Cancerología de Cancerología

Volumen 24 ISSN 0123-9015 e-ISSN 2346-0199 Número 1

Enero - Marzo / 2020



Publicación cientifica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología ESE

Editorial

El uso off label de medicamento: ¿buena o mala práctica?

José Julián López G.

Artículos Originales

Análisis del uso de fármacos fuera de indicación autorizada en hematología y oncología

Maríia Antonia Meroño Saura, María Dolores Nájera Pérez, Francisco Ayala de la Peña, Taida María Rodríguez Martínez, Celia Fernández Zamora, Josefa León Villar

Etiología de nódulos pulmonares en pacientes con cáncer mamario

Carolina Álvarez, Luis Guzmán, Sandra Díaz, José Carreño, Rafael Beltrán, Ricardo Buitrago, Carlos Carvajal

Traducción y adaptación transcultural de la escala FACIT-PAL para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado en Colombia

Bilena Molina; Luisa Rodríguez; Adriana Valdelamar; Ricardo Sánchez

Reportes de caso

Linfoma Linfoblástico cutáneo de células precursoras B: Una presentación infrecuente de los linfomas en niños Amaranto Suárez Matos, Giovanny, Kelly Paz Amador, María Camila Prada, Samuel Morales Naranio

Diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma maligno: reporte de caso y revisión literatura

Mireya Tapiero, Ándres Florez, Henry Vargas, Claudia Cordoba, Jesús O. Sánchez, Luis Felipe Fierro

Reconstrucción Mamaria Tardia Vd Enrique Chaparro, José Geles

Comunicaciones

Resúmenes de las VI Jornadas de Investigación



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

María Esperanza Garzón

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

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 Oncologia - 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 ancerolog

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología



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



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 procedimientoelectrónico 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 escritodel 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 afi rmaciones 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:













Sciello Publindex EMBASE

Imagen de portada: Cuidado del paciente con cáncer. Instituto Nacional de Cancerología 2017





Revista Colombiana de Cancerología. Volumen 24 • Numero 1 • 2020

SUMARIO

Editorial	
El uso off label de medicamento: ¿buena o mala práctica? José Julián López G	1
Artículos originales	
Análisis del uso de fármacos fuera de indicación autorizada en hematología y oncología María Antonia Meroño Saura, María Dolores Nájera Pérez, Francisco Ayala de la Peña, Taida María Rodríguez Martínez, Celia Fernández Zamora, Josefa León Villar	3
Etiología de nódulos pulmonares en pacientes con cáncer	
Carolina Alvarez Tapias	11
Traducción y adaptación transcultural de la escala FACIT-Pal para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado en Colombia Bilena Molina, Luisa Rodríguez, Adriana Valdelamar, Ricardo Sánchez	18
Reporte de caso	
Linfoma linfoblástico cutáneo de células precursoras B: una presentación infrecuente de linfomas en niños Amaranto Suárez, Giovanny Rincón, Kelly Paz, María Camila Prada, Samuel David Morales	26
Diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma maligno: reporte de caso y revisión literatura Luis F. Fierro, Mireya Tapiero, Andrés Flórez, Henry Vargas, Jesús O. Sánchez, Claudia Córdoba	30
Reconstrucción Mamaria Tardia Vd Enrique Chaparro, Julio Ochoa, José Geles	37
Comunicaciones	40
Resúmenes VI Jornadas investigación	42





Revista Colombiana de Cancerología. Volumen 24 • Numero 1 • 2020

CONTENTS

Editorial	
The use of the medicinal off label: Good or bad practice?	
José Julián López G	1
Original Articles	
Analysis of the "off label" drug use in hematology and oncology	
María Antonia Meroño Saura, María Dolores Nájera Pérez, Francisco Ayala de la Peña, Taida María	
Rodríguez Martínez, Celia Fernández Zamora, Josefa León Villar	3
Etiology of pulmonary nodules in patients with breast cancer	
Carolina Alvarez Tapias	11
Transcultural adaptation of the scale FACIT-Pal to measure quality of life in patients having advanced cancer in	
Colombia	
Bilena Molina, Luisa Rodríguez, Adriana Valdelamar, Ricardo Sánchez	18
Case Reports	
Cutaneous lymphoblastic lymphoma of precursor B cells: An infrequent presentation of lymphomas in children	
Amaranto Suárez, Giovanny Rincón, Kelly Paz, María Camila Prada, Samuel David Morales	26
Diabetes after non-surgical treatment of a malignant insulinoma: Case report and literature review	
Luis F. Fierro, Mireya Tapiero, Andrés Flórez, Henry Vargas, Jesús O. Sánchez, Claudia Córdoba	30
Delayed Breast Reconstruction Vd	
Enrique Chaparro, Julio Ochoa, José Geles	37
Communication	
Resúmenes VI Jornadas investigación	42





EDITORIAL

El uso off label de medicamento: ¿buena o mala práctica?

The use of the medicinal off label: Good or bad practice?

De la definición

En el marco de la medicina gestionada, el uso y autorización para el pago de medicamentos debe realizarse en el contexto de las buenas prácticas clínicas. En la actualidad, uno de los elementos críticos que suele clasificarse como de mala práctica es el uso de medicamentos sin la indicación aprobada por los organismos regulatorios. El término más conocido para el uso de medicamentos sin indicación es el de off label; en un intento por castellanizar el término, se le ha denominado también uso fuera de indicación, indicación no habitual, no oficial, no autorizada, no aprobada, uso alternativo o uso desvirtuado, y para el caso de Colombia se acuñó el término Uso No Indicado en el Registro Sanitario (UNIRS). Todos estos conceptos tienen en común la información existente en el registro sanitario: indicación, dosis, vías de administración y población. Por lo tanto, el uso off label (de ahora en adelante UNIRS) de un medicamento varía dependiendo de las condiciones bajo las cuales fue aprobada su comercialización en cada país (1).

En el caso de Colombia existen algunos problemas al aplicar estrictamente esta definición, ya que la dosis no está incluida en la mayoría de los registros sanitarios y la indicación terapéutica en ocasiones se confunde con el efecto farmacológico y no se concreta a una indicación en particular o puede variar de un registro a otro. A continuación, algunos ejemplos:

Para la furosemida (tabletas o solución inyectable) existen 18 registros sanitarios vigentes. De estos, 6 presentan la indicación como diurético, lo que corresponde a un efecto farmacológico y no a una indicación. Los 12 restantes tienen la autorización de diurético, antihipertensivo (uno de ellos utiliza la palabra antihipertensor), lo cual corresponde al efecto farmacológico y a la indicación. Sin embargo, la indicación para el manejo de la falla cardiaca no aparece en ningún registro sanitario, por lo que en Colombia el uso de furosemida en esta condición sería considerada UNIRS (2).

