías de práctica clínica (GPC) y dos guías basadas en consenso (GBC). Tres de estos documentos⁶⁻⁸ recomendaron la radioterapia con haz externo como una alternativa terapéutica en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio⁹ o alto riesgo con posibilidades de control de enfermedad a largo plazo⁹ o en pacientes sometidos a prostatectomía radical con márgenes quirúrgicos positivos^{7,9}. Para pacientes con bajo riesgo, una GPC recomendó la radioterapia como alternativa en los pacientes que hayan estado bajo vigilancia activa y presenten progresión⁹. Dos GBC recomendaron la inclusión de la técnica de radioterapia guiada por imagen (IGRT)^{8,9}, bien fuera en hipofraccionamiento con IMRT en pacientes seleccionadas con enfermedad localizada⁸ o simplemente para mejorar la exactitud del tratamiento⁹. En lo que respecta a la radioterapia en el manejo del cáncer de pene se encontró una GBC que recomendó el uso de radioterapia externa o braquiterapia sola o adyuvante en tumores T1-2 y la quimiorradioterapia con radioterapia externa en pacientes en estadios T3-4 o N+¹⁰. La guía no recomendó algún tipo específico de radioterapia externa.

Junto a la evidencia provista por guías, la actualización encontró un estudio observacional que evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario EPIC-26 en 5.727 pacientes con cáncer de próstata con diferentes tipo de riesgo encontrando que los pacientes sometidos a radioterapia externa presentaban peores puntajes en los dominios relacionados con: función sexual (diferencia promedio a los 24 meses -14,31; IC95% -17,98 a -10,64); aspectos hormonales (diferencia promedio a los 24 meses: -5,17; IC95% -7,47 a -2,86); aspectos intestinales (diferencia promedio a los 24 meses: -8,62; IC95% -10,54 a -6,69); irritación urinaria (diferencia promedio a los 24 meses: -5,86; IC95% -8,14 a -3,57), y continencia urinaria (diferencia promedio a los 24 meses: -5,78; IC95% -9,27 a 2,28)¹¹.

Como parte del proceso de contextualización de la evidencia encontrada y la validación de las indicaciones, se encontró que la nueva evidencia no ha modificado de forma significativa la dirección ni las recomendaciones realizadas por GPC publicadas antes de 2014 para el uso de la radioterapia en cáncer de próstata¹² ni por el protocolo clínico desarrollado en 2014¹ y que aún persiste la ausencia de información sobre el uso o no uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo. Teniendo en cuenta esto, se deciden proponer como indicaciones el uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio que requieran tratamiento con radioterapia (mediana de acuerdo primera ronda: 9; IC95% 9 a 9), la selección de la técnica IMRT o 3D-CRT en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo que sean sometidos a

radioterapia (mediana segunda ronda: 9; IC95% 8,68 a 9). Además, como nuevo hallazgo del proceso de actualización, se encontró la recomendación de la adición de la técnica IGRT a la radioterapia externa, la cual desde el punto de vista clínico mejora la precisión con la que se entrega la dosis a la próstata, la cual varía su posición debido a variaciones en el volumen vesical y rectal; considerando esto se decidió indicar esta práctica en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo (mediana de acuerdo primera ronda: 9; IC95% 8 a 9). De forma complementaria, en cuanto al uso de la técnica IMRT como terapia de salvamento, teniendo en cuenta la experiencia institucional, se decide indicar como técnica estándar (mediana de acuerdo primera ronda: 9; IC95% 9 a 9). Finalmente, se encontró que persiste la ausencia de evidencia que permita soportar el uso de la técnica IMRT en cáncer de pene, por lo que se indicó que esta debe evaluarse en junta médica (mediana de acuerdo primera ronda: 9; IC95% 8,71 a 9).

Pregunta 2. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que requieren radioterapia?

Indicaciones del uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

- 2.1. La IMRT es la técnica estándar de tratamiento con radioterapia en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
- 2.2. Se debe usar la técnica IMRT como primera opción en el manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que requieren reirradiación.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Las indicaciones de IMRT en este contexto fueron soportadas por dos revisiones sistemáticas de la literatura^{13,14}. Una de ellas incluyó un ensayo clínico y 19 series de casos en los que se evidenciaba que los pacientes sometidos a IMRT tenían una mejor y más rápida recuperación en función salivar en comparación que los pacientes que no recibían esta técnica; este hallazgo fue interpretado como un desenlace relacionado con la calidad de vida de los pacientes¹³. Asimismo, se evidenció que en estudios observacionales, los pacientes con cáncer de senos paranasales sometidos a IMRT presentaban menor riesgo de ceguera en comparación con los pacientes que no la recibieron¹³. La otra revisión sistemática reportó diferencias a favor de la IMRT en comparación con la técnicas 2D o 3D-CRT respecto a la frecuencia de xerostomía (HR 0,76; IC95% 0,66 a 0,87), sin encontrar diferencias entre los grupos en la supervivencia global o el control local en pacientes con cáncer localizado en cabeza y cuello¹⁴.

Dentro de la nueva evidencia, se encontró una GPC¹⁵, una GBC para cáncer de cabeza y cuello¹⁶ y una revisión sistemática¹⁷. Ninguna de las dos guías encontradas brindó recomendaciones específicas sobre el uso de la IMRT^{14,15}. Por su parte, la revisión sistemática encontró que el tratamiento con IMRT, comparado con la técnica 3D-CRT, demostraba un beneficio en algunos dominios de calidad de vida en general (cuestionario EORTC-QoL-C30 (mayor puntaje mejor): funcionamiento emocional puntaje a los 12 meses: 3D-CRT: 86, IMRT: 98, $p=0,008$; funcionamiento de rol puntaje a los 12 meses: 3D-CRT: 86, IMRT: 98, $p=0,008$, y funcionamiento social puntaje a los 24 meses: 3D-CRT: 85, IMRT: 95, $p=0,03$).

Así como en varios dominios específicos de cáncer de cabeza y cuello (cuestionario HN-35 (mayor puntaje peor): boca seca (puntaje a los 12 meses: 3D-CRT: 48, IMRT: 33, $p=0,05$); rol en sexualidad (puntaje a los 42 meses: 3D-CRT: 6, IMRT: 22, $p=0,02$); contacto social (puntaje a los 24 meses: 3D-CRT: 11, IMRT: 1, $p=0,01$) y apertura de boca (puntaje a los 24 meses: 3D-CRT: 22, IMRT: 7, $p=0,04$)¹⁷).

Teniendo en cuenta la información encontrada más la experiencia clínica e institucional, se generó la indicación de utilizar la IMRT como primera opción en el manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que requieran radioterapia, la cual logró un acuerdo unánime en la primera ronda de votación (mediana de acuerdo 9; IC95% de 9 a 9). Del mismo modo, al someter a consenso formal la indicación de utilizar la IMRT como primera opción en el manejo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que requieran reirradiación, también se obtuvo acuerdo unánime en la primera ronda de votación (mediana de acuerdo 9; IC95% de 9 a 9).

Pregunta 3. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con cáncer de piel que requieren radioterapia?

Declaración sobre el uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de piel

- 3.1. No hay evidencia que soporte el uso de la técnica IMRT en el manejo de los pacientes con cáncer de piel.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Durante el periodo 2014-2017, cinco GPC¹⁸⁻²² y seis GBC²³⁻²⁸ generaron recomendaciones de radioterapia para pacientes con cáncer de piel sin realizar recomendaciones específicas sobre el uso de la técnica IMRT. Estos documentos refirieron que la radioterapia se reserva de manera frecuente para pacientes mayores de 60 años con carcinoma basocelular²³ o escamocelular²⁵; además, sugirieron el uso de radioterapia adyuvante en: pacientes con melanoma en estadio IIIB o IIIC²⁰; pacientes con melanoma que presenten un alto riesgo de recurrencia en el sitio primario después de la resección curativa cuando no se logran los márgenes libres adecuados²¹; pacientes con melanoma desmoplástico con el fin de mejorar el control local o que tengan ganglios positivos o presentaciones que predigan un riesgo alto de recaída ganglionar²⁶; pacientes con dermatofibrosarcoma protuberans²⁷, y pacientes con carcinoma de células de Merkel²⁸. Por otro lado, una GPC recomendó no ofrecer este tipo de radioterapia en pacientes con melanoma en estadio IIIB o IIIC a menos que se estime que una reducción del riesgo de recidiva local supere el riesgo de efectos adversos significativos²².

Dada la ausencia de evidencia directa sobre el uso de la técnica IMRT en cáncer de piel, la versión 2014 del protocolo clínico estableció que no era posible generar indicaciones basadas en la evidencia para el uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de piel en otras localizaciones diferentes a cabeza y cuello¹. La actualización de la evidencia no mostró evidencia directa acerca del uso de la técnica en pacientes con cáncer de piel y durante el proceso de revisión externa y validación se decidió realizar una declaración que reiterara la ausencia de evidencia acerca del uso de esta técnica en pacientes con esta condición.

Pregunta 4. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con cáncer del sistema nervioso central que requieren radioterapia?

Indicación del uso de la técnica IMRT en pacientes con tumores del sistema nervioso central

4.1. Se debe considerar la técnica IMRT en pacientes con tumores del sistema nervioso central que estén localizados muy cerca de estructuras críticas (como nervio óptico, vía óptica, quiasma, tallo cerebral, médula espinal, etc.) y que tengan especificado en su plan terapéutico el uso de radioterapia externa.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Las indicaciones de IMRT en pacientes con tumores del sistema nervioso central (SNC) fueron soportadas por una revisión sistemática¹², que identificó series comparativas de casos en pacientes con glioblastoma multiforme, astrocitoma maligno o meduloblastoma pediátrico. Solo para astrocitoma se observó que el grupo que recibió IMRT comparado con el grupo tratado con irradiación de haz externo convencional tuvo una mayor tasa de supervivencia global (71,4% vs. 54,6%, $p < 0,0001$) y supervivencia libre de progresión (71,4% vs. 26,4%, $p = 0,046$) al año. Para meduloblastoma pediátrico, la IMRT mostró reducción de ototoxicidad en el grupo de niños tratados con IMRT comparado con los que recibieron radioterapia convencional ($p < 0,014$, estimadores de asociación no reportados)^{1,13}.

Además, se encontraron dos GBC para tumores del SNC^{29,30} que recomendaron que la dosis prescrita puede modificarse para mantener la dosis en estructuras críticas dentro de límites aceptables y que las técnicas conformacionales, como 3D-CRT o IMRT y el uso de radioterapia basada en imágenes pueden ser necesarias cuando los órganos en riesgo están cerca del objetivo²⁹, delimitando de esta manera estructuras críticas y el tejido no comprometido³⁰.

Teniendo en cuenta la información encontrada más la experiencia clínica e institucional, se consideró que en tumores con localizaciones críticas (cerca de órganos sanos tales como el tallo cerebral, la hipófisis, el quiasma óptico, entre otros) y con un mayor riesgo de complicaciones secundarias tardías por toxicidad ocasionada por radiación ionizante se dé preferencia a técnicas que permitan la mejor delimitación de los órganos a riesgo. De esta forma, el grupo desarrollador consideró que sigue vigente la indicación de la primera edición del protocolo y a favor del uso de la técnica IMRT en pacientes que tengan tumores del sistema nervioso central localizados cerca de estructuras críticas¹ con el fin de no afectar la calidad de vida. Esta indicación fue validada por los expertos en la primera ronda de votación (mediana de acuerdo de 9; IC95% 9 a 9).

Pregunta 5. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con cáncer de mama que requieren radioterapia?

Indicaciones para el uso de la técnica IMRT en cáncer de mama

5.1. El manejo con la técnica IMRT en cáncer de mama debe ser individualizado y no debe usarse como tratamiento estándar en todas las pacientes.

5.2. Se debe preferir la técnica IMRT en pacientes con cáncer de mama que requieran radioterapia y que cumplan con una de las siguientes condiciones:

- Pacientes con mamas grandes (mayores a 500 cc).
- Pacientes en las que se requiera tratar el drenaje axilosupraclavicular.
- Pacientes con pectus excavatum.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Como resultado del proceso de actualización de la evidencia, se encontró una GBC^{14,31} y el reporte de los datos de seguimiento de dos ensayos clínicos que compararon el uso de la IMRT frente a la radioterapia externa convencional 2D³² o 3D-CRT^{32,33}. Mientras que la guía recomendó el uso de la IMRT en casos en donde se requiera administrar la dosis objetivo con mayor homogeneidad³¹, los ensayos clínicos no reportaron diferencias estadísticamente significativas a los 5 y 10 años de seguimiento entre las técnicas en desenlaces relacionados con la supervivencia global, la supervivencia libre de recurrencia, la apreciación estética³³, ni en desenlaces reportados por las pacientes, tales como: alteraciones en la piel, dolor, hipersensibilidad, inflamación, contractura de la mama³² o la calidad de vida³³.

Teniendo en cuenta que la radioterapia es un componente clave en el manejo de las pacientes con cáncer de mama, que las guías nacionales no han generado recomendaciones a favor de algún tipo de técnica de radioterapia en específico³⁴, que las guías internacionales recomiendan el uso de la técnica IMRT en casos específicos³¹, y que la IMRT no está recomendada como la técnica estándar de tratamiento¹, la primera versión del protocolo de indicaciones de IMRT de 2014 indicó el uso de esta técnica en pacientes con cáncer de mama que tuvieran mamas grandes, pectus excavatum, o en aquellas donde la dosis de tolerancia de los órganos a riesgo (OAR) o la cobertura homogénea del área blanco no pueda ser obtenida con la radioterapia externa 3D-CRT¹. Al comparar estos resultados con los obtenidos en el proceso de actualización, se ratificó la vigencia de la indicación durante la primera ronda de votación sobre la individualización de la técnica IMRT en casos específicos dado que no es la técnica estándar (mediana de acuerdo de 9; IC95% 7 a 9) y la indicación del uso de la técnica en pacientes con mamas grandes (definidas como mayores a 500 cc), pacientes en quienes se requiera irradiar el drenaje supraclavicular y pacientes con pectus excavatum (mediana de acuerdo de 9; IC95% 7,11 a 9).

Pregunta 6. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con sarcomas de tejidos blandos que requieren radioterapia?

Indicaciones para el uso de la técnica IMRT en sarcomas de tejidos blandos

6.1. Se debe usar radioterapia externa, técnica IMRT como primera opción en pacientes con sarcomas de tejidos blandos localizados en cabeza y cuello.

6.2. Se debe preferir la técnica IMRT a la técnica 3D-CRT en el tratamiento de los pacientes con sarcomas de extremidades.

6.3. En pacientes con sarcomas recidivantes que requieran reirradiación, debe ser usada preferencialmente la técnica IMRT.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Durante el periodo de actualización 2014-2017, una GPC³⁵ y dos GBC^{36,37} generaron recomendaciones de radioterapia en pacientes con sarcomas de tejidos blandos. Estos documentos encontraron que el uso de la técnica IMRT junto con la radioterapia guiada por imagen han demostrado presentar mejoría en el control local de los sarcomas de tejidos blandos³⁵. Se puede considerar su uso de manera pre o posoperatoria en pacientes con sarcomas de extremidades y de cabeza y cuello en los cuales se logre una resección completa, así como en pacientes con sarcomas de retroperitoneo en los que se prevé no se logre una resección completa³⁶, o cuando la dosis óptima de fraccionamiento no puede ser alcanzada empleando las técnicas convencionales³⁷.