Para el caso de los corticoides administrados por vía oral o parenteral se toma el caso de la metilprednisolona para la cual existen 13 registros sanitarios vigentes. En todos ellos la indicación aprobada es terapia corticoide, con lo que se abre un abanico de posibilidades para su uso (2). Finalmente, aunque hay más ejemplos, para el ondansetrón se encontraron 22 registros sanitarios vigentes. En todos está presente la indicación para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia citotóxica (10 de ellos de

manera exclusiva), en 9 se incluye además la indicación de náuseas y vómito postoperatorio y en 3 también se incluye la indicación en náuseas y vómitos asociados a gastroenteritis viral o bacteriana (2). Para este último caso, el Ministerio de Salud en el numeral 9 del artículo 10 de la resolución 1885 de 2018 ya prevé una solución de este problema.

De las consecuencias

No es conveniente calificar el UNIRS como bueno o malo, pues todo depende de las condiciones clínicas del paciente. En el artículo publicado en este número de la Revista Colombiana de Cancerología titulado "Análisis del uso de fármacos fuera de indicación autorizada en hematología y oncología" los autores analizan las solicitudes de medicamentos en condiciones distintas a las incluidas en su ficha técnica, así como los resultados obtenidos por el Servicio de Oncología y Hematología en un hospital de segundo nivel en Murcia, España. En este artículo se explican las razones por las cuales se utilizan los medicamentos en condiciones off label y relacionan las consecuencias clínicas del uso. Para el caso de pediatría, ya se han elaborado algunas propuestas de su uso dado que muchos de los medicamentos que se utilizan en oncología no tienen indicación para pediatría y han sido efectivos en el tratamiento (3). Otros desarrollos se han publicado como para las gestantes (4). El reto no es prohibir o calificar de mala práctica, sino conocer exactamente en qué condiciones se están utilizando, teniendo como principal objetivo la sobrevida o la mejoría de la calidad de vida del paciente sin olvidar las consecuencias económicas (gasto en salud) y sociales (acceso) (1). Las consecuencias adversas de los UNIRS corresponden a una falta de respuesta terapéutica, que en el caso del cáncer puede afectar emocionalmente al paciente y su familia, y a reacciones adversas en condiciones de pobre eficacia (balance negativo beneficio/riesgo) y desperdicio de recursos económicos por parte del sistema de salud. En el campo de la ética se debe contemplar el hecho de que en los casos donde no existe evidencia la persona será sujeto de experimentación y se debe contar con el consentimiento informado por parte del paciente o sus cuidadores.

De las propuestas

Desde el ámbito regulatorio es necesario aclarar que el registro sanitario se le concede a un privado, por lo tanto, en Colombia, ni el Ministerio de Salud ni el INVIMA podrán alterar este documento para adicionar o modificar indicaciones en las cuales haya evidencia suficiente de su balance beneficio/riesgo. Por tal razón, en Colombia ya arrancó un proceso para documentar todos los usos considerados UNIRS, con el fin de evaluar si la evidencia es suficiente y así financiar con recursos del Estado (5). En aquellos casos con información insuficiente, el Ministerio de Salud junto con el ahora Ministerio de Ciencia y Tecnología deberían apoyar el desarrollo de estudios que ayuden a cerrar esta brecha de conocimiento.

Desde la práctica clínica se debe consultar siempre con el servicio farmacéutico cuando haya dudas, especialmente en lo relacionado con los cambios en la vía de administración. El UNIRS siempre debe ir precedido de información clara y suficiente al paciente o sus cuidadores y la firma del consentimiento informado. Finalmente, se debe considerar utilizar un medicamento en UNIRS cuando:

- No existen tratamientos efectivos o disponibles en una presentación farmacéutica que permita su uso por una determinada vía o ya se han agotado las alternativas terapéuticas existentes.
- La condición del paciente amenaza la vida o deteriora su calidad de vida de manera importante.
- Existe evidencia en la literatura científica, especialmente si los estudios son de buena calidad. En caso de que no existan estudios o los que haya disponibles sean de mala calidad se considerará uso compasivo.

En conclusión, existen brechas de conocimiento en poblaciones especiales (niños, gestantes y lactantes) que favorecen el uso de medicamentos en condiciones de UNIRS, lo cual no lo hace ni bueno ni malo, solo que no hay información suficiente. En la práctica clínica es necesario plantearse discusiones éticas de condiciones UNIRS con el fin de no generar falsas expectativas o exponer a un riesgo innecesario a los pacientes como también considerar las posibles implicaciones de esta práctica.

José Julián López G.

Director Centro de Información Medicamentos de la Universidad Nacional (CIMUN), Facultad de Ciencias, Sede Bogotá, Universidad Nacional de Colombia

Bibliografía

- Vanegas EP, Acosta AP, Vaca González C, López Gutiérrez JJ, Pineda LA, Guzmán HJ, et al. Propuesta de un modelo de gestión de medicamentos en indicaciones no registradas en Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2016;39(5):274-80.
- Base de datos de registros sanitarios, INVIMA. [Consultado en febrero 16 de 2020]. Disponible en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.isp
- Committee On Drugs. Policy statement: Off-Label Use of Drugs in Children. Pediatrics. 2014, 133(3):563-67. https://doi.org/10.1542/peds.2013-4060

- Rayburn WF, Farmer KC. Off-label prescribing during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 1997;24(3):471-8. https://doi.org/10.1016/S0889-8545(05)70317-X
- Documento Ministerio de Salud. [Consultado en febrero 16 de 2020]. Disponible en: http://acho.com.co/acho/wp-content/uploads/2018/02/MIPRES.pdf





ORIGINAL

Análisis del uso de fármacos fuera de indicación autorizada en hematología y oncología

Analysis of the "Off label" drug use in hematology and oncology

Mª Antonia Meroño Sauraª, Mª Dolores Nájera Pérezª, Francisco Ayala de la Peñab, Taida María Rodríguez Martínezª, Celia Fernández Zamoraª, Josefa León Villarª

Autor para correspondencia: Ma Antonia Meroño Saura Correo electrónico: toxims 15@hotmail.com

Fecha de sometimiento: 22/10/2018 Fecha de aprobación: 8/10/2019

Disponible en Internet el 6 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVES:

Uso fuera de lo indicado; Oncología médica; Hematología

Resumen

Objetivo: El uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas es el uso de medicamentos en condiciones distintas a las incluidas en su ficha técnica. El objetivo del presente trabajo es analizar las solicitudes de medicamentos fuera de ficha técnica y sus resultados, realizadas por el Servicio de Oncología y Hematología en un hospital de segundo nivel.