Adicional a la evidencia proporcionada por las guías, se encontró un ensayo clínico fase I/II realizado en pacientes con sarcomas en retroperitoneo y que reportó los siguientes desenlaces clínicos medidos a 5 años: tasa de control local 72%, tasa de progresión libre de enfermedad 40% y tasa de supervivencia global 74%³⁸. Además, se encontró un estudio observacional realizado en pacientes con sarcomas en extremidades y que no encontró diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia global (68,1% vs. 75,6%), pero sí las encontró a favor de la IMRT para disminuir el riesgo de recurrencia local (Hazard Ratio ajustado = 0,46; IC95% 0,24 a 0,89)³⁹.

Al comparar los resultados de la actualización con la evidencia disponible hasta 2014, se encontró que las indicaciones generadas en la primera edición previa del protocolo¹ seguían vigentes; además, teniendo en cuenta la experiencia clínica institucional, el grupo desarrollador decidió realizar unas precisiones adicionales. En el proceso de validación se encontró que la indicación acerca del uso de la técnica IMRT en pacientes con sarcomas de tejidos blandos localizados en cabeza y cuello obtuvo un acuerdo unánime en la primera ronda de votación (mediana de acuerdo de 9; IC95% 8 a 9), al igual que la indicación sobre el uso preferencial de la IMRT en pacientes con sarcomas recidivantes que requieran reirradiación (primera ronda de consenso mediana de acuerdo de 9; IC95% 7,71 a 9); mientras que en lo referente al uso de la IMRT en el tratamiento de pacientes con sarcomas de extremidades se obtuvo el acuerdo en segunda ronda de votación, una vez se realizaron precisiones sobre los comparadores considerados (mediana de acuerdo de la segunda ronda: 9; IC95% 8 a 9).

Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con cáncer de pulmón que requieren radioterapia?

Indicación del uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de pulmón

7.1. El uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de pulmón debe ser discutido en junta de casos especiales, de acuerdo al estadio, la histología y el estado funcional.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Durante el periodo de actualización, dos GPC^{40,41} y cuatro GBC^{37,42-44} generaron recomendaciones de radioterapia para pacientes con cáncer de pulmón. Estos documentos recomendaron de manera indistinta tanto la técnica 3D-CRT como la IMRT: en pacientes en estadio IA como terapia adyuvante⁴⁰; en pacientes en estadios IIB a IIIB como terapia adyuvante o de manera concomitante con quimioterapia⁴⁰; en pacientes con enfermedad limitada que la reciban de forma concomitante con quimioterapia basada en cisplatino, y en individuos con enfermedad limitada que tengan compromiso T1-T2 y ganglionar N0-N1 de manera concomitante a la quimioterapia^{40,44}. Además, una GBC⁴² recomendó el uso de la técnica IMRT u otra tecnología avanzada cuando se necesite administrar radioterapia curativa de manera segura; de manera similar otra GBC³⁷ declaró que la IMRT no solo tiene una mejor dosimetría sino que también puede mantener las restricciones del tejido normal comparado con la radioterapia estándar cuando se usa en tumores voluminosos en ciertas regiones anatómicas, tales como el canal paravertebral.

Junto a la evidencia proporcionada por las guías, se incluyó una revisión sistemática⁴⁵ que evidenció que el uso de la técnica IMRT reduce el riesgo de neumonitis por radiación grado 2 (RR: 0,74; IC95% 0,59 a 0,93; 4 estudios, 981 pacientes) y aumenta el riesgo de desarrollar esofagitis por radiación grado 3 (RR: 2,47; IC95% 1,95 a 3,14; 4 estudios, 1.339 pacientes), sin encontrar diferencias significativas para la supervivencia global al compararla con la técnica 3D-CRT (HR ajustado: 0,96; IC95% 0,90 a 1,03; 5 estudios, 12.896 pacientes). También se encontró el reporte de un análisis secundario del ensayo clínico NRG Oncology clinical trial-RTOG 0617⁴⁶, que tampoco encontró diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (3D-CRT: 49,4%; IC95% 42,9% a 55,5%; IMRT: 53,2%; IC95% 46,4% a 59,6%; p = 0,597) ni en la supervivencia libre de enfermedad (3D-CRT 27,0%; IC95% 21,5% a 32,7%; IMRT 25,2%; IC95% 19,7% a 31,1%; p = 0,595) a los dos años de seguimiento.

Teniendo en cuenta los resultados de la actualización de la evidencia se confirma la vigencia de la indicación generada en la versión previa del protocolo (1), el grupo de actualización decidió mantener la indicación de individualizar la técnica de radioterapia en pacientes con esta condición, lo cual fue validado por los participantes del consenso formal durante la primera ronda de votación (mediana 9; IC95% 7 a 9).

Pregunta 8. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con cáncer gastrointestinal que requieren radioterapia?

Indicaciones del uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal

- 8.1. La IMRT debe utilizarse en pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago y cáncer de la unión gastroesofágica y estómago cuyos planes de tratamiento de 3D-CRT conformacional no cumplan las dosis límite en órganos sanos.
- 8.2. Se debe usar la técnica IMRT si se requiere escalamiento de dosis en carcinoma de esófago cervical.
- 8.3. Se debe realizar junta multidisciplinaria para definir la técnica de radioterapia a usar en los pacientes con cáncer gastrointestinal recurrente o en situaciones anatómicas especiales.

8.4. Se debe preferir la técnica IMRT para tratar pacientes con cáncer anal.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Como resultado del proceso de actualización de evidencia se encontraron dos GPC^{47,48} y ocho GBC⁴⁹⁻⁵⁷. Las dos GPC no brindaron recomendaciones explícitas ni a favor ni en contra de la técnica IMRT^{47,48}, al igual que tres GBC⁵¹⁻⁵³. En cuanto a las GBC que realizaron consideraciones especiales sobre la técnica IMRT, se encontraron dos GBC^{49,50} que declararon que en pacientes con cáncer del tracto gastrointestinal superior la IMRT es apropiada en entornos clínicos en los que la reducción de la dosis a órganos de riesgo (por ejemplo, corazón, pulmones) no se puede lograr mediante técnicas tridimensionales en pacientes con cáncer de esófago, de la unión gastroesofágica y de estómago. Asimismo, otra GBC⁵⁵ declaró que en pacientes con cáncer de recto, el uso de la IMRT debe condicionarse para situaciones clínicas tales como la reirradiación o la presencia de situaciones anatómicas únicas. Finalmente, en relación con el carcinoma anal, una GBC⁵⁶ recomendó la IMRT sobre la 3D-CRT en este contexto, de acuerdo con los resultados del estudio RTOG-0529.

Al comparar la evidencia proveniente de la actualización con las indicaciones propuestas en la primera versión del protocolo donde se reportó ausencia de evidencia suficiente para recomendar la IMRT en pacientes con cáncer de origen gastrointestinal a excepción de pacientes con cáncer del canal anal y pacientes con cáncer rectal que requieran reirradiación¹, se expuso que se requería individualizar las indicaciones de uso de la técnica IMRT de acuerdo al sitio anatómico. De esta forma, para el tracto gastrointestinal superior se estableció como primera indicación condicionar el uso de la IMRT a pacientes con cáncer de esófago, unión gastroesofágica y estómago, en cuyos planes de tratamiento con 3D-CRT no cumplan la dosis límite en órganos sanos; la cual fue validada en primera ronda (mediana de acuerdo de 8,5; IC95% 7,1 a 9). Por otro lado, reconociendo que el cáncer localizado en la porción cervical del esófago tiene ciertas particularidades (son pacientes no quirúrgicos cuya estructura a riesgo es la médula espinal cervical), el grupo de actualización decide proponer como indicación adicional el uso de la técnica IMRT en pacientes con carcinoma de esófago cervical que requieren escalamiento de dosis la cual fue validada en la primera ronda de consenso (mediana de acuerdo de 9; IC95% 9 a 9). Ahora bien, para el caso del tracto gastrointestinal inferior, y en particular para cáncer de colon/recto y cáncer de hígado, los hallazgos descritos ratificaron la vigencia de las indicaciones del protocolo previo¹, las cuales fueron soportadas por dos GBC^{55,57} y una revisión sistemática¹³, que revelaron ausencia de estudios comparativos de la IMRT frente a otras técnicas de radioterapia en este tipo de pacientes e imposibilitando la generación de recomendaciones basadas en la evidencia sobre el uso de la IMRT en estos pacientes⁵⁷. Dado esto, se generó una indicación condicionando la selección de la técnica de radioterapia a administrar a una junta multidisciplinaria; esta indicación fue validada en la primera ronda de consenso (mediana de acuerdo de 9; IC95% de 8 a 9).

Finalmente, para los pacientes con cáncer de canal anal, se confirmó la vigencia de la indicación generada en la versión previa del protocolo, además que desde la experiencia clínica institucional se ha observado que la técnica IMRT genera un menor abandono del tratamiento por menor morbilidad en los pacientes a quienes se les realiza el esquema Nigro (uso concomitante de quimioterapia con mitomicina-C y

5-fluorouracilo más radioterapia con fines curativos y para preservación del esfínter anal), por lo que se generó una indicación a favor del uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer del canal anal; esta indicación fue validada por los expertos participantes del consenso formal votando a su favor de forma unánime (mediana de acuerdo primera ronda 9; IC95% 9 a 9).

Pregunta 9. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en las pacientes con cáncer ginecológico que requieren radioterapia?

Indicaciones del uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de origen ginecológico

- 9.1. Se puede usar la IMRT como escalamiento de dosis en las pacientes con cáncer ginecológico en las que no sea posible administrar técnicamente braquiterapia ginecológica.
- 9.2. Se debe incluir la IMRT en los planes de tratamiento que incluyan irradiación de la región paraaórtica, especialmente en las pacientes que requieren quimioterapia y radioterapia concomitante por compromiso paraaórtico.
- 9.3. Se debe preferir el uso de la IMRT en pacientes con cáncer de cuello uterino o cáncer de endometrio poshisterectomía.
- 9.4. En pacientes con cáncer de vulva, la indicación de IMRT debe ser discutida en junta.

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Durante el periodo 2014-2017, una GPC⁵⁸ y una GBC⁵⁹ generaron recomendaciones explícitas acerca de la técnica IMRT para el tratamiento de mujeres con cáncer de cuello uterino. Tanto la GPC⁵⁸ como la GBC⁵⁹ brindaron recomendaciones débiles a favor de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de cuello uterino quienes hubieran recibido tratamiento quirúrgico previo que presentaran compromiso de los ganglios pélvicos paraaórticos por la minimización de la dosis de radiación del intestino y otras estructuras críticas⁵⁹; además, este documento declaró que la IMRT no debería ser utilizada en pacientes con un cérvix intacto.

En lo referente a cáncer de endometrio, la actualización detectó una GBC disponible en dos versiones^{60,61}. La última versión de la GBC declaró que tanto la técnica 3D-CRT como la técnica IMRT pueden ser empleadas cuando la radiación pélvica o paraaórtica está indicada⁶¹.

Respecto al uso de la técnica IMRT en pacientes con cáncer de vulva, la actualización encontró dos GBC^{37,62} que realizaron recomendaciones de radioterapia para pacientes con cáncer de vulva. Una de las GBC⁶² declaró que tanto la técnica 3D-CRT como la técnica IMRT pueden ser usadas mientras se garantice la dosis adecuada y la cobertura de los tejidos a riesgo; mientras que la otra GBC³⁷ declaró que tanto la técnica IMRT como la braquiterapia podrían ser empleadas en pacientes con cáncer de vulva inoperable como terapia de refuerzo integrado para irradiar los ganglios primarios involucrados. Como precisiones adicionales, una de las GBC recomendó el

uso de un bolus o “falsa estructura” sobre la vulva de las pacientes que vayan a ser tratadas con la técnica IMRT.

Teniendo en cuenta que la braquiterapia ginecológica, adicional a la radioterapia externa, es considerada el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer ginecológico¹, la versión anterior del protocolo reportó que la técnica IMRT podía ser considerada como una alternativa en situaciones donde no fuese posible administrar este tipo de radioterapia o cuando se requiriera escalamiento de dosis¹. La validez de estos hallazgos fue ratificada durante el proceso de actualización y se estableció que la técnica IMRT se debe usar como escalamiento de dosis en pacientes con cáncer ginecológico en quienes no sea posible administrar técnicamente la braquiterapia ginecológica; esta indicación fue validada por los participantes del consenso formal durante la segunda ronda de votación (mediana de acuerdo 9; IC95% 7,68 a 9). Como indicaciones adicionales a la propuesta por la primera versión del protocolo, el grupo de actualización, con base en una recomendación proporcionada por una GBC⁶², indicó que el uso de la IMRT en pacientes con cáncer de vulva debe ser discutida en junta (tercera ronda de votación, mediana de acuerdo 9; IC95% 8 a 9); además se indicó la preferencia de la técnica IMRT en pacientes con cáncer ginecológico que requieran de irradiación de la región paraaórtica (primera ronda de votación, mediana de acuerdo 9; IC95% 8,39 a 9) y en pacientes poshisterectomía (primera ronda de votación, mediana de acuerdo 9; IC95% 8 a 9).

Pregunta 10. ¿Cuál es la efectividad de la técnica IMRT comparada con la técnica 3D-CRT en los pacientes con cáncer en urgencias oncológicas que requieren radioterapia?

Indicación del uso de la técnica IMRT en urgencias oncológicas

10.1. No se debe considerar la técnica IMRT como primera opción en el manejo de urgencias oncológicas (compresión medular y síndrome de vena cava superior).

Resumen de la actualización y contextualización de la evidencia

Durante el periodo de actualización se encontró una GPC⁶³, que formuló recomendaciones sobre el uso de la radioterapia en: obstrucción maligna de vía aérea, compresión maligna de la médula espinal y síndrome de vena cava superior (SVCS)⁶³. Si bien las recomendaciones variaron de acuerdo con el tipo de urgencia, la guía no recomendó un tipo de radioterapia en específico y usó como fuente de evidencia un estudio publicado en 1987 que usó radioterapia externa en el manejo de estas condiciones.

Al revisar los resultados de la primera versión del protocolo no se encontró evidencia que soportara el uso de la técnica IMRT en urgencias oncológicas, como el síndrome de vena superior o compresión medular¹.

La actualización de la evidencia detectó una guía de muy baja calidad⁶³ que no brindó recomendaciones explícitas acerca del tipo de radioterapia que se debe emplear en este contexto clínico y se considera que persiste la ausencia de evidencia. Esta indicación fue validada por los participantes del consenso formal durante la primera ronda de votación (mediana de acuerdo 9; IC95% 8,1 a 9).

Tabla 1. Indicadores propuestos para la implementación del protocolo

Indicador	Uso adecuado de IMRT en cáncer ginecológico
Condiciones	C539 - Tumor maligno del cuello del útero, sin otra especificación C541 - Tumor maligno del endometrio
Tipo de indicador	Proceso
Definición	Cumplimiento de cualquiera de estas dos indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Uso de la técnica IMRT en poshisterectomía. • Uso de la técnica IMRT en pacientes con compromiso ganglionar paraaórtico.
Fórmula	$\frac{\text{Pacientes con uso de IMRT - cáncer ginecológico}}{\text{Pacientes con uso justificado de la IMRT - cáncer ginecológico}} \times 100$
Periodicidad	Anual
Indicador	Uso adecuado de IMRT en cáncer de mama
Condición	C50 - Tumor maligno de la mama
Tipo de indicador	Proceso
Definición	Pacientes sometidas a radioterapia - técnica IMRT que justifique su uso mediante: <ul style="list-style-type: none"> • Reporte de volumen mamario estimado mayor a 500 cc. • Requerimiento de irradiación del drenaje axilosupraclavicular. • Reporte de paciente con pectus excavatum.
Fórmula	$\frac{\text{Pacientes con uso de IMRT-cáncer de mama}}{\text{Pacientes con uso justificado de la IMRT-cáncer de mama}} \times 100$
Periodicidad	Anual
Indicador	Uso adecuado de IMRT en sarcomas de tejidos blandos
Condición	C49 - Tumor maligno otros tejidos conjuntivos y de tejidos blandos
Tipo de indicador	Proceso
Definición	Cumplimiento de cualquiera de estas dos indicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Uso de la técnica IMRT en el tratamiento de los pacientes con sarcomas de extremidades. • Uso de la técnica IMRT en el tratamiento de los pacientes con sarcomas localizados en cabeza y cuello.
Fórmula	$\frac{\text{Pacientes con uso de IMRT-sarcomas de extremidades}}{\text{Pacientes con uso justificado de la IMRT-sarcomas de extremidades}} \times 100$
Periodicidad	Anual

Fuente de financiación

Este protocolo fue financiado con recursos de funcionamiento del Instituto Nacional de Cancerología.

Conflicto de interés

Del grupo de actualización, la líder clínica (Dra. Rosalba Ospino) declaró ser accionista de Radioterapia Oncología Marly con recursos propios. Los integrantes que realizaron la búsqueda, la selección, la calificación y la síntesis de la evidencia manifestaron no presentar conflictos de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a las unidades funcionales de Urología, Seno y Tejidos Blandos, Neuro Oncología, Cirugía de Tórax, Gastroenterología, Ginecología, Grupo GAICA y Oncología Radioterápica, así como, a los doctores Ricardo Cendales, Juan Carlos Galvis, Eduardo Guerrero, Alba Riveros P y Michael Ospina por su participación en el consenso.

Bibliografía

- Instituto Nacional de Cancerología ESE. Protocolo Indicaciones de IMRT. Bogotá, Colombia: Manuscrito no publicado; 2015. p. 1-27.
- Vallejo-Ortega MT, Sánchez-Pedraza R, Feliciano-Alfonso JE, García-Pérez MJ, Gutiérrez-Sepúlveda MP, Merchán-Chaverra RA. Manual Metodológico para la elaboración de protocolos clínicos en el Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2016.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Critical appraisal notes and checklist [internet]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline on Prostate Cancer: Diagnosis and Management [internet]. 2014. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109753913285>
- Cancer Care Ontario. CCO Guideline on Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer [internet]. 2016. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=14042>
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-29.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prostate Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Penile Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile_blocks.pdf
- Chien GW, Slezak JM, Harrison TN, Jung H, Gelfond JS, Zheng C, et al. Health-related quality of life outcomes from a contemporary prostate cancer registry in a large diverse population. *BJU Int*. 2017.
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata [internet]. 2013. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Prostata.pdf
- Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, De Meerleer G, Mareel M, De Neve W. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):367-75.
- Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):9-15.
- Cancer Care Ontario. CCO Guideline on Systemic Therapy in the Curative Treatment of Head and Neck Squamous Cell Cancer [internet]. 2016. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=364309>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers: Very Advanced Head and Neck Cancer 2017. [internet]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_blocks.pdf
- Ratko TA, Douglas GW, de Souza JA, Belinson SE, Aronson N. Radiotherapy treatments for head and neck cancer update [internet]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269018/>
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de Práctica Clínica con evaluación económica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular. [internet]. 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/completa-carcinoma-basocelular.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de Práctica Clínica con evaluación económica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma escamocelular de piel 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_piel_escamocelular/GPC_escamocelular_completa.aspx
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN Cutaneous melanoma [internet]. 2017. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN146.pdf>
- Cancer Care Ontario. CCO Guideline on The use of adjuvant radiation therapy for curatively resected cutaneous melanoma [internet]. 2016. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=351575>
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline on Melanoma: Assessment and Management [internet]. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-pdf-1837271430853>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Basal Cell Skin Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc_blocks.pdf

24. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma. [internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN140.pdf>
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cell Skin Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous_blocks.pdf
26. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma_blocks.pdf
27. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Dermatofibrosarcoma Protuberans [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/dfsp_blocks.pdf
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Merkel Cell Carcinoma [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc_blocks.pdf
29. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, Shih HA, Koay EJ, Lutz S, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(4):217-25.
30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Central Nervous System Cancer [internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns_blocks.pdf
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf
32. Kouloulis V, Thalassinou S, Platoni K, Zygogianni A, Kouvaris J, Antypas C, et al. The treatment outcome and radiation-induced toxicity for patients with head and neck carcinoma in the IMRT era: a systematic review with dosimetric and clinical parameters. *Biomed Res Int.* 2013;2013:401261.
33. De Neve W, De Gerssem W, Madani I. Rational use of intensity-modulated radiation therapy: the importance of clinical outcome. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22(1):40-9.
34. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con cáncer de mama [internet]. 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/1/Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20de%20Cancer%20de%20Mama%20versi%C3%B3n%20completa.pdf>
35. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía para el diagnóstico y tratamiento del sarcoma de tejidos blandos en extremidades y retroperitoneo en adultos [internet]. 2015. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/286_IMSS_0_Sarcoma_tejido_blando/GRR_IMSS_286_10.pdf
36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Soft Tissue Sarcoma [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
37. The Royal College of Radiologist. Radiotherapy Dose Fractionation [internet]. 2016. Available from: https://www.rcr.ac.uk/system/files/publication/field_publication_files/bfco163_dose_fractionation_2nd_ed_march2017.pdf
38. Roeder F, Ulrich A, Hahl G, Uhl M, Saleh-Ebrahimi L, Huber PE, et al. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer.* 2014;14:617.
39. Folkert MR, Singer S, Brennan MF, Kuk D, Qin LX, Kobayashi WK, et al. Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3236-41.
40. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia - Instituto Nacional de Cancerología. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación, y tratamiento del cáncer de pulmón. Bogotá; 2014.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN Management of lung cancer [internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN137.pdf>
42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf
43. American Society for Radiation Oncology. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline [internet]. 2015. Available from: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.59.2360>
44. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Small Cell Lung Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc_blocks.pdf
45. Hu X, He W, Wen S, Feng X, Fu X, Liu Y, et al. Is IMRT superior or inferior to 3DCRT in radiotherapy for NSCLC? A meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0151988.
46. Chun SG, Hu C, Choy H, Komaki RU, Timmerman RD, Schild SE, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: A secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(1):56-62.
47. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline on Colorectal cancer: Diagnosis and Management [internet]. 2014. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/colorectal-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109505330117>
48. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN Diagnosis and management of colorectal cancer [internet]. 2016. Available from: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf>
49. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
50. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer [internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric_blocks.pdf
51. European Society for Medical Oncology. ESMO Guideline on Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, treatment and Follow-up [internet], 2016. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Gastric-Cancer>
52. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Hepatobiliary Cancers [internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary_blocks.pdf
53. Goodman KA, Patton CE, Fisher GA, Hoffe SE, Haddock MG, Parikh PJ, et al. Appropriate customization of radiation therapy for stage II and III rectal cancer: Executive

- summary of an ASTRO Clinical Practice Statement using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(3):166-75.
54. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf
 55. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Rectal Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal_blocks.pdf
 56. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Anal Carcinoma [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal_blocks.pdf
 57. Cancer Care Ontario. CCO Guideline on The Role of IMRT in Gastrointestinal Cancers [internet]. 2010. Available from: <http://ocp.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=87015>
 58. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo [internet]. 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_cuello_uterino_inv/CCU_Guia_profesionales_julio_2016.pdf
 59. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Cervical Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical_blocks.pdf
 60. American Society for Radiation Oncology. ASTRO Guideline on the Role of Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Cancer [internet]. 2014. Available from: <https://www.astro.org/Patient-Care-and-Research/Clinical-Practice-Statements/ASTRO-39;s-guideline-on-postop-RT-in-endometrial-c>
 61. Jones E, Beriwal S, Beyer D, Chino J, Jhingran A, Lee L, et al. An Analysis of Appropriate Delivery of Postoperative Radiation Therapy for Endometrial Cancer Using the RAND/UCLA Appropriateness Method: Executive summary. *Adv Radiat Oncol*. 2015;1(1):26-34.
 62. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Vulvar Cancer [internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar_blocks.pdf
 63. Alberta Health Services. Oncologic Emergencies: A Guide for Family Physicians [internet]. 2014. Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-oncologic-emergencies.pdf>

ARTÍCULO ESPECIAL

Importancia del acceso de los registros de cáncer de base poblacional a las estadísticas vitales: barreras identificadas en Colombia

Importance of access of population-based cancer registries to vital statistics: barriers identified in Colombia

Fabián Gil^{a,b}, Esther de Vries^b, Carolina Wiesner^c

^a Programa de doctorado en epidemiología clínica, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D. C., Colombia

^b Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D. C., Colombia

^c Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

* Autor para correspondencia: Fabián Gil Correo electrónico: fgil@javeriana.edu.co

Recibido el 24 de agosto de 2018; aceptado el 26 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 14 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Registros;
Cáncer;
Colombia;
Vigilancia;
Epidemiología

KEYWORDS

Registries;
Neoplasms;
Colombia;
Epidemiology;
Epidemiological Monitoring

Resumen Los registros de cáncer de base poblacional (RCBP) son los responsables del reporte de incidencia, mortalidad y supervivencia de los pacientes con cáncer para sus respectivas poblaciones. Los RCBP del país son definidos por la legislación colombiana como fuentes de información de los registros nacionales de cáncer para adultos y niños, pero carecen de un soporte jurídico que permita el acceso a las fuentes oficiales de información nacional y enfrentan restricciones dadas por la ley para el tratamiento de datos personales que impide la transferencia de información de los registros nacionales de cáncer y todas sus fuentes hacia los RCBP. Se analizarán los problemas de acceso a la información de estadísticas vitales del país, así como las consecuencias de estas barreras de acceso para los RCBP, y se presentarán argumentos que sustenten la necesidad de que los RCBP puedan acceder a la información necesaria para poder cumplir su objetivo.

Abstract Population-based cancer registries (PBCR) are responsible for reporting incidence, mortality and survival for cancer patients in their respective populations. Colombian legislation assigned the PBCR as sources of information for the national observatory on cancer. However, the PBCR lack legal support that officially assures access to official sources of national vital statistics and information on healthcare consumption; they face restrictions provided by law for the processing of personal data that prevents the transfer of information from national cancer databases and all their sources to the PBCR. We provide analysis of the problems of access to information on vital statistics of the country and the consequences of these access barriers for the PBCR, the presented arguments illustrate the need for the PBCR to have a smooth access to such information to be able to comply with their objectives.

Introducción

Los registros de cáncer de base poblacional (RCBP) son ampliamente reconocidos en todo el mundo por su papel y trayectoria en la producción de estadísticas de incidencia, mortalidad y supervivencia de los pacientes con cáncer para sus respectivas poblaciones^{1,2}. La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) impulsó el desarrollo de los RCBP como una metodología válida y confiable para la recolección sistemática de todos los casos de cáncer diagnosticados entre los residentes de sus poblaciones. Los RCBP constituyen el patrón de oro respecto al suministro de información sobre incidencia y supervivencia del cáncer en una región definida^{1,2}; otras de sus utilidades son establecer hipótesis para identificar posibles causas del cáncer en la comunidad y evaluar el impacto de las actividades de control de la enfermedad³; cuando existe la posibilidad de enlazar los datos de los RCBP con los datos de estadísticas vitales se puede hacer una evaluación de supervivencia y así obtener información valiosa para evaluar la situación de una población respecto a la enfermedad.

Los RCBP son importantes para la formulación de políticas y la toma de decisiones en salud pública y sus datos pueden ser utilizados: para definir y monitorear la incidencia, investigar patrones de tratamiento del cáncer y evaluar la efectividad de las estrategias de la salud pública para prevenir los casos de cáncer y mejorar la supervivencia de los pacientes⁴. Los principales programas para el control del cáncer se basan en los datos de los RCBP para diseñar sus planes de acción, seleccionar los grupos poblacionales donde se invierten los recursos y monitorear los resultados de sus acciones.

El cáncer en Colombia actualmente representa la segunda causa de muerte para las mujeres y la tercera para los hombres⁵. Según GLOBOCAN para 2020 se estiman 103.881 nuevos casos de cáncer (excluyendo los cánceres de piel no melanomas) y el 53% de estos casos corresponden a mujeres. Para el mismo año el número estimado de muertes por cáncer es de 49.036, donde el 50,6% corresponde a mujeres⁶.

Desde hace varios años las autoridades de salud de Colombia son conscientes de la importancia del cáncer, lo que motivó que fuese reconocido como un problema de salud pública de prioridad nacional y dio origen a un marco normativo en el país para los sistemas que manejen la de información relacionada con la enfermedad del cáncer en Colombia⁷⁻⁹.

En 2010 la Ley 1384 estableció el Registro Nacional de Cáncer en Adultos⁷ y la Ley 1388 ordenó crear el Registro Nacional de Cáncer Infantil (RNCI)⁸, ambos basados en RCBP y registros institucionales. Desafortunadamente, estas leyes dejaron muchas imprecisiones que causan problemas en su interpretación y aplicación. Por ejemplo, en el mundo los RCBP son definidos con base en una población delimitada geográficamente y no por características demográficas de la población, como grupos etarios. Mientras un RCBP en principio puede, según sus intereses, limitarse al cubrimiento de poblaciones de adultos o de niños dentro de sus límites geográficos, todos los RCBP de Colombia se enfocan en la población general sin limitaciones por grupos etarios¹⁰⁻¹⁴. Adicionalmente, las leyes no presentan un glosario de definiciones y los conceptos tales como “casos”, “completitud” y “cobertura” pueden variar su interpretación en diferentes contextos. Es importante señalar que el tema central de este manuscrito es que los RCBP mencionados en la ley no tienen un soporte jurídico que les permita obtener acceso directo a las demás fuentes oficiales de información nacional. Sumado a esta problemática, la normatividad nacional para el tratamiento de datos personales¹⁵ no permite la transferencia

de información del RNCA, ni del RNCI y todas sus fuentes, incluyendo datos de estadísticas vitales y diagnósticos, hacia los RCBP y dicha situación provoca asimetrías en la información. Asimismo, la falta de fácil acceso a esta información, tan importante para los RCBP para evaluar completitud y hacer seguimiento, podría poner en riesgo la existencia de los RCBP y la posibilidad de disponer de estadísticas poblacionales del cáncer a nivel poblacional.

Este artículo analiza los problemas de acceso de información de los RCBP a las estadísticas vitales del país, las consecuencias de estas barreras de acceso y presenta argumentos que sustentan la necesidad para los RCBP de tener acceso a la información requerida para poder cumplir con su objetivo.