Materiales y métodos: Se realiza un estudio observacional retrospectivo de todas las peticiones de fármacos "off label" recibidas por el Servicio de Farmacia. Los medicamentos se clasifican según impacto económico, una clasificación propia según el tipo de fármaco y motivo de petición y según su grado de evidencia. Se analiza para cada solicitud los datos demográficos, de diagnóstico y de tratamiento de los pacientes. Se presenta un seguimiento de los efectos adversos, mediana de supervivencia libre de progresión y mediana de supervivencia global.

Resultados: Se aprueban 85 solicitudes de tratamiento. La mayoría de los tratamientos son de alto impacto dirigidos principalmente a patologías raras y últimas opciones de tratamiento. Un 22% de las solicitudes presentan alto grado de evidencia. La media de supervivencia libre de progresión (SLP) es de 6,6 meses (IC 95% 5,2-8) y la supervivencia global (SG) es de 9,7 meses (IC95% 8,2-11,2). Un 18,7% de pacientes presentan toxicidad de grado 3-4 al recibir el tratamiento.

Conclusiones: A pesar de la heterogeneidad de las patologías, y la baja evidencia, los resultados obtenidos en SLP y SG, junto a la escasa toxicidad obliga a seguir avanzando en la evaluación de este tipo de tratamientos.

^a Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

^b Servicio de Hematología y Oncología médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España

4 M. Meroño et al.

KEYWORDS:

Off-Label Use; Medical Oncology; Hematology

Abstract

Background and objective: the use of off-label drugs is the use of medications in conditions other than those included in its prescribing information. The objective of this paper is to analyze the off-label drugs applications and their results, performed by the Oncology and Hematology services in a second level hospital.

Materials and methods: A retrospective observational study of all requests for "off label" drugs received by the Pharmacy Service is carried out. The drugs are classified according to economic impact, a classification according to the type of drug and the reason for the request and according to the degree of evidence. The demographic, diagnostic and treatment data of the patients are analyzed for each request. A follow-up of adverse effects, median progression-free survival and median overall survival is presented.

Results: 85 treatment requests are approved. Most of the treatments are high impact, mainly aimed at rare pathologies and last treatment options. 22% of the requests have a high degree of evidence. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) are 6.6 (95% CI 5.2-8) and 9.7 months (95% CI 8.2-11.2). 18.7% of patients have grade 3-4 toxicity when receiving treatment.

Conclusions: Despite the heterogeneity of the pathologies, and the low evidence, the results obtained in SLP and SG, together with the low toxicity, force us to continue advancing in the evaluation of this type of treatments.

Introducción

En España se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, bajo la normativa que define el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, (fármacos "off label" o fuera de ficha técnica) como el uso de medicamentos en condiciones distintas a las incluidas en su ficha técnica autorizada (1).

La prescripción off-label puede consistir tanto en la prescripción en una indicación distinta a la aprobada, como en utilizar el fármaco en una población de pacientes en la que no se encuentre autorizado, el uso con diferente dosis, y diferente duración de tratamiento o vía de administración (2-3).

Un medicamento puede no estar indicado en su ficha técnica para una condición clínica por diferentes motivos, entre los que se puede destacar (4):

- Existe evidencia científica adecuada, pero no se ha autorizado todavía para esa indicación por encontrarse en trámite o porque no se ha solicitado por parte del laboratorio titular.
- Existe una evidencia limitada para su utilización y es difícil obtenerla, como puede ser el caso de enfermedades raras, embarazadas o niños.
- No se dispone de datos suficientes para garantizar su seguridad y eficacia, o no es eficaz en la situación clínica concreta solicitada.

La frecuencia de utilización de fármacos fuera de ficha técnica no está claramente constatada y varía según la publicación consultada. Una revisión de Saiyed et al. (5) sobre el uso de fármacos fuera de indicación concluye que el uso de fármacos sin indicación en pacientes hospitalizados varió entre el 18% y el 41%, y entre los pacientes con cáncer,

de un 13% a un 71% recibe al menos un tratamiento fuera de indicación.

En oncología y hematología la causa más frecuente para usar fármacos off label suele ser la existencia de situaciones graves sin alternativas eficaces, existiendo además datos preliminares beneficiosos en fases intermedias de investigación. Así, en oncología y hematología se dan determinadas circunstancias que favorecen su uso, entre las que podemos destacar (4):

- Subtipos de tumores que comparten sensibilidad a agentes terapéuticos.
- Valoración riesgo/beneficio puede ser diferente a otras patologías.
- Largo y costoso proceso de aprobación de fármacos.
- Rápida difusión de resultados preliminares.

La regulación de este uso es diferente entre países. Desde la perspectiva de la Food and Drug Administration (FDA), una vez que aprueba un medicamento los proveedores de atención médica generalmente pueden prescribir el medicamento para un uso no aprobado cuando consideran que es médicamente adecuado para su paciente (6). Por otro lado, sí que existen recomendaciones de otras agencias estadounidenses; por ejemplo, un estudio realizado con citostáticos orales encuentra que el uso fuera de indicación asciende a un 29% del total. De estos, el 88% de los tratamientos son respaldados por las recomendaciones de la guía del National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Un total de 3,3% de todas las prescripciones no cumplen con las recomendaciones de la guía NCCN (7).

En España, según el Real Decreto 1015/2009, la autorización de off-label debe ser de carácter excepcional y su utilización

se encuentra dentro de la esfera de la práctica clínica y siendo responsabilidad del médico prescriptor.

Esta legislación no establece de forma explícita actuaciones por parte de las comunidades autónomas ni de comisiones de farmacia. Si bien el Servicio de Farmacia y las administraciones públicas sanitarias deben dirigir sus actividades a favorecer el uso racional de los medicamentos, por lo que pueden definir procedimientos en off-label.

Por otro lado, se dispone de pocos datos sobre los resultados de estos tratamientos, hecho muy importante, dado que se trata de tratamientos con una evidencia científica variable y, por tanto, se está en un terreno de mayor incertidumbre respecto al balance beneficio/riesgo (8-9).

El objetivo del presente trabajo es analizar las solicitudes de medicamentos fuera de ficha técnica realizadas por los servicios de oncología y hematología, aprobadas en un hospital de segundo nivel y evaluar los resultados obtenidos tras la administración de los mismos.

Material y métodos

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo de pacientes del Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España. Los datos se obtienen de una base de datos disponible en el Servicio de Farmacia para el trabajo diario y, que incluye todas las peticiones de uso de fármacos off label recibidas por el Servicio de Farmacia. Se incluyen solicitudes enviadas por el Servicio de Hematología y Oncología, tramitadas y aprobadas por el Servicio de Farmacia, entre enero de 2016 y enero de 2017, según el procedimiento establecido en la Comisión Regional de Farmacia. Se realiza un seguimiento hasta julio 2017. Una vez seleccionados los pacientes, los datos de la base de datos se anonimizan asignando un número correlativo a cada paciente y desvinculando este número con el número de historia.

El Centro Información del Medicamento de hospital de área, siguiendo las instrucciones de la Comisión Regional de Farmacia, valora la solicitud del uso de medicamentos fuera de indicaciones autorizadas según el siguiente procedimiento:

- Se inicia el proceso cuando el médico prescriptor envía una solicitud al Servicio de Farmacia.
- El Servicio de Farmacia realiza una evaluación de las evidencias disponibles y una propuesta de autorización o denegación, que es ratificada por el director médico.
- Este informe se somete a decisión por parte de una Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT) que emite la autorización definitiva.

Los criterios de evaluación contemplados en el informe de Farmacia son: medicamento, dosis, indicaciones autorizadas, análisis de la evidencia disponible para la indicación solicitada, análisis de la adecuación de la situación clínica del paciente a las evidencias disponibles, existencia de alternativas con indicación aprobada, existencia de alternativas con indicación no aprobada, pero con mayor peso de evidencia, y análisis de impacto económico.

Los medicamentos se clasifican, por un lado, por su impacto económico, basándonos en una estimación del gasto mensual en función de coste/dosis, y número de dosis estándar que recibiría el paciente en base al estudio de referencia. Los costes se obtienen basándose en un programa informático del Servicio de Farmacia que refleja el precio de compra en el momento de solicitud del medicamento. Los tratamientos se consideran de alto impacto cuando suponen un coste > de 2000 €/mes, bajo impacto si su coste es < de 1000 €/mes, e impacto medio si su coste está entre 1000-2000 €/mes.

Por otro lado, con el objetivo de aclarar los motivos más frecuentes de solicitud de fármacos fuera de ficha técnica, el Servicio de Farmacia realiza una clasificación propia de todas las solicitudes aprobadas según el tipo de fármaco y motivo de petición, quedando de la siguiente forma: patologías raras y sin aprobaciones de fármacos en los últimos 10 años; de reciente comercialización que salen de un programa de acceso expandido pendientes de comercialización e indicación o nueva indicación; diana específica, son casos concretos con marcador molecular (amplificación MET en pulmón, HER2 en colon); mejoras significativas en seguridad, y últimas opciones para pacientes con múltiples líneas y generalmente con evidencia limitada.

Se analiza el grado de evidencia de estas solicitudes basándose en GRADE for practice guidelines recogida en el tema: Overview of clinical practice guidelines de UpToDate® (10).

Se analizan las características basales de los pacientes, las líneas previas de tratamiento, el Perfomance Status (PS), la duración de los tratamientos y la respuesta en base al estudio que avala su utilización. Así mismo, se realiza un seguimiento de los efectos adversos y un análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier para el cálculo de la media de supervivencia libre de progresión y media de supervivencia global desde la fecha de inicio del tratamiento. Para el análisis estadístico se crea una base de datos en el programa SPSS versión 2.0, donde se transcriben las variables a analizar.

Resultados

De un total de 90 solicitudes de tratamiento se aprueban 85 (94,4%): 28 de pacientes hematológicos (32,9%) y 57 de pacientes oncológicos (67,1%).

La distribución de las solicitudes aprobadas según las clasificaciones realizadas por el servicio de farmacia según su impacto económico y el tipo de fármaco junto al motivo de su uso se observan en las figuras 1 y 2, respectivamente.

6 M. Meroño et al.

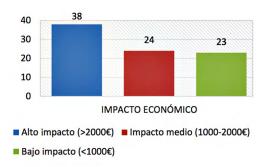


Figura 1. Número de solicitudes aprobadas en función del impacto económico

De las 85 solicitudes aprobadas, 10 tratamientos no se llegan a realizar. Son tratados 68 pacientes diferentes, ya que 7 de ellos reciben medicamentos con uso fuera de indicación en dos ocasiones. De los 75 tratamientos realizados se evalúan 73, por imposibilidad de recoger datos de los 2 restantes. La mediana de seguimiento de los pacientes es de 7,15 meses hasta el momento de su muerte o periodo final del estudio. Entre los medicamentos aprobados destacan las solicitudes de bevacizumab y fotemustina para glioblastoma, con 12 y 8 peticiones de tratamiento respectivamente, representado un 15% del total de solicitudes. En la tabla 1 aparecen los fármacos con la indicación para la que se solicitan.

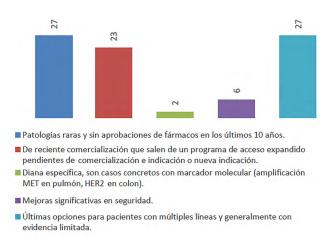


Figura 2. Número de solicitudes aprobadas en función de la clasificación realizada por tipo de fármaco y motivo de petición.

En el análisis de las solicitudes según su grado de evidencia, al igual que en GRADE for practice guidelines se consideran tratamientos con recomendación fuerte aquellos con un nivel de evidencia 1A, 1B y 1C. Obteniendo un total de 2, 14 y 0 respectivamente, por lo que un 22% de las solicitudes tienen una recomendación fuerte a favor del tratamiento. Por otro lado, se consideran solicitudes con recomendación débil a favor del tratamiento aquellas con un grado de evidencia 2A, 2B y 2C, con 7, 40 y 10 solicitudes respectivamente, representando un 78% del total de estas.

Los pacientes tienen una mediana de edad de 59 años (rango: 22-81años) y mediana de 3 líneas de tratamiento previas (rango: 1-9). En cuanto al estado funcional: PS-0: 2 pacientes (2,74%), PS-1: 43 pacientes (58,9%), PS-2: 21 pacientes (28,77%), PS-3: 3 pacientes (4,11%) y PS desconocido: 4 pacientes (5,48%); 59 pacientes (81%) presentan síntomas al iniciar el tratamiento.

La mediana de duración de los tratamientos es de 60 días (rango1 - 473 días), y 10 pacientes continúan recibiendo tratamiento al finalizar el periodo estudio. 36 pacientes (49,32%) habían iniciado tratamiento hace más de un año al finalizar el periodo de estudio, de los cuales un 44,4% de ellos permanecen vivos.