Antecedentes

El Ministerio de Salud de Colombia reconoce la importancia de disponer de información válida y confiable recolectada de forma rutinaria sobre los pacientes diagnosticados con cáncer para la producción de la mejor evidencia científica con fines de establecer acciones para el control integral del cáncer en el país: reducir la incidencia y la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos⁷.

Desde 2001 el Ministerio de Salud¹⁶ tiene como competencia el diseño, la implantación y la administración del Sistema Integral de Información en Salud y del Sistema de Vigilancia en Salud Pública, posteriormente denominado SISPRO (Sistema Integrado de Información de la Protección Social)¹⁷. Por su parte, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) tiene dentro de sus funciones: asesorar y asistir al Ministerio de Salud en el área oncológica a nivel nacional y territorial⁹, ser el coordinador del Observatorio Epidemiológico de Cáncer⁷ y regular los registros poblacionales de cáncer en el país¹⁸.

La ley colombiana estableció¹⁹ que el SISPRO es el único sistema de información en salud a cargo del Ministerio de Salud y que debe integrar los componentes demográficos, socioeconómicos, epidemiológicos, clínicos, administrativos y financieros relacionados con servicios en salud en Colombia. El Congreso de la República legalmente en 2010 estableció los Registros Nacionales de Cáncer en Adultos y los RNCI^{7,8} (cuadro 1) los cuales definen como fuentes de datos los RCBP y los registros institucionales, cualquiera sea su naturaleza jurídica, y estableció que tanto la dirección como la coordinación técnica de los registros nacionales de cáncer en adultos están a cargo del INC⁷.

Los RCBP juegan un papel importante en la epidemiología del cáncer al permitir la estimación de las incidencias de los diferentes tipos de cáncer en sus poblaciones, al igual que otras estadísticas sobre la carga de la enfermedad como la mortalidad y la supervivencia^{1,2}. En Colombia estas funciones actualmente están a cargo de cinco RCBP municipales en Bucaramanga (área metropolitana), Cali, Manizales, Pasto y Barranquilla, y uno a nivel departamental en Antioquia; los cuatro primeros están incluidos en las últimas dos ediciones de las estadísticas de incidencia de cáncer en los cinco continentes (IARC CI5), lo que implica que su calidad es avalada para figurar allí a partir de 2002²⁰.

Los RCBP del país iniciaron con mucha anterioridad²¹ a las leyes que en 2010 establecieron los registros nacionales de cáncer; el primer RCBP en Colombia fue en Cali²², el cual publica sus datos a partir de 1962 y es el registro con mayor trayectoria en Latinoamérica; luego le sigue el de Pasto¹¹ establecido en 1998 y, posteriormente con el apoyo del INC, fueron creados: en 2000 los registros de Bucaramanga¹², en 2002 los de Manizales¹³ y en 2008 los de Barranquilla¹⁴.

Cuadro 1

Ley 1384 de 2010

ARTÍCULO 15. SISTEMAS DE INFORMACIÓN. Se establecerán los Registros Nacionales de Cáncer Adulto, basado en registros poblacionales y registros institucionales. Estos harán parte integral del Sistema de Vigilancia en Salud Pública. La dirección y coordinación técnica del registro estará a cargo del Instituto Nacional de Cancerología.

Ley 1388 de 2010

ARTÍCULO 12. REGISTRO NACIONAL DE CÁNCER INFANTIL. Para el desarrollo de la garantía establecida en el artículo 3o de la presente ley, se crea el Registro Nacional de Cáncer Infantil, con el propósito de llevar en tiempo real, el registro sobre el diagnóstico, seguimiento y evolución del tratamiento del paciente, con la información que permita una atención de calidad y la realización de estudios científicos. La información mínima indispensable que deberá capturar este sistema aparece en el anexo técnico. Dicho registro hará parte del SIVIGILA y será de notificación obligatoria en tiempo real por parte de los actores de la seguridad social en salud, sin perjuicio de optimizar los datos, según el nuevo sistema de información que prevé la Ley 1122 de 2007.

El INC ha continuado ofreciendo apoyo técnico y financiero para el funcionamiento para al menos cuatro de los cinco RCBP y gracias a ello ha puesto en funcionamiento un repositorio de datos electrónico de fácil acceso para las entidades territoriales²³.

La información esencial para el funcionamiento de los RCBP incluye variables del paciente, del tumor y, cada vez más importante, de seguimiento³. Las variables de seguimiento son como mínimo: el estado vital, la fecha del último contacto para pacientes vivos y la fecha de defunción en caso de pacientes fallecidos; estas variables son necesarias para el cálculo de las tasas de mortalidad y la supervivencia de cáncer en la población del registro y dicha información se podría desagregar por niveles socioeconómicos para evaluar inequidades^{12,13}. Adicionalmente, podrían recolectarse otras variables opcionales de acuerdo con los intereses específicos de cada registro, como la causa de muerte, puesto que permitiría la estimación de la supervivencia neta por causa específica²⁴.

Los RCBP obtienen las variables del individuo y del tumor a través de las estrategias de identificación activa y pasiva de nuevos pacientes con cáncer en todas las instituciones prestadoras de salud de la población de referencia que atiende a pacientes con cáncer. Esta búsqueda, que en su mayor parte es activa, implica una carga laboral y un consumo de recursos importantes. Sin embargo, la información del seguimiento de los pacientes en estadísticas vitales ofrece los mayores retos logísticos debido, entre otros, a aspectos éticos, legales y técnicos que en conjunto constituyen barreras administrativas de acceso a las estadísticas vitales oficiales del país.

Imprecisiones en el registro de las variables de seguimiento conllevan a errores en el análisis de los datos lo que se traduce en resultados sesgados²⁵. Ejemplos de esta situación lo constituye un paciente que ha fallecido para el momento del análisis y sobre el cual no se conoce con exactitud su estado vital, por lo cual se presume vivo para el análisis, resultando en subestimación de la tasa de mortalidad y una sobreestimación en la probabilidad de supervivencia. De forma contraria, suponer erróneamente que un paciente ha fallecido produce sobreestimaciones de la mortalidad y subestimaciones de la supervivencia²⁶. En ambas situaciones, estos errores causan resultados de pobre calidad para la comunidad científica, los pacientes y los actores tomadores de decisiones.

Obstáculos para el acceso a las estadísticas vitales del país

La Cuenta de Alto Costo, una entidad técnica creada por los Ministerios de Salud y de Hacienda con el fin de generar información actualizada y real acerca de las enfermedades de alto costo en Colombia²⁷, dispone de acceso a las estadísticas vitales de morbilidad a través del Instituto Nacional de Salud, al igual que los registros nacionales de cáncer para adultos e infantil, quienes a la fecha solamente existen en papel. Para estas entidades, el acceso a la información epidemiológica está regulado²⁸, dada su utilidad para el conocimiento de la situación de salud de la comunidad y la promoción de reducción y prevención del daño a la salud.

Los RCBP, como previamente se señala, son una fuente de datos para el Registro Nacional de Cáncer al igual que la Cuenta de Alto Costo. Sin embargo, la Cuenta de Alto Costo dispone de acceso a estadísticas vitales a nivel individual, mientras los RCBP no cuentan con el soporte normativo por la ley colombiana que permita este acceso. Esta situación limita de manera importante la disponibilidad y el enlace de datos a fuentes de información, puesto que para el desarrollo de sus funciones requieren realizar operaciones a nivel de microdatos con plena identificación de los pacientes¹⁵.

Los datos relacionados con la salud de las personas son calificados como información sensible de acuerdo a la Ley de Protección de Datos Personales en Colombia¹⁵, dado el potencial de afectar la intimidad del titular o que un uso indebido de esta información pueda derivar en su discriminación. A su vez, se prohíbe el tratamiento de datos sensibles, con tres excepciones y se otorgan permisos específicos para el manejo de este tipo de información: en casos de contar con la autorización del titular o de sus representantes legales; ejercicios o defensas de procesos jurídicos, o cuando el tratamiento tenga una finalidad histórica, estadística o científica, siempre que se adopten las medidas conducentes a la supresión de identidad de los titulares¹⁵.

A pesar de las excepciones incluidas en la Ley de Protección de Datos Personales, ninguna enmarca el trabajo de los RCBP, ni siquiera la que menciona los fines estadísticos y científicos, puesto que no es viable anonimizar los datos, ya que el enlace de los registros de los pacientes en los RCBP y las fuentes de estadísticas vitales requiere obligatoriamente el uso de variables de identificación. De esta forma, la única opción legal con la que contarían los RCBP para el manejo de los datos sensibles sería

tener el consentimiento explícito de cada uno de los pacientes con cáncer en sus poblaciones y disponer de los permisos para que los datos puedan ser enlazados o trazados a través de las diferentes fuentes de información.

Hipotéticamente la adopción de una estrategia en la que sea necesario que cada paciente con cáncer consienta la inclusión de su información en el RCBP derivaría de forma inmediata en el fin de los registros poblacionales, puesto que por definición como se mencionó anteriormente estos incluyen de forma exhaustiva y sistemática todos los casos de cáncer en la población. Adicionalmente, los recursos que conllevaría la logística necesaria para adelantar esta tarea a nivel poblacional serían insostenibles para los RCBP. Por tanto, esta opción tampoco es una alternativa para solucionar los problemas de acceso a las estadísticas vitales oficiales del país.

La situación hasta ahora descrita para los RCBP en Colombia no es muy distinta a la que rodea los RCBP en otros países, en especial la Unión Europea, debido a la complejidad del sistema legislativo para los países que conforman el bloque. En la Unión Europea, la información de la salud de sus ciudadanos se encuentra fragmentada en diferentes fuentes y las leyes de privacidad y protección de datos no ofrecen un balance entre preservar la integridad y el anonimato de los pacientes y la posibilidad de realizar investigación que impacte positivamente en la salud de la población y en la calidad del cuidado^{29,30}.

Es indudable la importancia para los RCBP de contar con la información sobre el estado vital en los pacientes contenidos en sus registros y las fechas de muerte tanto para calcular supervivencia como fuente de notificación de casos de cáncer por certificado de defunción¹⁻³. Las opciones exploradas hasta ahora bajo la normativa legal no ofrecen una solución para el problema de acceso a la información requerida, por tanto, es imperativo plantear otras alternativas éticas, legales y técnicas que permitan a los RCBP desarrollar eficientemente su trabajo. Además, es necesario tener en cuenta que no encontrar una solución al problema planteado conllevará a los investigadores de los RCBP a tomar una compleja decisión: emplear datos sesgados para derivar sus análisis o la búsqueda de soluciones por fuera de la ley que ponga en riesgo legal su trabajo.

El cambio en las leyes de protección de datos personales en Estonia en 1996 causó el cierre del RCBP del país porque las nuevas leyes impidieron el uso de la información incluso para fines estadísticos o propósitos científicos³¹. Este es un ejemplo internacional de las consecuencias negativas de la estricta interpretación de la ley que, al tratar de proteger los derechos individuales, afectó los derechos de la sociedad e impidió gozar de evidencia para la planeación de las políticas de salud, además de traer otras grandes consecuencias por demás económicas al no saber dónde se debe invertir el dinero y la imposibilidad de saber si la inversión que se está realizando sirve para el control del cáncer a nivel poblacional.

Alternativas para obtener la información de estadísticas vitales

Una primera alternativa para facilitar el acceso a la información comprendería un trabajo recíproco entre el SISPRO, la Cuenta de Alto Costo y los RCBP. Específicamente, estos sistemas de información nacionales retornarían los microdatos de los pacientes reportados por los RCBP con la información complementaria de las variables de seguimiento de los pacientes, previo un ejercicio de anonimizar los sujetos de las bases de datos y con restricciones sobre el uso exclusivo de la información para el análisis estadístico y el

reporte de información natural de los RCBP. Pseudoanonimizar corresponde a un proceso en el que las variables identificadoras de los sujetos, tradicionalmente el número de documento de identidad del paciente, se reemplaza por un número único que impide la identificación individual de los sujetos en la nueva base de datos; las relaciones entre el documento de identidad y el código asignado solamente es conocido por el centro que realiza la tarea y es guardado bajo protocolos de seguridad³². Sin embargo, este centro podría en caso de ser necesario revertir el proceso, para por ejemplo enlazar los registros de los pacientes a otras fuentes de información cuando sea requerido. Esta solución estaría soportada por la Ley de Protección de Datos dado que ya no existe enlace entre los datos y la identidad de los pacientes, sin embargo, conllevaría una carga de trabajo adicional para los registros nacionales de cáncer puesto que requerirían repetir este proceso en diferentes momentos en respuesta a las necesidades específicas de cada uno de los RCBP, traduciéndose directamente en costos presupuestales para el sistema de salud del país.

Otra solución tentativa para que los RCBP tengan acceso a la información de las estadísticas vitales requeriría la promulgación de normas jurídicas que reconozcan los RCBP como actores del sistema de vigilancia en salud del país. De esta forma, los RCBP bajo la coordinación del INC y en cumplimiento de sus competencias, podrían integrar el reporte de casos de cáncer a los sistemas de información del SISPRO y sus correspondientes variables, cumpliendo con la normativa del reporte obligatorio y obteniendo acceso directo a las demás fuentes oficiales de información nacional. En este proceso sería necesario concertar acuerdos con el Ministerio de Salud y el SISPRO que reconozcan la existencia previa de los RCBP, en especial reconocer que estos requieren de variables diferentes a las establecidas por la malla estándar de los sistemas de información del SISPRO, tales como el uso de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3) y no solamente la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), y el garantizar que los registros puedan cumplir con los estándares que les permitan la comparación con otros RCBP internacionales³. Si bien la implementación de esta solución sería una responsabilidad conjunta del INC, el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Salud y los RCBP, sería importante contar con el apoyo de los servicios oncológicos del país y la comunidad académica para promover esta iniciativa en la agenda política del Ministerio de Salud y Protección Social colombiano.

Para enfrentar las controversias éticas que plantea esta solución, derivadas de compartir datos sensibles sobre salud de las personas, se deberá citar el carácter epidemiológico de la información necesaria para la existencia de los RCBP enunciada como una excepción para el tratamiento de datos sensibles de la ley colombiana¹⁵. Esta solución implicaría también solicitar a los RCBP estrategias para salvaguardar la información sensible de los pacientes; por ejemplo, compromisos explícitos con la confidencialidad y la protección de los datos, al igual que compromisos sobre el uso exclusivo de la información para el desarrollo del ejercicio estadístico y científico de los RCBP, muchas de estas estrategias fueron contempladas en las guías sobre confidencialidad y ética para los RCBP promulgadas por IARC en 1992 y actualizadas en 2005³³.

El revisar la situación de algunos RCBP de alta calidad en el mundo que no cuentan con disponibilidad de datos de mortalidad también puede sugerir soluciones para la situación en Colombia. En los Países Bajos, donde no es posible el acceso a los certificados de defunción de forma identificable por regulaciones de privacidad, los RCBP han implementado soluciones a nivel local enlazando el registro poblacional con la base de datos de registros personales municipales³⁴. Estos

acuerdos permiten actualizar el estado vital de los pacientes del registro y conocer las fechas de defunción, pero no constituyen una solución integral pues si bien hace posible el cálculo de la supervivencia relativa no permite obtener información de personas que mueren por cáncer sin un diagnóstico previo de cáncer, los casos identificados con base exclusivamente en la información de los certificados de defunción “casos DCO”³³. Implementar estas soluciones locales en Colombia requeriría establecer acuerdos con las secretarías de salud municipales, una tarea compleja teniendo en cuenta el número de municipios del país, además de no garantizar actualizar el estado vital de los pacientes del registro si estos mueren en otro municipio.

La búsqueda de soluciones que posibiliten el acceso de los RCBP colombianos a información válida y confiable del seguimiento de los pacientes con cáncer debe ser una prioridad para el país porque redundará en ventajas para los RCBP, pues acceder a los microdatos de las estadísticas vitales permite identificar casos de muertes con causas por cáncer, casos que de otra forma hubiesen escapado al registro produciendo subestimaciones de la incidencia; también tendrá efecto sobre la sociedad al identificar prioridades para la planeación de estrategias y servicios de tamización y atención para los pacientes oncológicos, y sobre la agenda de investigación del cáncer en Colombia al potenciar el estudio de manera más profunda de la supervivencia de los pacientes con cáncer, un tema que actualmente no hace parte de las estadísticas reportadas de manera rutinaria por los RCBP en el país¹⁰⁻¹⁴.

Recomendaciones finales

A diferencia de los estudios clínicos o resultados de los registros hospitalarios, donde los resultados se refieren a grupos particulares de pacientes, los RCBP permiten obtener para el sistema de salud una imagen única y valiosa de las tasas de incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer en todos los sujetos de una población y por esto necesitan ser fortalecidos.

Las consecuencias de la interpretación incorrecta o una aplicación estricta de las leyes de confidencialidad pueden derivar en un uso limitado de los resultados a nivel local; la invalidez de las comparaciones de los resultados, incluyendo las internacionales; o incluso la muerte de los RCBP como se ha descrito en otros países^{29,30,35}. Por ejemplo, la obligatoriedad de contar con el consentimiento informado de los pacientes con cáncer haría que los resultados de incidencia y supervivencia no fueran útiles debido al sesgo de selección principalmente derivado por la baja respuesta de los pacientes a participar, por dificultades en contactarlos, y la exclusión de la información de los muertos. Del mismo modo, pseudoanonimizar los datos ha mostrado a través de simulaciones que no es una solución óptima para el acceso de la información pues a pesar de ser un sistema costoso y altamente complejo no está libre de errores y puede causar pérdidas en la calidad de los datos, especialmente llevando a sobreestimación de las probabilidades de supervivencia²⁵.

Para que los RCBP de Colombia puedan cumplir de forma eficiente su trabajo es necesario permitirles y asegurarles permanentemente el acceso a la información de estadísticas vitales del país con identificadores; no es concebible que el acceso sea dependiente de coyunturas o situaciones especiales. La alternativa más prometedora parece ser la construcción de un marco legal que convierta a los RCBP en actores con derechos y responsabilidades dentro de los sistemas de información del sistema de salud colombiano, algo implícita y parcialmente organizado en algunas resoluciones. Sin embargo, es claro que

la solución más eficiente provendrá de una conciliación de los aspectos jurídicos y los aspectos técnicos, evitando que una nueva norma exista en el papel, pero no se pueda hacer efectiva debido a malas interpretaciones o vacíos en la práctica.

Considerando el marco legal y la existencia de los RCBP, esta solución es viable, siempre y cuando todos los actores estén dispuestos a actuar proactivamente y razonando desde la utilidad y la importancia de los RCBP y no desde las limitaciones prácticas y legales.

Por último, es importante recordar que el deber ser de los RCBP responde a compromisos internacionales adquiridos por el país al suscribir en mayo de 2012 el *Proyecto de marco mundial de vigilancia integral y metas para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles* donde las estadísticas de incidencia por tipo de cáncer obtenidas a través de los RCBP corresponden a uno de los indicadores del marco mundial³⁶.

Conflicto de intereses

Declaramos que no tenemos ningún conflicto de intereses.

Financiación

La presente investigación fue financiada con recursos propios y el tiempo de los profesores de la Pontificia Universidad Javeriana y el Instituto Nacional de Cancerología.

Bibliografía

- Piñeros M, Znaor A, Mery L, Bray F. A global cancer surveillance framework within noncommunicable disease surveillance: making the case for population-based cancer registries. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1):161-9.
- Leal YA, Fernández-Garrote LM, Mohar-Betancourt A, Meneses-García A. The importance of registries in cancer control. *Salud Publica Mex.* 2016;58(2):309-16.
- Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, et al. Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2014.
- White MC, Babcock F, Hayes NS, Mariotto AB, Wong FL, Kohler BA, et al. The history and use of cancer registry data by public health cancer control programs in the United States. *Cancer.* 2017;123(24):4969-76.
- Instituto Nacional de Cancerología ESE. Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015 [Internet]. Primera edición. Bogotá D. C.: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017. 135 p. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Situacion>
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2018 [consultado el 27 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>
- Congreso de la República de Colombia. Ley 1384 de 2010. Ley Sandra Ceballos, por la cual se establecen las acciones para la atención integral del cáncer en Colombia [Internet]. 2010 abr 19. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L1384010.pdf>
- Congreso de la República de Colombia. Ley 1388 de 2010. Por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia

- [Internet]. 2010 may 26. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L1388010.pdf>
9. Presidencia de la República de Colombia. Decreto 5017 de 2009. Por el cual se aprueba la modificación de la estructura del Instituto Nacional de Cancerología - Empresa Social del Estado [Internet]. 2009 dic 28. Disponible en: <http://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=66393>
 10. Bravo L, García L, Collazos P, Carrascal E, Ramírez O, Cortés A, et al. Reliable information for cancer control in Cali, Colombia. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):23-34.
 11. Yépez MC, Jurado DM, Bravo LM, Bravo LE. Trends in cancer incidence, and mortality in Pasto, Colombia. 15 years experience. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):42-54.
 12. Uribe-Pérez C, Serrano-Gómez S, Hormiga-Sánchez C. Cancer incidence and mortality in Bucaramanga, Colombia. 2008-2012. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):73-80.
 13. Arias-Ortiz NE, de Vries E. Health inequities and cancer survival in Manizales, Colombia: a population-based study. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):63-72.
 14. Moranth RV, Navarro-Lechuga E. Cancer incidence and mortality in Barranquilla, Colombia. 2008-2012. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):55-62.
 15. Congreso de la República de Colombia. Ley 1581 de 2012. Por la cual se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales. [Internet]. 2012 oct 18. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L1581012.pdf>
 16. Congreso de la República de Colombia. Ley 715 de 2001. Por la cual se dictan normas orgánicas en materia de recursos y competencias de conformidad con los artículos 151, 288, 356 y 357 (Acto Legislativo 01 de 2001) de la Constitución Política y se dictan otras disposiciones para organizar la prestación de los servicios de educación y salud, entre otros [Internet]. 2001 dic 21. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L0715001.pdf>
 17. Congreso de la República de Colombia. Ley 1122 de 2007. Por la cual se hacen algunas modificaciones en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones [Internet]. 2007 ene 9. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L1122007.pdf>
 18. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 4496 de 2012. Por la cual se organiza el Sistema Nacional de Información en Cáncer y se crea el Observatorio Nacional de Cáncer [Internet]. 2012 dic 28. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Resolucion-4496-de-2012.PDF>
 19. Congreso de la República de Colombia. Ley 1468 de 2015. Por la cual se modifican los artículos 236, 239, 57, 58 del Código Sustantivo del Trabajo y se dictan otras disposiciones [Internet]. 2015 jun 30. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L1468011.pdf>
 20. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe-Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. (Scientific Publication No. 164; vol. Vol. X).
 21. Wiesner C. Public health and epidemiology of cancer in Colombia. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1): 13-5.
 22. Correa P. The Cali Cancer Registry an example for Latin America. *Colomb Med (Cali)*. 2012;43(4):244-5.
 23. Instituto Nacional de Cancerología. Sistema de información de cáncer en Colombia - SICC (Versión 1.0) [Internet]. [consultado el 6 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://www.infocancer.co>
 24. Estève J, Benhamou E, Croasdale M, Raymond L. Relative survival and the estimation of net survival: Elements for further discussion. *Stat Med*. 1990;9(5):529-38.
 25. de Vries E, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, Soerjomataram I, Kiemeneij LA, Coebergh JW. Explanations for worsening cancer survival. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):60-3.
 26. Swaminathan R, Rama R, Shanta V. Lack of active follow-up of cancer patients in Chennai, India: implications for population-based survival estimates. *Bull World Health Organ*. 2008;86(7):509-15.
 27. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 247 de 2014. Por la cual se establece el reporte para el registro de pacientes con cáncer [Internet]. 2014 feb 4. Disponible en: https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/OtraNormativa/R_MSPS_0247_2014.pdf
 28. Congreso de la República de Colombia. Ley 9 de 1979. Por la cual se dictan Medidas Sanitarias [Internet]. 1979 jul 16. Disponible en: https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Juridica/Leyes/L0009_79.pdf
 29. van Veen E-B. Observational health research in Europe: understanding the General Data Protection Regulation and underlying debate. *Eur J Cancer*. 2018;104:70-80.
 30. Andersen MR, Storm HH. Cancer registration, public health and the reform of the European data protection framework: Abandoning or improving European public health research? *Eur J Cancer*. 2015;51(9):1028-38.
 31. Rahu M, McKee M. Epidemiological research labelled as a violation of privacy: the case of Estonia. *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):678-82.
 32. van Stiphout R, Deist TM, Walsh S, van Soest J, Jochems A, Roelofs E, et al. How to Share Data and Promote a Rapid Learning Health Medicine? En: Valentini V, Schmoll HJ, van de Velde CJH, editores. *Multidisciplinary Management of Rectal Cancer: Questions and Answers* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 623-34. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43217-5_74
 33. Storm H, Brewster DH, Coleman MP, Deapen D, Oshima A, Threlfall T, et al. Guidelines for confidentiality and cancer registration. *Br J Cancer*. 2005;92(11):2095-6.
 34. Wauben B, Timmermans K, Ho V, Verhoeven R, Siesling S, Lemmens V, et al. Estimating complete cancer incidence in the absence of death certificate notifications: the Netherlands cancer registry. En: *Proceeding of 40 th annual scientific conference International Association of Cancer Registries*. Arequipa; 2018. p. 58.
 35. Nyrén O, Stenbeck M, Grönberg H. The European Parliament proposal for the new EU General Data Protection Regulation may severely restrict European epidemiological research. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(4):227-30.
 36. Organización Mundial de la Salud. Proyecto de marco mundial de vigilancia integral y metas para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles [Internet]. 2013. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_8-sp.pdf

REPORTE DE CASO

Linfoma MALT de localización colónica: a propósito de un caso y revisión de la literatura

Colonic MALT Lymphoma. Case report and literature review

Irene Vilela, Moisés Hernández-Barroso, Ana Soto-Sánchez, Guillermo Hernández, Nélida Díaz-Jiménez, José Gregorio Díaz-Mejías, Luisa Elena Gamba-Michel, Manuel Barrera-Gómez

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Islas Canarias, España

*Autor para correspondencia: Irene Ferrer Vilela Correo electrónico: irevilela@gmail.com

Recibido el 01 de febrero de 2018; aceptado el 12 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 29 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Linfoma;
Linfoma no Hodking;
MALT;
Colon;
Helicobacter pylori

Resumen

El linfoma MALT es una forma poco frecuente de linfoma no Hodking de células B de bajo grado, que se desarrolla a expensas del tejido linfoide de las membranas mucosas. La localización más frecuente a nivel gastrointestinal es el estómago relacionando con la infección por *Helicobacter pylori*. El linfoma MALT colónico es una entidad extremadamente rara y cuya incidencia no supera el 5% de los casos en países asiáticos, con series porcentualmente menores al 2,5%, siendo la ubicación de este tipo de linfoma la más inusual de todo el tracto digestivo en comparación con otras neoplasias malignas que afectan al colon. Los autores exponen el caso infrecuente de presentación de linfoma tipo MALT de localización colónica en un paciente varón de 51 años, describiendo la clínica, los resultados de pruebas complementarias y el tratamiento recibido por el paciente.

Abstract

MALT lymphoma is a rare form of low-grade non-Hodking B-cell lymphoma, which develops at the expense of lymphoid tissue of the mucous membranes. The most frequent location at the gastrointestinal level is the stomach related to the infection

by *Helicobacter pylori*. Colonic MALT lymphoma is an extremely rare entity and the incidence of which does not exceed 5% of cases in Asian countries, with a series of less than 2.5%, with the location of this type of lymphoma being the most unusual of the entire digestive tract compared to other malignant neoplasms that affect the colon. The authors present the infrequent case of presentation of MALT-type lymphoma of colonic location in a 51-year-old male patient, describing the clinic, the results of complementary tests and the treatment received by the patient.

Introducción

El linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) es una forma poco frecuente de linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado, la cual se desarrolla a expensas del tejido linfoide de las membranas mucosas. La localización más frecuente a nivel gastrointestinal es el estómago, donde se ha demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* contribuye al desarrollo de una gastritis con abundantes folículos linfoides, y cuya malignización favorece la posterior aparición del linfoma. Sin embargo, el linfoma MALT colónico es una entidad extremadamente rara, cuya incidencia no supera el 5% de todas las neoplasias malignas de colon en países asiáticos¹, con series porcentualmente menores al 2,5%²⁻⁴. Los factores etiológicos y tratamiento en el MALT colónico no están del todo establecidos en la actualidad⁵.

Reporte del caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 51 años sin antecedentes personales de interés, con clínica de masa indolora de 9 x 8 cm que ocupaba el flanco y fosa ilíaca derecha de 6 meses de evolución, sin otra sintomatología concomitante y analíticamente destacaba LDH de 224 y Beta-2 microglobulina de 2,39. Se hizo con un estudio de extensión con un escáner que describe la aparición de una masa en tejido graso peritoneal, que engloba asas intestinales, de 13 x 7 x 12 cm. Se realizó una colonoscopia objetivando a nivel del ángulo esplénico y colon transverso una mucosa engrosada, con aspecto infiltrativo, de la cual se tomaron biopsias que confirmaron el hallazgo de linfoma no Hodgkin B, de bajo grado, compatible con linfoma marginal tipo MALT (CD 20 +, CD3 -, CD 5 -, bcl-2 +, CD23 -, bcl 6 -, ciclina D1 -, Ki 67 bajo). Se completó el estudio con una biopsia de médula ósea con la presencia de infiltración linfomatosa.

Se decidió iniciar el tratamiento quimioterápico con 6 ciclos de R-CVP, presentando buena tolerancia inicial; no obstante, en el PET-TC de control, a pesar de existir ausencia de captación del trazador en la masa abdominal primaria, se objetiva actividad metabólica alta (SUV= 4,7) en masa retroperitoneal, localizada en hipocóndrio derecho englobando el colon transverso (figs. 1 y 2). Se repite la colonoscopia donde se objetiva una mucosa irregular y mamelonada situada a 45-

50 cm del margen anal, tomándose biopsias que confirman el diagnóstico de linfoma tipo MALT. Se solicitó un nuevo escáner que describe la presencia de una masa peritoneal, que engloba colon ascendente de 10 x 6,5 x 11 cm (fig. 3).