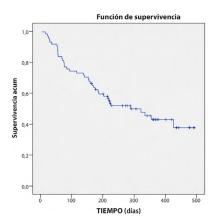


Figura 3. Media de SG

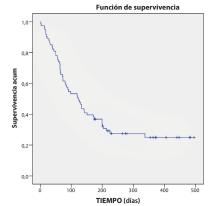


Figura 4. Media de SLP

En cuanto a la respuesta, 2 de los tratamientos (2,74%) se utilizan como adyuvancia, en 41 pacientes la enfermedad progresa (56,2% de las solicitudes), 8 mantienen enfermedad estable (10,96%), 6 respuesta parcial (8,22%), 11 respuesta completa (15,07%) y en 5 de ellos la respuesta es no evaluable (6,85%). Por tanto, en un 34,2% de las solicitudes de los pacientes se obtiene algún tipo de respuesta. 24 pacientes (18%) reportan una mejoría sintomática tras el inicio del tratamiento. En 14 de los tratamientos (10%) aparecen efectos adversos grado 3 o 4, consistentes principalmente en diarrea por doxorrubicina

Tabla 1. Fármaco solicitado e indicación (diagnóstico) para el que se solicita.

Fármaco	Número de Solicitudes	Indicación
Bendamustina	2	Linfoma Hodgkin
Bendamustina - Obinutumab	1	Linfoma no Hodgkin
Bevacizumab	12	Glioblastoma (9)* Ca. Ovario tratado previamente con bevacizumab (2) Ca. Endometrio (1)
Bevacizumab - cisplatino- pemetrexed	1	Mesotelioma pleural
Bortezomib+ ciclofosfamida+ dexametasona	1	Amiloidosis renal y cardiaca
Brentuximab vedotina	2	Síndrome de Sézary (1) Linfoma no Hodgkin tipo B (1)
Carboplatino- pemetrexed	1	Carcinoma de cérvix
Clofarabina	2	Leucemia mieloide aguda
Crizotinib	1	Adenocarcinoma de pulmón estadio IV ALK y ROS no mutado
Dabrafenib - trametinib	1	Adenocarcinoma de pulmón no microcítico BRAF mutado*
Doxorrubicina liposomal	6	Síndrome de Sézary (1) Adenocarcinoma de endometrio (3) Leucemia aguda mieloblástica (1) Hepatocarcinoma (1)
Etopósido	1	Cáncer de mama metastásico
Everolimus	1	Carcinoma neuroendocrino de pulmón*
Fotemustina	9	Glioblastoma
lmatinib	1	Enfermedad del injerto contra el huésped crónica (EICH)
Irinotecan	1	Carcinoma de ovario
Nab- paclitaxel	4	Cáncer uterino Adenocarcinoma de endometrio (2) Citoadenocarcinoma de ovario (1)
Nilotinib	1	Tumores del estroma gastrointestinal
Nivolumab	6	Cáncer renal (1)* Linfoma de Hodgkin (3)* Cáncer de pulmón no microcítico (2)*
Obinutuzumab	1	Linfoma no Hodgkin B
Oxaliplatino - Capecitabina	1	Hepatocarcinoma
Oxaliplatino - Gemcitabina	1	Tumor de células germinales
Rituximab	3	Púrpura trombocitopénica trombótica (2)
		Epstein-Barr post Alotrasplante (1)
Ruxolitinib	7	EICH Crónica (4) EICH aguda (3)
Temozolomida	4	Linfoma no Hodgkin cerebral primario (1) Leomiosarcoma (2) Sarcoma de Ewing (1)
Trastuzumab- lapatinib	1	Cáncer de colón metastásico
Vinflunina	1	Carcinoma urotelial no tratado

^{*}Indicación no incluida en ficha técnica en el momento de la solicitud.

y temozolamida, bicitopenia (pancitopenia y neutropenia) por clofarabina, paclitaxel-albúmina y brentuximab, trombopenia por bevacizumab o fotemustibna, cefalea, mucositis o rash cutáneo por bendamustina y nivolumab. 29 de los pacientes (21%) necesitan recibir otro tratamiento oncohematológico posterior.

Al finalizar el tratamiento, el PS mejora en 6 de los pacientes (8,21%), empeora en 23 y se mantiene estable en los 44 restantes. La media de supervivencia libre de progresión es de 6,6 meses (IC95% 5,2-8) y de la supervivencia global es de 9,7 meses (IC95% 8,2-11,2), como se muestra en las figuras 3 y 4. La supervivencia al año de los pacientes tratados es del 64% y 40 pacientes (54%) habían fallecido al finalizar el periodo de estudio.

Se estima un coste mensual en base al precio del tratamiento y la dosis necesaria en el momento del tratamiento y un coste total basado en la duración total de los tratamientos, según la evidencia aportada para la autorización del tratamiento o de un año en aquellos en los que no se especifica. La mediana de coste mensual es de 1.736 €/mes y se estima un coste mensual total de 221.424 €. La mediana de coste total estimado, y por tanto presupuestado en el hospital, por tratamiento es de 9.771 € tratamiento y el coste total estimado de los 73 tratamientos es de 1.108.034 €. El coste real es bastante menor, ya que muchos tratamientos se suspenden antes del tiempo que se refleja en la evidencia, ya sea por fallecimiento, progresión o efectos adversos. La mediana del coste real por tratamiento es de 3.797 € y el coste real de todos es de 576.148 €.

Discusión

En los últimos años se están publicando estudios sobre el uso de medicamentos fuera de indicación (9), centrándose muchos de ellos en medicamentos antineoplásicos o usados en patologías relacionadas (11-12). Estos datos son de particular interés, ya que al no cumplir los criterios incluidos en la ficha técnica del medicamento se está en un territorio de una gran incertidumbre, tanto en términos de eficacia como de seguridad; además, hay que considerar el coste de dichas terapias para el sistema sanitario (13).

Según los resultados de este estudio, en el hospital analizado los fármacos solicitados off-label van dirigidos mayoritariamente a patologías raras y con pocas aprobaciones de fármacos (31,76%) y últimas opciones de tratamiento en otras patologías (31,76%), y en más de la mitad de los casos suponen un alto o medio impacto económico según la clasificación establecida. La mayor parte de las solicitudes presentan una recomendación débil y una evidencia de calidad débil. A pesar de estos datos, es importante reseñar que el uso de fármacos "offlabel" representa un pequeño porcentaje respecto al uso de fármacos por el Servicio de Hematología y Oncología.

8 M. Meroño et al.

En el estudio comentado de Sayed et al. (5), los autores realizan una revisión para valorar el uso de medicación off-label en oncología. En esta revisión, se incluyen 23 estudios en los que la prevalencia del uso de medicamentos off-label varia del 13% al 71%. La principal razón del uso no autorizado de medicamentos es: medicamentos no aprobados para un tumor específico en cánceres metastásicos y tratamientos paliativos, algo muy similar a lo detectado en nuestro estudio, en el que se utilizan fundamentalmente como última opción o en patologías raras. Por tanto, esta práctica es habitual en muchos centros para estas patologías, por lo que son necesarios estudios que permitan determinar el beneficio/riesgo.