Ante el diagnóstico de linfoma MALT colon ascendente y transverso recidivado se decidió realizar una intervención quirúrgica, como hallazgos intraoperatorios se objetivó una tumoración cerebroide en colon transverso distal y ángulo hepático de unos 15 cm de diámetro mayor, con presencia de adenopatías macroscópicas en epiplón mayor, raíz de la arteria cólica media y en vasos esplenocólicos, por lo que se realizó una colectomía subtotal con linfadenectomía de la arteria mesentérica inferior, vasos esplenocólicos y omentectomía.

La evolución durante el posoperatorio fue satisfactoria. La anatomía patológica posquirúrgica confirmó el diagnóstico de linfoma MALT con afectación de adenopatías paratumorales (22) de hasta 2,5 cm. Adenopatías paracecales y márgenes libres (CD20+; bcl2; Ki67= 10%). Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento por el Servicio de Oncología Médica tras tratamiento con rituximab de mantenimiento durante 12 ciclos, con actual progresión de su enfermedad de base.

Discusión

El linfoma MALT colónico es un tipo de linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado muy poco frecuente con una incidencia que no supera el 5% de los casos, que cursa clínicamente de forma heterogénea desde pacientes paucisintomáticos hasta clínica de sangrado intestinal o perforación. Desde el punto de vista etiopatogénico, al contrario que el linfoma MALT gástrico, no se ha demostrado al 100% una relación directa con la infección por *Helicobacter pylori* como agente indispensable en su desarrollo^{6,7}, por lo que su manejo terapéutico difiere completamente. Actualmente encontramos ciertas discrepancias al respecto, dado que según un estudio prospectivo de Grünberger *et al.*⁸ la terapia erradicadora con antibióticos no fue efectiva en pacientes infectados con *H. pylori* que padecían linfoma tipo MALT extragástrico, contrario a lo expuesto por un estudio realizado por Nakase *et al.*⁹ que ratifica la regresión en tres pacientes con MALT rectal en los que se inició antibioterapia erradicadora a pesar de que las muestras iniciales de *H. pylori* fueron negativas en diferentes pruebas diagnósticas, incluyendo el test de ureasa en aliento.

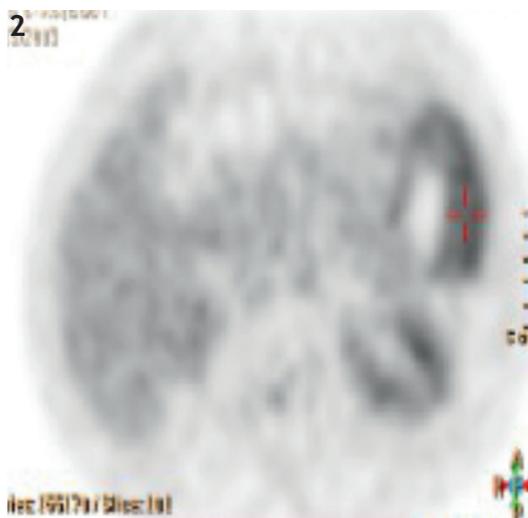


Figura 1 y 2. PET-TAC: actividad metabólica alta en masa retroperitoneal e HCD englobando el colon transverso.

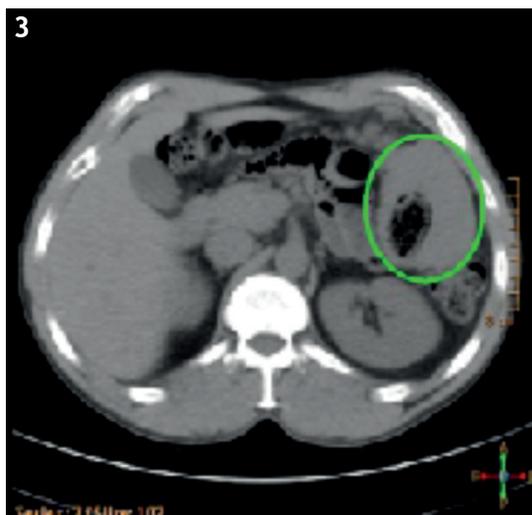


Figura 3. TAC: masa peritoneal, que engloba colon ascendente de 10 x 6,5 x 11 cm.

No obstante, se han reportado casos de regresión de linfoma MALT de localización extragástrica, que involucra a otros órganos como las glándulas salivales, duodeno e intestino delgado¹⁰⁻¹². Cabe señalar que Matsumoto et al.¹³ reportan un caso de regresión de linfoma MALT de localización colorrectal tras la instauración de tratamiento erradicador de *H. pylori*, confirmado por rectoscopia a las 7ª y 12ª semanas después de finalizar su tratamiento, lo cual nos plantea una posible relación en su patogenia a pesar de las divergencias existentes. Además, recientemente Singh K et al.¹⁴ han notificado la asociación del *H. pylori* con otras bacterias del tracto digestivo, concretamente la presencia de *Strongyloides stercoralis* consiguiendo la regresión en un caso de linfoma MALT sincrónico de localización gástrica y colónica, tras la instauración de tratamiento erradicador de ambos microorganismos.

Por lo tanto, si además tenemos en cuenta la baja tasa de incidencia de este tipo de neoplasia así como un escaso número de casos descritos en la literatura, a diferencia del linfoma MALT de localización gástrica cuyo pilar de tratamiento se centra en la terapia con antibióticos dirigida contra la infección del *H. pylori*^{15,16,17}, nos encontramos ante una falta de estandarización en lo que respecta a su manejo terapéutico cuando este se ubica en el colon^{18,19}. En nuestro caso clínico no encontramos relación con la infección por *Helicobacter pylori*, por lo que no planteamos terapia erradicadora.

En la actualidad la combinación de quimioterapia y cirugía, incluyendo la resección endoscópica, constituyen la primera línea de abordaje terapéutico, incluidos como regímenes quimioterápicos la mitoxantrona, clorambucil y prednisona; sin embargo, nuevos agentes farmacológicos como el rituximab permitirán en un futuro próximo el uso de monoterapia en pacientes determinados²⁰. No obstante, el seguimiento con colonoscopia u otras pruebas de imagen asociadas de forma seriada sigue siendo necesario para el control de la respuesta al tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al equipo de cirugía colorrectal del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.

Bibliografía

- Hasegawa N, Kato K, Yamada K, Morita K, Kuroiwa M, Ito H, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) of the sigmoid colon. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(6):802-4.
- Gezen C, Kement M, Oncel M, Tuncay E, Sahlepci T, Alkan S. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the colon: a case report. *Cases J.* 2009;2:9316.
- María Guzmán, Milagros Quispe, Guillermo Quiroga, Doris Abanto, Jorge Mas. Linfoma primario de Colon descendente Comunicación de un caso. *Rev Gastroenterol Perú.* 2005; 25:210-5.
- Chen PH, Lin YM, Yen HH. Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the colon. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(8):e74-5.
- Hafsa Abbas, Masooma Niazi, and Jasbir Makker. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma of the Colon: A Case Report and a Literature Review. *Am J Case Rep.* 2017;18:491-7.
- Greiner A, Marx A, Heesemann J, Leebmann J, Schmausser B, Muller-Hermelink HK. Idiotype identity in a MALT-type lymphoma and B-cells in Helicobacter-pyloric associated chronic gastritis. *Lab Invest.* 1994;70:572-8.
- Amouri A, Chtourou L, Mnif L, Mdhaftar M, Abid M, Ayedi L, et al: [MALT lymphoma of the rectum: a case report treated by radiotherapy]. *Cancer Radiother.* 2009;13(1):61-4.
- Grünberger B, Wöhrer S, Streubel B, Formanek M, Petkov V, Poespock A, et al. Antibiotic treatment is not effective in patients infected with Helicobacter pylori suffering from extragastric MALT lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(9):1370-5.
- Nakase H, Okazaki K, Ohana M, Ikeda K, Uchida K, Uose S, et al. The possible involvement of microorganisms other than Helicobacter pylori in the development of rectal MALT lymphoma in H. pylori-negative patients. *Endoscopy.* 2002;34(4):343-6.
- Alkan S, Karcher DS, Newman MA, Cohen P. Regression of salivary gland MALT lymphoma after treatment for Helicobacter pylori. *Lancet.* 1996;348(9022):268-9.
- Nagashima R, Takeda H, Maeda K, Ohno S, Takahashi T. Regression of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. *Gastroenterology.* 1996;111(6):1674-8.
- Fischbach W, Tacke W, Greiner A, Konrad H, Hermelink M. Regression of immunoproliferative small intestinal disease after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet.* 1997;349:31-2.
- Matsumoto T, Iida M, Shimizu M. Regression of mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of rectum after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet.* 1997;350:115-6.
- Singh K, Gandhi S, Doratotaj B. Synchronous MALT lymphoma of the colon and stomach and regression after eradication of Strongyloides stercoralis and Helicobacter pylori. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. pii: bcr-2018-224795.
- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet.* 1993;342:575-7.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG.

- Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991;338(8776):1175-6.
17. Wündisch T, Thiede C, Morgner A, Dempfle A, Günther A, Liu H, et al. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8018-24.
 18. Raderer M, Jäger G, Brugger S, Püspök A, Fiebigler W, Drach J, et al. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology*. 2003;65(4):306-10.
 19. Ahlawat S, Kanber Y, Charabaty-Pishvaian A et al: Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma occurring in the rectum: A case report and review of the literature. *South Med J*. 2006;99(12):1378-84.
 20. Matsumoto T, Shimizu M, Iida M, Amano K, Nakamura S, Fujishima M. Primary low-grade, B-cell, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the colorectum: Clinical and colonoscopic features in six cases. *Gastrointest Endosc*. 1998;48(5):501-8.

REPORTE DE CASO

Neumonitis por docetaxel, discusión de un caso

Juan Ramírez^a, Sergio Mejía^b, Alicia Quiroga^{c*}

^a Grupo de Medicina Interna, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

^b Medicina Interna, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Grupo de Oncología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

*Autor para correspondencia: Alicia Quiroga Correo electrónico: aliciaqx@yahoo.com, aquiroga@hptu.org.co

Recibido el 01 de febrero de 2018; aceptado el 12 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 28 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia de consolidación;
Enfermedades pulmonares intersticiales;
Neoplasias de la próstata

KEYWORDS

Consolidation Chemotherapy;
Interstitial Lung Diseases;
Prostate Neoplasms

Resumen

La neumonitis intersticial por docetaxel es un evento infrecuente, pero con alto potencial de mortalidad y puede ser potencialmente reversible con el uso de esteroides sistémicos; se considera importante en el diagnóstico diferencial del paciente bajo quimioterapia con síntomas respiratorios. A continuación, se presenta un caso de neumonitis fatal por docetaxel en un paciente con carcinoma de próstata avanzado. Paciente de 80 años de edad con historia de cáncer de próstata de 15 años de evolución, en progresión ósea y ganglionar, y que inició manejo con docetaxel. Después de la aplicación del tercer ciclo presenta disnea de esfuerzos, fiebre, tos seca y deterioro general. Se realizó diagnóstico de neumonitis por docetaxel y se descartaron otras entidades. La neumonitis intersticial por docetaxel es una entidad rara. Los pilares del tratamiento son la suspensión del medicamento, el soporte ventilatorio y el uso de glucocorticoides sistémicos.

Abstract

Interstitial pneumonitis due to docetaxel is an infrequent event but with a high mortality potential; it can be potentially reversible with the use of systemic steroids and is considered important in the differential diagnosis of the patient undergoing chemotherapy with respiratory symptoms. We present a case of fatal pneumonitis due to docetaxel in a patient with advanced prostate carcinoma. An 80-year-old patient with a history of prostate cancer of 15 years of evolution, with disease progression in bones and lymph nodes, in whom treatment with Docetaxel was started, after the application of the third cycle, he presented with dyspnea on exertion, fever, dry cough and general deterioration. A diagnosis of pneumonitis due to docetaxel was made, discarding other entities. Interstitial pneumonitis due to docetaxel is a rare entity. The pillars of the treatment are the suspension of the medication, the ventilatory support and the use of systemic glucocorticoids.

Introducción

Los taxanos hacen parte de las estrategias de tratamiento de neoplasias como cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de próstata y cáncer de ovario. La neumonitis intersticial por docetaxel es un evento infrecuente, pero con alto potencial de mortalidad.

En vista de ello y de que puede ser potencialmente reversible con el uso de esteroides sistémicos se considera importante en el diagnóstico diferencial del paciente bajo quimioterapia con síntomas respiratorios. La mayoría de los reportes se han descrito en neoplasias pulmonares. A continuación, se presenta un caso de neumonitis fatal por docetaxel en un paciente con carcinoma de próstata avanzado.

Caso clínico

Paciente de 80 años de edad con historia de cáncer de próstata de 15 años de evolución. Desconocemos el estadio al momento del diagnóstico y en ese entonces se le practicó orquidectomía y prostatectomía. Ingresó en febrero de 2013 al servicio de Oncología del Hospital Pablo Tobón Uribe por recaída vesical con obstrucción ureteral sin evidencia de enfermedad a distancia y por lo cual recibió radioterapia paliativa. En octubre de 2014 se documentó progresión sistémica por compromiso ganglionar pélvico y retroperitoneal considerándose por su buen estado funcional tributario de manejo con quimioterapia sistémica paliativa con docetaxel. Diez días después de la aplicación del tercer ciclo presenta disnea de esfuerzos que progresó hasta el reposo y tres días antes de la hospitalización presentó fiebre objetiva de 39 grados, deterioro del estado general y accesos de tos seca que lo obligaron a consultar por Urgencias. Ante la posibilidad de proceso infeccioso piógeno se inició cubrimiento antibiótico empírico con meropenem, linezolid y claritromicina y se realiza tomografía de tórax que muestra opacidades bilaterales difusas en vidrio esmerilado, comprometiendo principalmente las porciones dependientes bibasales, áreas centrales y subpleurales, con zonas de confluencia en lóbulo inferior derecho (figs. 1 a 3). Con estos hallazgos se piensa en la posibilidad de neumocistosis por lo que se añaden trimetoprim-sulfametoxazol y 40 mg/día de prednisolona. A pesar de lo anterior, el paciente presentó un rápido deterioro respiratorio y se le traslada a la Unidad de Cuidado Crítico y allí requiere intubación orotraqueal y soporte vasopresor con norepinefrina. Dentro de los estudios de extensión, la ecocardiografía muestra función biventricular normal y la fibrobroncoscopia no mostró hallazgos endoscópicos. Los hemocultivos de aerobios, así como la tinción de Wright, los cultivos para aerobios, micobacterias y hongos en lavado broncoalveolar fueron negativos. El panel viral para influenza, las serologías para legionella, clamidia y mycoplasma también fueron negativas. El paciente desarrolla falla orgánica múltiple, falleciendo luego de que la familia firmara el disentimiento para terapia de reemplazo renal.

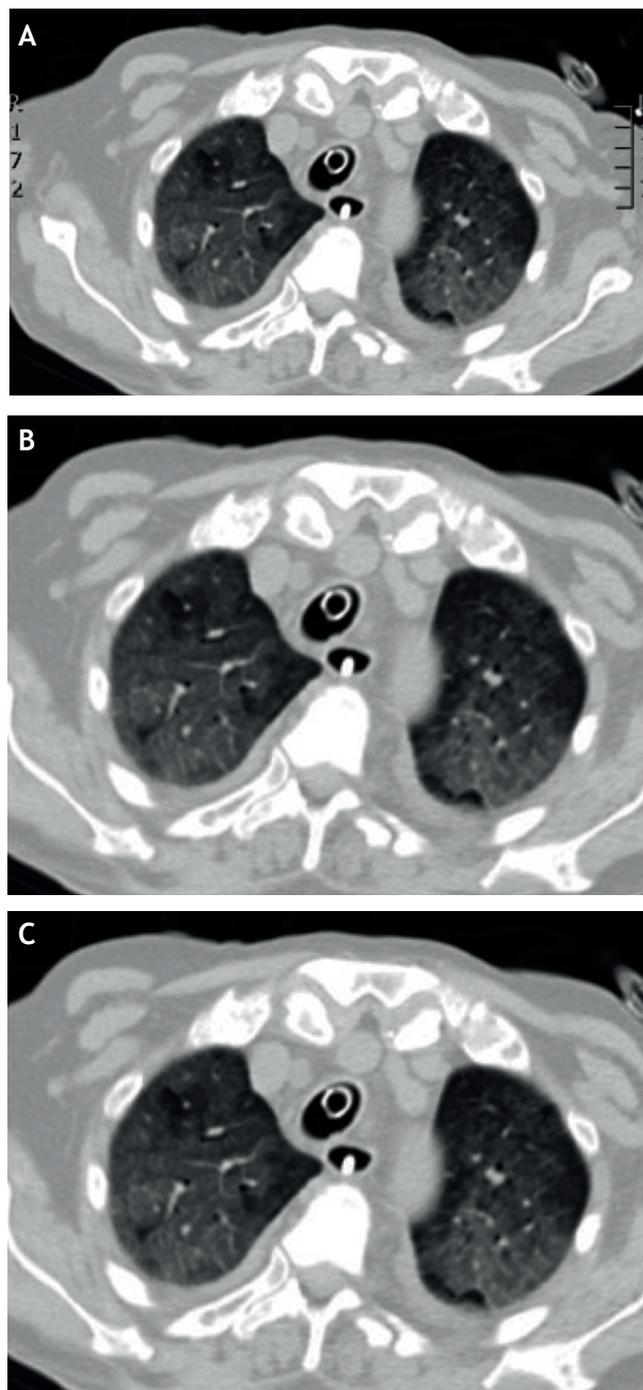
Discusión

El docetaxel es un derivado semisintético del tejo común, *Taxus baccata*, que estabiliza los microtúbulos impidiendo su despolimerización mediante el bloqueo de la división de las células en metafase. Adicionalmente promueve la fosforilación de bcl-2, lo que sensibiliza las células malignas al estímulo apoptótico¹. Sus efectos adversos incluyen: reacciones infusionales agudas, mielosupresión, mucositis, fatiga, neuropatía periférica, retención de líquidos con edemas periféricos y serositis por fuga capilar².

La neumonitis intersticial por docetaxel es una entidad rara. En una revisión de la literatura de 2012, Ochoa et al. reseñan 48 casos descritos a la fecha, la mayoría en el escenario de cáncer de mama y cáncer de pulmón³. En una serie japonesa de 392 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas se encontraron 18 episodios de neumonitis para una incidencia global de 4,6%⁴. A pesar de su baja frecuencia esta complicación tiene un alto riesgo de muerte por lo que bien vale la pena conocerla; el 35% de los casos necesitan ventilación mecánica y la mortalidad general es de 42%, pero asciende al 82% en los pacientes que requieren intubación orotraqueal⁵.

El cuadro clínico es agudo con la presencia de fiebre, tos y disnea; la mayoría de las veces estos síntomas corresponden a una infección con síntomas que empeoran a pesar del cubrimiento antibiótico empírico y que pueden progresar hasta el desarrollo

de falla ventilatoria. Usualmente el cortejo sintomático aparece al cabo de dos a cuatro ciclos de quimioterapia, y de manera regular 8 a 14 días después de la última dosis⁶. Los cambios radiológicos más frecuentes son las opacidades bilaterales y difusas en vidrio esmerilado⁴. El lavado broncoalveolar muestra alveolitis linfocítica, incremento en la celularidad, con aumento en la proporción de neutrófilos y eosinófilos, así como disminución en la relación CD4/CD8. La biopsia transbronquial es consistente con neumonitis por hipersensibilidad mostrando infiltrados linfocitarios, granulomas pobremente formados,



Figuras 1. A, B y C. Opacidades bilaterales difusas en vidrio esmerilado que comprometen principalmente las porciones dependientes bibasales, áreas centrales y subpleurales con zonas de confluencia en lóbulo inferior derecho.

neumocitos reactivos de morfología atípica y eosinófilos ocasionales y también se puede acompañar de daño alveolar difuso^{1,7}. El papel central de la broncoscopia es descartar causas alternas que expliquen los síntomas pues el diagnóstico es de exclusión. En su serie retrospectiva, Tamiya et al. clasificó como neumonitis por docetaxel los casos que cumplían los siguientes criterios:

1. Presencia de síntomas clínicos que incluyen fiebre, tos y disnea.
2. Nuevas opacidades radiológicas lineares, reticulares o vidrio esmerilado difuso.
3. Ausencia de falla cardíaca, infección o progresión pulmonar de la neoplasia⁴.

Se anota que la mayoría de los reportes publicados a la fecha carecen de confirmación histológica de alveolitis linfocítica.

En el caso presentado, si bien la disnea se presentó en forma subaguda, la presencia de tos y fiebre aparecieron 48 horas antes del ingreso con un deterioro rápido del estado general que conllevó a la necesidad de intubación orotraqueal. El diagnóstico se configuró en forma retrospectiva dada la relación temporal con los ciclos de quimioterapia, ante el compromiso difuso en vidrio esmerilado y tras descartar exhaustivamente causas infecciosas por medio de la broncoscopia; todo lo anterior soportado con una ecocardiografía normal.

Se piensa que el mecanismo fisiopatológico responsable de la neumonitis es una proliferación de linfocitos T citotóxicos inducida por docetaxel que se dirigen contra un antígeno pulmonar específico expresado por el tumor. Adicionalmente, se evidencia que el medicamento puede causar daño pulmonar directo a través de especies reactivas de oxígeno. Otros autores han señalado como relevantes ciertas variaciones farmacogenéticas individuales y errores en la dosificación del fármaco^{8,9}.

Como factores de riesgo para la aparición de neumonitis se señalan la administración concomitante de gemcitabina o radioterapia¹⁰ y esquemas de administración semanal versus cada 3 semanas. A diferencia del paclitaxel, una mayor dosis total acumulada puede estar involucrada en la toxicidad; la incidencia fue de 2,2% vs. 0,7% a dosis de 100 mg/m² y 60 mg/m² de docetaxel, respectivamente¹¹. Los pacientes tratados por cáncer de pulmón tienen más probabilidades de toxicidad pulmonar con respecto a los de cáncer de mama (4 vs. 0,8%)¹². La presencia de cambios enfisematosos antes del inicio del tratamiento brinda un OR (odds ratio) de 4,95 (IC 95% 1,46-16,83) para la aparición de toxicidad pulmonar, mientras que la de infiltrados intersticiales parenquimatosos confiere un OR de 17,68 (IC95% 5,43-57,56)⁴.

Los pilares del tratamiento son la suspensión del medicamento, el soporte ventilatorio y el uso de glucocorticoides sistémicos a dosis equivalentes a 1 mg/kg de prednisolona por dos a tres semanas con titulación gradual. Si bien la mortalidad por esta condición es elevada, puede ser potencialmente reversible por lo que los pacientes deben ser trasladados a la Unidad de Cuidado Crítico y aplicar el soporte instaurado.

Conflicto de intereses

Alicia Quiroga recibió honorarios de Takeda, Novartis y Bristol-Mayes-Squibb. Los demás autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Min BD, Kang HW, Kim WT, Kim YJ, Yun SJ, Lee YC, et al. Docetaxel-induced fatal interstitial pneumonitis in a patient with castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol*. 2012;53(5):371-4.
2. Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2014;6:253-9.
3. Ochoa R, Bejarano P, Gluck S, Montero AJ. Pneumonitis and pulmonary fibrosis in a patient receiving adjuvant docetaxel and cyclophosphamide for stage 3 breast cancer: a case report and literature review. *J Med Case Rep*. 2012;6:413.
4. Tamiya A, Naito T, Miura S, Morii S, Tsuya A, Nakamura Y, et al. Interstitial lung disease associated with docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(3):1103-6.
5. Storass E, Holmaas G, Gravdal K, Borretzen A, Eikesdal HP. Lethal pneumonitis after docetaxel chemotherapy: case report and review of the literature. *Acta Oncologica*. 2013;52:1034-54.
6. Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer*. 2002;94:847-53.
7. Wang GS, Yan KY, Perng RP. Life-threatening hypersensitivity pneumonitis induced by docetaxel (taxotere). *Br J Cancer*. 2001;85(9):1247-50.
8. Kuip E, Muller E. Fatal pneumonitis after treatment with docetaxel and trastuzumab. *Neth J Med*. 2009;67(6):237-9.
9. Alsamara S, Charpidou AG, Matthay RA, Confeld D, Syrigos KN, Saif MW, et al. Pneumonitis related to docetaxel: case report and review of the literature. *In vivo*. 2009;23(4):635-8.
10. Taj A. Docetaxel-induced hypersensitivity pneumonitis mimicking lymphangitic carcinomatosis in a patient with metastatic adenocarcinoma of the lung. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2013;6(3-4):117-9.
11. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, Jakobsen E, Voznyi E, Robinson BA, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(31):4963-70.
12. Binder D, Hübner RH, Temmesfeld-Wollbrück B, Schlattmann P. Pulmonary toxicity among cancer patients treated with a combination of docetaxel and gemcitabine: a meta-analysis of clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(6):1575-83.

NOTA TÉCNICA

Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) with rapid on-site evaluation (ROSE) for the molecular classification of progressive breast cancer

Utilidad de la aspiración transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial con evaluación rápida in situ para la clasificación de cáncer de mama progresivo

Liliana Fernández-Trujillo^{a,b}, Carl Sebastián Leib^c, Marisol Aguirre-Rojas^{b,d}, Luz Fernanda Sua^{b,d}

^a Department of Internal Medicine, Pulmonology Service, Interventional Pulmonology, Fundación Valle del Lili University Hospital, Cali, Colombia

^b Faculty of Health Science, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c Clinical Research Center, Fundación Valle del Lili University Hospital, Cali, Colombia

^d Department of Pathology and Laboratory Medicine, Fundación Valle del Lili University Hospital, Cali, Colombia

*Correspondence author: Liliana Fernández-Trujillo e-mail: lilianafernandeztrujillo@gmail.com ; liliana.fernandez@fvl.org.co

Recibido el 25 de julio de 2018; aceptado el 26 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 28 de junio de 2019

PALABRAS CLAVE

Aspiración transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial (EBUS-TBNA);
Cáncer de mama;
Evaluación rápida in situ/en sala (ROSE)

KEYWORDS

Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA);
Breast cancer;
Rapid on-site evaluation (ROSE)

Resumen Evidencia de la aspiración transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial en malignidad extratorácica es limitada pero emergente. Esta técnica desempeña un papel vital en el diagnóstico de lesiones mediastinales, estadificación y reestadificación del cáncer pulmonar. Se describe su utilidad para la evaluación y la clasificación molecular del cáncer de mama en progresión de siete pacientes. Se puncionaron las estaciones (ganglionares) 7, 11L y 11R. Se desarrollaron bloques celulares, inmunohistoquímica y análisis digital en el 100% de los casos para clasificación molecular.

Este procedimiento requiere una evaluación multidisciplinaria, análisis de imágenes y la evaluación del estado general de la paciente, lo mismo que los riesgos y los beneficios. Adicionalmente, es esencial el trabajo conjunto con un grupo de patología que realice la evaluación rápida en sala (ROSE), para así asegurar la calidad de las muestras y la caracterización molecular.

Abstract Evidence of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in extrathoracic malignancy is limited but emergent. The technique plays a vital role in the diagnosis of mediastinal lesions, staging, and restaging of lung cancer. Its usefulness for the evaluation and molecular classification of progressive breast cancer is described in 7 patients. Stations 7, 11L, and 11R were punctured. Cellblocks, immunohistochemistry and digital analysis were developed in 100% of the cases for molecular classification. This procedure requires multidisciplinary evaluation, image analysis, and evaluation of the general condition of the patient, as well as the risks and benefits. Additionally, it is essential teamwork with a pathology group that performs the rapid on-site evaluation (ROSE), in order to ensure the quality of the samples and molecular characterization.

Introduction

Mediastinal lymphadenopathies are a diagnostic challenge. In breast cancer, metastases can be found in lymph nodes of the mediastinum during the progression phase. These lymph nodes must be sampled to reach a diagnostic conclusion¹. In the United States, most patients do not present metastases at the time of diagnosis, but 30% of patients who initially had a limited disease and initiate treatment may have distal metastases in the bones, lung, liver, and lymph nodes².

Patients with breast cancer undergo alterations in the expression of estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), and in the amplification of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) during tumor progression, possibly influenced by adjuvant therapies, which significantly impacts on the survival. Therefore, the molecular re-characterization in relapse improves the patient's management and survival³.

There are several techniques available for sampling lymph nodes, such as conventional transbronchial needle aspiration (c-TBNA), computed tomography-guided transthoracic needle aspiration (CT-guided TNAB), ENB (Electromagnetic Navigation Bronchoscopy), transesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA), and mediastinoscopy¹⁻⁵. These techniques have certain disadvantages, such as the low possibility of obtaining a sample in lesions smaller than 2 cm with blind puncture, problems with gaining access to central mediastinal locations by a percutaneous approach, the non-availability of techniques like ENB in our environment, the limited access to certain lymph stations by EUS-FNA and mediastinoscopy; in addition, some complications such as pneumothorax, bleeding, air embolization, dysphonia, among others, may occur⁵.

Endobronchial ultrasound-guided TBNA (EBUS-TBNA) is the most recent advance in the field of pulmonary medicine. EBUS-TBNA has revolutionized the scene for the pathologist and the interventional pulmonologist. It is the most common method used

today for the sampling of mediastinal lymph nodes in patients in which oncological pathology is suspected. It has replaced the mediastinoscopy as the first option for the evaluation of lung cancer, in both early and advanced stages, as it can provide the pathological diagnosis, mediastinal staging and the necessary tissue for molecular analysis⁶. Although its diagnostic accuracy is high (96-98%) in malignancies, it is generally not as good for benign conditions (55-67%)⁷.

The technique is performed in real-time under direct visualization of the needle, using simultaneous ultrasound and optical images⁴. Doppler mode is used to visualize the vascular structures and achieve a precise localization of the lymph node stations. This technique uses a needle of 19G to 22G caliber and allows material acquisition for cytology and cellblock construction. ROSE evaluation is carried out at the site of cytological aspiration, which improves diagnostic performance and helps with clinical decision making⁸. The detection rate of mediastinal lymphadenopathies by EBUS-TBNA, based on the systematic review by Deng et al⁵, is 86.06+/-9.7%, the diagnostic sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value y negative predictive value for the staging of lung cancer is 85.48+/-12.89%, 99.09+/-3.15%, 92.88+/-4.99%, 98.70+/-3.03%, 83.03+/-15.45%, respectively. The most common complications are hemorrhage (0.61%), pneumothorax (0.37%) and infection (0.30%), with a very low mortality of 0.04%. EBUS-TBNA is currently considered a safe procedure to be performed in both outpatients and hospitalized patients⁹.