Por otro lado, una encuesta realizada a nivel nacional por González-Haba et al. (4) sobre la utilización de fármacos off-label en el área de oncohematología, muestra resultados sobre la evaluación de las solicitudes muy similares a los usados en nuestro centro. Al igual que en este caso, uno de los factores que se analiza y que influye en el circuito de autorización-dispensación de estos fármacos es la evidencia disponible. Por lo general también es necesaria una autorización de la dirección del hospital previo informe del servicio de farmacia. En un 55,3% de los hospitales hay criterios establecidos específicos del paciente que ayudan a la toma de decisiones, junto con los aspectos de eficacia y seguridad de los fármacos en la indicación solicitada. En la mayoría de los centros se acepta un menor nivel de evidencia en el caso de que no existan alternativas terapéuticas, así como en los tumores de baja prevalencia, coincidiendo con el tipo de solicitudes mayoritarias en nuestro centro, lo que explicaría en parte el bajo nivel de evidencia de las solicitudes presentadas. Esta encuesta concluye que existe una gran variabilidad en el procedimiento de utilización de los off-label y en los criterios que se utilizan para su aprobación, esto es así dado que el Real Decreto 1015/2009 no establece un procedimiento único. La CRFT es una oportunidad para estandarizar estos procedimientos, puesto que reciben solicitudes de toda la región. De hecho, después de la realización de este estudio se ha estandarizado mediante un protocolo regional el uso de fármacos fuera de ficha técnica para el tratamiento del glioblastoma, que es la primera indicación en nuestra serie (21%).

En un reciente estudio de Blanco et al. (14), analizan de manera transversal la magnitud y perfil de las prescripciones fuera de ficha técnica, durante el año 2010 en su centro. Se registran 190 solicitudes, para 82 indicaciones distintas. En este caso los medicamentos más solicitados son tacrolimus, micofenolato, colistimetato y everolimus, constituyéndose el grupo de inmunosupresores como el de mayor número de usos en indicaciones no aprobadas. El 52,4% de las solicitudes están basadas en algún ensayo clínico, mientras que el resto tiene un bajo

nivel de evidencia (estudios observacionales y casos). Los autores concluyen, al igual que en nuestros datos, que hay un gran volumen de usos off-label en ausencia de buena evidencia, aunque el sistema de clasificación de la evidencia fue diferente en ambos estudios.

Arroyo et al. (8) estudian la efectividad y la seguridad de antineoplásicos en condiciones off-label en una cohorte de pacientes durante 10 años. Se analizan 85 hombres y 83 mujeres con una mediana de edad de 56 años y una mediana de 4 ciclos de quimioterapia, la mediana de la supervivencia libre de progresión es de 5 meses (4-21,3) y supervivencia global 11 meses (9,2-20,6). En este estudio el estado funcional y el número de líneas previas influyen en la supervivencia global (tras un análisis modelo univariante y multivariante). Como se observa en estos datos de SLP y de SG se acercan a los encontrados en este estudio, donde la supervivencia libre de progresión es de 6,6 meses (IC 95% 5,2-8) y la supervivencia global es de 9,7 meses (IC95% 8,2-11,2). Por otro lado, también es muy similar el perfil de efectos adversos, ya que, en este estudio, entre los efectos de grado 3 o 4 predominan la astenia y la neutropenia. Estos datos de SLP y SG son similares a los resultados que se obtienen con fármacos en líneas avanzadas de tratamiento.

Martín-Gónzalez et al. (15) analizan las prescripciones off-label en pacientes oncológicos en un estudio retrospectivo, en el que previamente establecen unos criterios de calidad en la prescripción. Así se define como de calidad óptima la prescripción que cumple los siguientes criterios:

- a. Nivel de evidencia de eficacia mínimo demostrado en un ensayo fase II.
- b. Con adecuado consentimiento informado al paciente.
- c. Para paciente con supervivencia igual o mayor a 3 meses.
- d. Para paciente con PS inferior a 3.
- e. Con última dosis administrada al menos 30 días antes del fallecimiento, si acontece.

Se analizan 23 tratamientos para 22 pacientes. De ellos, 13 no cumplen alguno de los criterios de calidad previamente definidos (57%). Todos los pacientes son informados y consienten el tratamiento a recibir, aunque en ningún caso se puede constatar la calidad del consentimiento informado. En 10 de los 23 tratamientos se incumplen simultáneamente 2 o más de los criterios de calidad establecidos (43%). La mediana de SLP es de 52 días (0-357) y la respuesta se evalúa solo en 14 casos y en 7 de ellos no se constata ninguna respuesta positiva al tratamiento. Estos autores concluyen que estos tratamientos difícilmente pueden justificarse dados los resultados obtenidos. En nuestro estudio, se solicita el consentimiento informado a todos los pacientes, y al contrario que en el trabajo de Martín-Gónzalez et al.,

sí que se evalúa la respuesta en 68 (90,6%) de los 75 pacientes tratados y se obtiene una media de SLP de 6,6 meses (IC 95% 5,2-8).

Como vemos el uso de fármacos con indicación fuera de ficha técnica, a pesar de sus resultados inciertos, está regulado y entra dentro de la práctica clínica. En la revisión de Goločorbin Kon S et al. (16), también concluyen que no hay un acuerdo general sobre su uso, pero tiene un lugar en la práctica clínica y se debe establecer un sistema de registro adecuado.

Un punto importante a considerar en los fármacos offlabel es la información que deben recibir los pacientes, Green AK et al. (17), analizan esto y establecen una serie de preguntas que deben contestarse a los pacientes, entre las que destacan:

- ¿Qué estudios científicos están disponibles para apoyar el uso de este medicamento para tratar mi enfermedad o condición médica?
- ¿Es probable que este medicamento funcione mejor para tratar mi enfermedad o condición médica que usar un tratamiento aprobado?
- ¿Cuáles son los posibles beneficios y riesgos de tratar mi enfermedad o condición médica con este medicamento?

Estas cuestiones deben reflejarse en la información que reciben los pacientes antes de dar su consentimiento informado tal como se refleja en el Real Decreto 1015/2009.

En cuanto al caso concreto de nuestro estudio, presenta como debilidad el tamaño reducido de muestra y la heterogeneidad de las patologías y pacientes. Pero a pesar de esto, los resultados obtenidos en esta serie de casos en SLP (6,6 meses) y SG (9,7 meses), y con un 34,2% de pacientes con algún tipo de respuesta, obliga a seguir avanzando en la evaluación de este tipo de tratamientos ya que la respuesta obtenida puede ser similar y comparable a la de algunos fármacos con indicación incluida en ficha técnica.

Por otro lado, hay que considerar la baja evidencia de las recomendaciones (78% de las solicitudes evidencia débil) y el coste medio-elevado de la mayoría de los tratamientos.

La bibliografía revisada muestra resultados heterogéneos, pero en general coinciden en la baja evidencia de las recomendaciones y en el tipo de patologías con nulas opciones de tratamiento. En este contexto es muy importante la información al paciente y garantizar la calidad de vida y sus prioridades y valores. En este estudio, el PS mejora solo en 6 de las solicitudes (8,21%) y se mantiene estable en más de la mitad de los casos.

Analizados los resultados obtenidos, la justificación de estos tratamientos debe evaluarse continuamente y evidencia la necesidad de un control más estricto y a una valoración de los resultados en salud que se obtengan. El

valorar los niveles de evidencia científica de estos usos aporta un seguimiento de la actividad investigadora y al evaluar los resultados obtenidos se podría ampliar la evidencia disponible para estas patologías. Así mismo, se podría establecer un criterio de rechazo de estas solicitudes en base a la evidencia y otras opciones de tratamiento y grado de beneficio/riesgo para el paciente, de acuerdo con el médico solicitante.

Consideraciones éticas

De acuerdo a la Resolución 08430 de 1993 y la Resolución 2378 del 2008 del Ministerio De Salud. El estudio consiste en una simple recogida de datos clínicos y analíticos que no va a alterar el tratamiento de su médico ni las pruebas que le realizan habitualmente como paciente, previamente informado de los posibles riesgos y beneficios del mismo. En el momento de la solicitud de firma un consentimiento para el uso de fármacos en condiciones no autorizadas. A la hora de la recogida los datos fueron anonimizados, ocultando el número de historia y asignando números aleatorios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Madrid: BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009. p. 60904-60913.
- Lerose R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: the Italian experience. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(5):505-12. https://doi.org/10.1007/s00228-011-1173-6
- Pérez-Moreno MA. Autorización de usos de medicamentos fuera de indicación en un hospital de tercer nivel. Rev Calidad Asistencial. 2013;28(1):12-8. https://doi.org/10.1016/ j.cali.2012.05.005
- González-Haba E, Agustín MJ, Mangues I, López NA, Fraga MD, Marín R, et al. Uso de medicamentos fuera de ficha la técnica en oncohematología: resultado de una encuesta nacional. Farm Hosp. 2015; 39(5):275-87. http://dx.doi.org/10.7399/fh.2015.39.5.8979
- Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. J Clin Pharm Ther. 2017;42(3):251-8. https://doi.org/10.1111/jcpt.12507
- Stafford RD. Regulating off-label drug use rethinking the role of the FDA. N Engl J Med. 2008;358(14):1427-9. https://doi.org/10.1056/NEJMp0802107
- Kalis JA, Pence SJ, Mancini RS, Zuckerman DS, Ineck JR. Prevalence of off-label use of oral oncolytics at a community

10 M. Meroño et al.

cancer center. J Oncol Pract. 2015;11(2):e139-43. https://doi.org/10.1200/JOP.2014.001354

- Arroyo-Álvarez C, Rodríguez-Pérez L, Rodríguez-Mateos ME, Martínez-Bautista MJ, Benítez-Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. Farm Hosp. 2017;41(3):382-90.
- Zarkali A, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, Falagas ME. Frequency of the off-label use of monoclonal antibodies in clinical practice: a systematic review of the literature. Curr Med Res Opin. 2014;30(3):471-80. https://doi.org/10.1185/03007995.2013.855186
- Shekelle P. Overview of clinical practice guidelines. Aronson MD, ed. UpToDate. Waltham, MA, 2018: UpToDate Inc. https://www.uptodate.com (Accessed on January 28, 2019.)
- Eaton AA, Sima CS, Panageas KS. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: Estimates from SEER-Medicare Data. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(1):57-65. https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0007
- Cecchi M, Vaiani M, Ceroti M, Banfi R. A retrospective observational analysis to evaluate the off-label use of bevacizumab alone or with irinotecan in recurrent glioblastoma. Int J Clin Pharm. 2013;35(3):483-7. https://doi.org/10.1007/s11096-013-9765-0
- Joerger M, Schaer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, Thuerlimann B, Cerny T. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: a population-based prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(6):719-25. https://doi.org/10.1007/s00228-014-1662-5
- Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Del Prado-Llergo JR. Assessment of off-label prescribing: profile, evidence and evolution. Farm Hosp. 2017;41(4):458-69. doi: 10.7399/fh.2017.41.4.10562.
- Martín-González A, Abajo Del Álamo C, Catalá-Pindado MÁ, Godoy-Díez M. Quality of off-label prescriptions in advanced oncologic diseases. Med Clin (Barc). 2015;145(4):178-9. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.020
- Goločorbin Kon S, Iliković I, Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. Med Pregl. 2015;68(1-2):35-40. https://doi.org/10.2298/MPNS1502035G
- Green AK, Wood WA, Basch EM. Time to reassess the cancer compendia for off-label drug coverage in oncology. JAMA. 2016;316(15):1541-2. https://doi.org/10.1001/jama.2016.12770





Etiología de nódulos pulmonares en pacientes con cáncer mamario

Etiology of pulmonary nodules in patients with breast cancer

Carolina Álvarez^a, Luis Guzmán^a, Sandra Díaz^a, José Carreño^b, Rafael Beltrán^c, Ricardo Buitrago^c, Carlos Carvajal^c

- ^a Cirugía de seno y tejidos blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
- ^b Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
- c Clínica de Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Carolina Álvarez Tapias Correo electrónico: carolinaalvareztapias@gmail.com

Fecha de sometimiento: 17/01/2019 Fecha de aprobación: 20/01/2020

Disponible en Internet el 11 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVES:

Nódulo pulmonar solitario; Nódulos pulmonares múltiples; Metástasis de la neoplasia; Neoplasias de la mama

Resumen

Objetivo: Describir los diagnósticos histopatológicos a partir de los casos de las pacientes con cáncer de mama que fueron llevadas a resección de nódulos pulmonares en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Materiales y métodos: Se desarrolló un estudio tipo serie de casos donde se describen las características clínicas, histológicas y anatomopatológicas de un grupo de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de mama de novo o que durante su enfermedad presentaron nódulos pulmonares que requirieron resección quirúrgica mediante cuña pulmonar o lobectomía en el INC, entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de abril de 2018. Resultados: En el periodo de estudio se realizaron 225 resecciones en cuña pulmonar y lobectomías, 55 de estos pacientes tenían diagnóstico de cáncer de mama, de los cuales el 69,1% fueron de origen neoplásico, 26 pacientes fueron metástasis de cáncer mama (47,3%), 9 pacientes tenían segundo primario pulmonar (16,4%) y un paciente tenía concomitantemente cáncer primario pulmonar y una metástasis de mama (1,8%). Otras 2 pacientes tenían metástasis de otros órganos, uno de recto y uno de tiroides (3,6%), mientras que las 17 pacientes restantes presentaron reporte de lesiones pulmonares benignas en la anatomía patológica (30,9%).