In patients with a previous malignancy diagnosis, with or without treatment, a new enlarged mediastinal lymph node can indicate a relapse, a second malignancy, or a granulomatous condition. The EBUS-TBNA has become an efficient and minimally invasive alternative for the evaluation of these patients^{10,11}. This technical note discusses its usefulness for the diagnosis and molecular classification of progressive breast cancer¹².

Table 1. Molecular classification of breast cancer; it was performed a digital analysis with FDA approved software

Age	RE	RP	HER2 Score	Ki-67	Molecular Subtype
53	Negative	Negative	Negative (0)	30%	Triple negative
56	60%	0%	Negative (1+)	18%	Luminal B, HER2 negative
42	Negative	Negative	Negative (0)	35%	Triple negative
75	90%	75%	Negative (0)	10%	Luminal A
55	Negative	Negative	Positive (3+)	45%	HER2 enriched
57	30%	20%	Positive (3+)	35%	Luminal B, HER2 positive
68	60%	Negative	Equivocal(2+) FISH: ratio 0.9 Not amplified	28%	Luminal B, HER2 negative

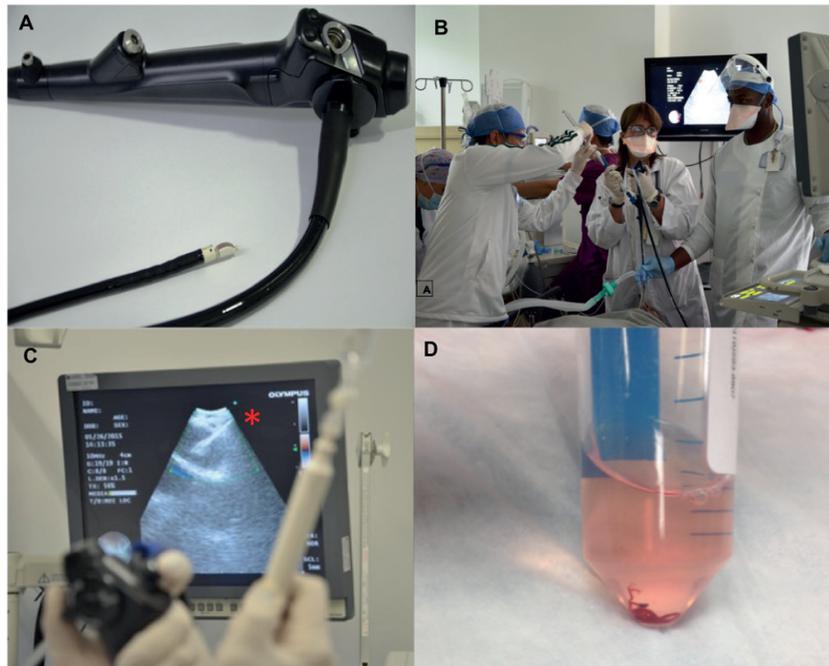


Figure 1. A. Endobronchial ultrasound equipment. B. Introduction of the needle inside the instrument. C. Real-time puncture, where the needle is visualized inside the lesion*. D. Material recovered during puncture.

EBUS-TBNA and ROSE

Linear EBUS is a device that has a larger diameter than conventional bronchoscopes, approximately 7 mm. It is introduced through the mouth, under deep sedation or general anesthesia, using a laryngeal mask, orotracheal tube or trans-oral laryngoscopy. It has a 2 mm test channel, through which a 19G or a 22G needle is advanced. Its field of vision is oblique, between 35° to 45°, so usually, before the procedure,

a diagnostic bronchoscopy has been performed, in order to evaluate in detail, the airway. It has a specially designed convex transducer incorporated at the tip, which emits an ultrasound beam parallel to the major axis of the endoscope, from 50° to 90°, with frequencies between 5 and 12 MHz. With the high frequencies, the shallow layers are very well evaluated. It is ideal for detecting mediastinal lesions. EBUS is equipped with color and pulsed Doppler to detect blood flow. It has a processor that gives the image of video bronchoscopy and at

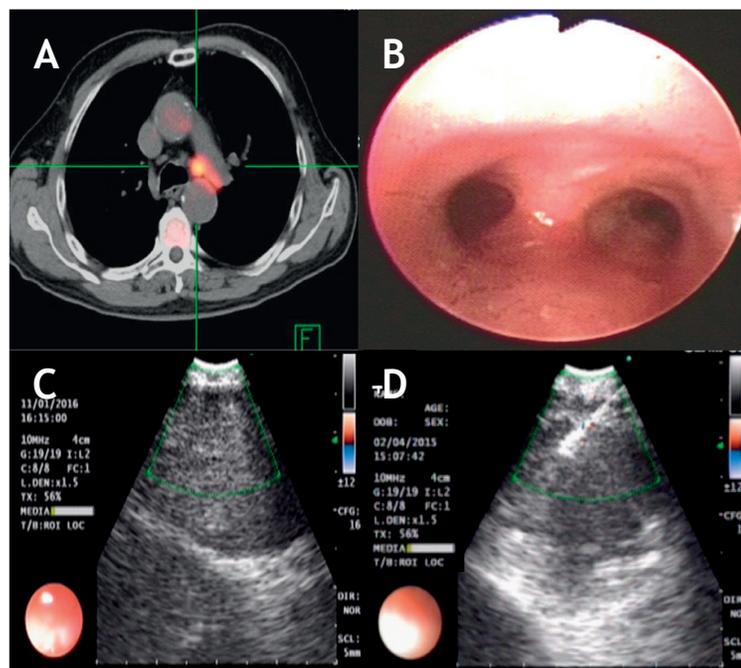


Figure 2. A. PET-CT with a hypermetabolic mediastinal lesion. B. Endoscopic appearance without endobronchial lesions. C. Lesion identified by ultrasound. D. Needle puncture in real time for sampling.

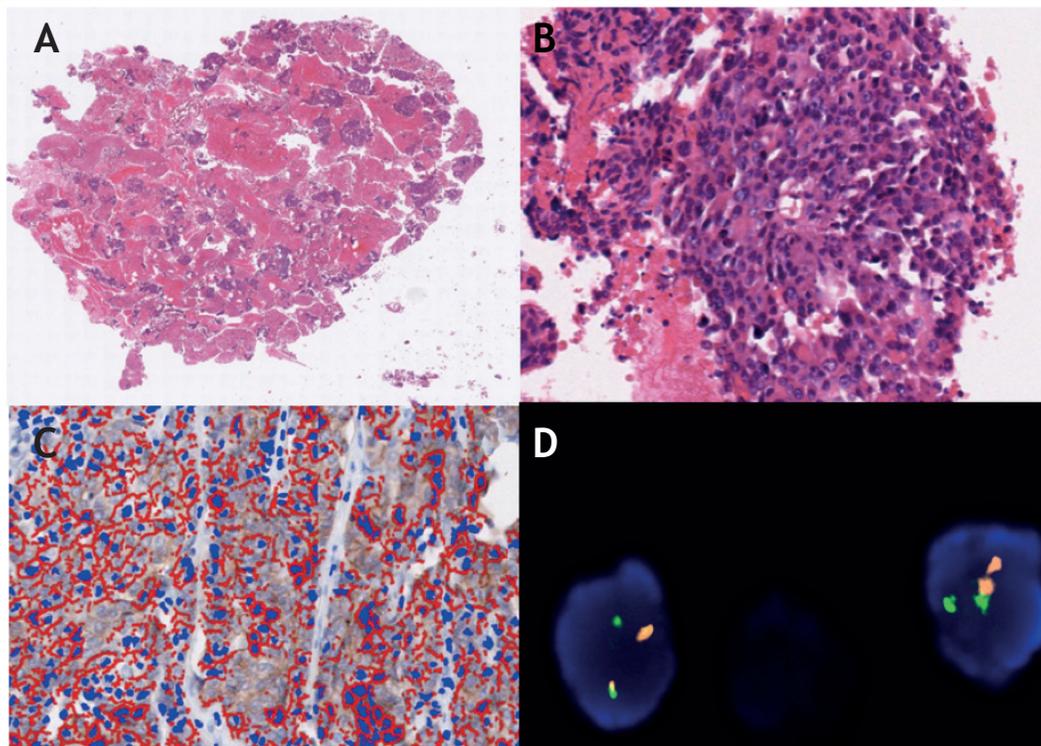


Figure 3. A and B. Cellblock, quality and quantity of tumor cells that allows the diagnosis and molecular characterization, H & E staining (4x and 20x). C. Digital analysis HER2 (Score 2+), equivocal (20x). Immunohistochemistry technique and analysis with software approved by the FDA. D. Study of the amplification of the HER2 oncogene: Not amplified. FISH technique (60x).

the same time, the ultrasound image and pulsed Doppler, which guarantees the accuracy of the puncture. To improve the image, EBUS is equipped with a distal balloon that inflates when the lymph node stations or the lesions to be studied have been identified^{13,14}.

The advantage lies in being able to perform the directed puncture in real time through the bronchial wall, not through the chest wall, as it is the case with the CT guided TNAB, so the lymph nodes and their relation to the great vessels can be identified, and the needle's puncture can be controlled in an efficient and secure manner. The detection of adenopathies by EBUS is possible even with lymph node sizes of 5-10 mm. The lymph node stations that can be accessed are 1, 2, 3, 4, 7, 10, 11, and 12¹⁵. However, it is necessary to do preliminary planning of the procedure, taking into account the images, either one or both, of the CT scan and the positron emission tomography (PET scan). Since the puncture of the stations must be sequential, a route should be previously designed; it starts with the highest ones, in order to perform a correct tumor staging in lung cancer^{13,14} or progressive breast cancer, to get to the affected station. ROSE has allowed the improvement of the quantity and quality of the samples, specifically to identify the mediastinal compromise, to diminish the interventions, and to carry out complementary studies in the cellblocks^{16,17}.

Study of mediastinal lymph nodes with EBUS-TBNA and ROSE in progressive breast cancer

Interventional pulmonology and pathology have a standardized protocol of EBUS-TBNA, ROSE, and cytopathology. The procedure was ambulatory in most of the cases, and it was performed under general intravenous anesthesia, with access

through a laryngeal mask or orotracheal tube. All cases were punctured with a 21G needle (Figure 1. A, B, and C); cytology was performed on a liquid basis (Figure 1. D); it was obtained enough material for the cellblock; in addition, there were performed immunohistochemistry, digital analysis, and fluorescent in situ hybridization (FISH).

The cases were carried out for three and a half years, from January 2015 to June 2018. The EBUS-TBNA and ROSE were performed in 7 patients with a history of breast cancer and clinical suspicion of progression (Figure 2). The average age was 63.5 ± 12.98 years; the most frequently compromised station was 7 (5 patients), followed by 11L (1 patient), and 11R (1 patient). We performed one pass (5 cases) and two passes (2 cases), which were colored with Diff-Quick and evaluated on-site. This allowed us to confirm the metastatic compromise in real time during the procedure.

Afterward, the sample was sent to the cytopathology laboratory, where liquid-based cytology was performed with Papanicolau staining (PAP) and cellblock with Hematoxylin and Eosin staining (H & E) (Figure 3. A and B). In all cases, the immunohistochemical technique was performed with the antibodies GATA-3 (L50-823), TTF-1 (SP-141) and CK-19 (A53-B / A2.26), in order to confirm the primary origin in the mammary gland; subsequently, there were measured the biomarkers RE (SP-1), RP (1E2), HER2 (4B5), and Ki-67 (30-9) (Table 1).

The digital analysis of breast biomarkers was carried out with software approved by the FDA (Food and Drug Administration), which allows characterizing, according to the expression of biomarkers, the molecular subtype of breast cancer. All cases were accepted for digitization by the scanner (Figure 3. C). One case required FISH to evaluate the amplification of the HER2 oncogene, which gave an unamplified result in the final diagnosis (Figure 3. D). None of the patients required mediastinoscopy or additional procedures.

Conclusion

EBUS-TBNA is an efficient ambulatory procedure for the study of mediastinal lesions, as well as paratracheal or peribronchial adenopathies in suspected cases of breast cancer progression. This study should be well planned, sequenced, and standardized, with the accompaniment of a pathologist.

The immediate on-site feedback to the interventional pulmonologist and the early evaluation of the samples allows having enough material for in situ decision making, thus avoiding additional procedures.

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

References

- Vaidya PJ, Kate AH, Chhajed PN. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration: the standard of care for evaluation of mediastinal and hilar lymphadenopathy. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(4):549-51.
- Galmarini CM, Tredan O, Galmarini FC. Survivorship in untreated breast cancer patients. *Med Oncol.* 2015;32(2):466.
- Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2601-8.
- Yasukufu K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest.* 2004;126(1):122-8.
- Deng CJ, Dai FQ, Qian K, Tan QY, Wang RW, Den B, et al. Clinical updates of approaches for biopsy of pulmonary lesions based on systematic review. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):146.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 suppl):202S-205S.
- Chee A, Khalil M, Stather DR, MacEachern P, Field SK, Tremblay A, et al. Cytologic assessment of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates in sarcoidosis. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2012;19(1):24-8.
- Chhajed PN, Odermatt R, von Garnier C, Chaudhari P, Leuppi JD, Stolz D, et al. Endobronchial ultrasound in hilar and conventional TBNA-negative/inconclusive mediastinal lymphadenopathy. *J Cancer Res Ther.* 2011;7(2):148-51.
- Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the AQUIRE registry. *Chest.* 2013;143(4):1044-53.
- Tertemiz KC, Alpaydin AO, Karacam V. The role of endobronchial ultrasonography for mediastinal lymphadenopathy in cases with extrathoracic malignancy. *Surg Endosc.* 2017;31(7):2829-36.
- Yang B, Li F, Shi W, Liu H, Sun S, Zhang G, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle biopsy for the diagnosis of intrathoracic lymph node metastases from extrathoracic malignancies: a meta-analysis and systematic review. *Respirology.* 2014;19(6):834-41.
- Mydin HH, Miller D, Chetty M, Currie GP. Recurrent breast cancer and endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration. *Respir Med Case Rep.* 2012;5:14-5.
- Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, Jacobser GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax.* 2003;58(12):1083-6.
- Aldeyturriaga J, Meléndez R, López R, Tavera E. Broncoscopia intervencionista. *Arch Bronconeumol.* 2010;46(Supl 6):3-7.
- VanderLaan P, Wang H, Majid A, Folch E. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): an overview and update for the cytopathologist. *Cancer Cytopathol.* 2014;122(8):561-76.
- Guarize J. Endobronchial ultrasound: from lung cancer diagnosis and staging to translational research. *J Bras Pneumol.* 2013;39(2):119-20.
- Fernández L, Sua LF, Velásquez M. Ultrasonido endobronquial más aspiración con aguja fina y evaluación patológica rápida en sala. Medicina de precisión y trabajo multidisciplinario: serie de casos. *Rev Colomb Neumol.* 2015;27(1):7-13.



**Instituto Nacional
de Cancerología-ESE**
Colombia

Por el control del cáncer

ISSN 0123-9015. La Revista Colombiana de Cancerología es editada y publicada en Bogotá, D.C., Colombia, por el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. El Instituto se reserva todos los derechos inclusive los de traducción y reproducción.