Conclusión: La presencia de nódulos pulmonares en pacientes con cáncer de mama no siempre son secundarias a enfermedad metastásica en pulmón; pueden existir otras etiologías como cancer primario pulmonar, metástasis de otros órganos, tumores benignos o infecciones. Conocer la etiología de los nódulos pulmonares en pacientes con cáncer de mama es determinante para evaluar las opciones terapéuticas que pueden variar desde el manejo quirúrgico hasta el manejo sistémico.

KEYWORDS:

Solitary Pulmonary Nodule; Multiple Pulmonary Nodules; Neoplasm metastasis; Breast neoplasms

Abstract

Objectives: To describe the histopathological diagnoses of patients with breast cancer who underwent resection of pulmonary nodules at the National Cancer Institute (INC) of Bogotá.

Materials and methods: A case-series study was developed to describe the clinical, histological and anatomopathological characteristics of a sample of patients with a diagnosis of de novo metastatic breast cancer or whom presented with pulmonary nodules during their disease that required surgical resection by wedge pulmonary or lobectomy in the INC, between January 1, 2015 and April 30, 2018.

12 C. Álvarez et al.

Results: During the study period, 225 resections were performed in lung wedge and lobectomies, 55 of these patients had a diagnosis of breast cancer, of which 69.1% were of neoplastic origin, 26 (47.3%) were metastatic of breast cancer, 9 (16.4%) second primary pulmonary and 1 (1.8%) patient had concomitantly primary lung cancer and a breast metastasis. Another 2 (3.6%) patients had metastases from other organs, one from the rectum and one from the thyroid, while the remaining 17 (30.9%) patients presented a report of benign lung lesions in the pathology.

Conclusion: The presence of pulmonary nodules in patients with breast cancer are not always secondary to metastatic disease. Other etiologies may exist, such as primary pulmonary cancer, metastasis from other cancers, benign lung tumors or infections. Knowing the etiology of pulmonary nodules in patients with breast cancer is crucial to evaluate the therapeutic options that can vary from surgical management to systemic management

Introducción

En Colombia, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia representando el 24% de todos los cánceres en mujeres (1). El 1,7% de las pacientes presentan casos nuevos de cáncer de mama en estadio IV (2). El pulmón es uno de los principales sitios de metástasis de cáncer de mama, especialmente en los tumores triple negativos, a diferencia de los tumores luminales donde el sitio más común son los huesos (3). La presencia de nódulos pulmonares en imágenes diagnósticas de estadificación o seguimiento son muy frecuentes en pacientes con cáncer y de ahí la importancia de su confirmación histopatológica por la posibilidad de encontrar otras etiologías como: segundos tumores primarios pulmonares, metástasis de otros órganos, tumores pulmonares benignos, infecciones, vasculitis o secundarios a enfermedades exposicionales (4-7).

Es importante aclarar la etiología de los nódulos pulmonares en las pacientes con cáncer de mama ya que su etiología determina el abordaje terapéutico (8). El diagnóstico de enfermedad metastásica por cáncer de mama implica el uso de tratamientos sistémicos agresivos, con un impacto significativo en la supervivencia global que puede llegar a 12 o 24 meses en algunas series (6, 9,10). A diferencia del diagnóstico de segundos tumores primarios pulmonares que requieren una estadificación y un manejo diferente dado que el tratamiento administrado con intención curativa puede lograr supervivencias por encima del 90% (11).

La mayoría de los estudios que reportan la etiología de los nódulos pulmonares en pacientes con cáncer de mama son series de casos retrospectivas (4). Es de interés conocer los datos que existen el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el propósito de este estudio es describir los diagnósticos histopatológicos a partir de los casos de las pacientes tratadas con diagnóstico de cáncer de mama y que fueron llevadas a resección quirúrgica de nódulos pulmonares.

Materiales y métodos

Este estudio corresponde a una serie de casos de 3 años que incluyó la información detallada en los registros clínicos. En estos, se describen las características clínicas, histológicas y anatomopatológicas de un grupo de pacientes atendidos en el INC con diagnóstico confirmado de cáncer de mama que durante el transcurso de su enfermedad presentaron nódulos pulmonares en sus imágenes diagnósticas de tórax

y que posteriormente se llevaron a resección quirúrgica mediante cuña pulmonar o lobectomía; de esta serie se excluyeron las pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón previo al diagnóstico de cáncer de mama.

El estado clínico del cancer de mama se basó en la información reportada en la consulta de cirugía de seno y tejidos blandos. El tipo histopatológico, los estados de receptores de estrógeno, progesterona y el ERB2 se determinaron mediante el reporte de inmunohistoquímica del servicio de patología y en caso de ERB2 equivoco fue mediante el reporte de la inmunización fluorescente in situ (FISH).

El tamaño y el tipo de nódulo pulmonar se basó en el reporte de la tomografía de tórax previa al procedimiento quirúrgico, en los casos donde existían múltiples nódulos se tomó como medida el nódulo de mayor tamaño descrito en el reporte.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables clínicas, histológicas y anatomopatológicas mediante estimación de proporciones para las variables categóricas y medidas de tendencia central (promedios, medianas, desviaciones estándar y rangos) para las variables numéricas. Se incluyeron tablas de contingencia para discriminar algunos resultados.

Este protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética institucional y vigilado por el grupo de monitoría clínica, la información obtenida fue registrada en la plataforma RedCap y analizada con SPSS versión 17.

Resultados

Entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de abril de 2018, se realizaron 225 resecciones en cuña pulmonar y lobectomías por el servicio de cirugía de tórax del INC. Se seleccionaron 55 que fueron resecciones de nódulos pulmonares en pacientes con cáncer de mama. Las características clínicas e histopatológicas de los casos seleccionados se describen en la tabla 1

La cirugía de resección de nódulos pulmonares se realizó después de la cirugía de la mama en 41 pacientes (74,6%), antes en 11 pacientes (20%) y en el mismo tiempo quirúrgico en tres pacientes (5,4%). El tiempo transcurrido entre la cirugía de la mama y la cirugía del pulmón fue de entre 36 y 120 meses, no hubo relación de este periodo de tiempo con la etiología de metástasis de mama, primario pulmonar o etiología benigna.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes con cáncer de mama llevadas a resección de nódulos pulmonares en el INC

Edad (años) 59,3 Rango 26-82 Género Tobal de resección pulmonar Resección en cuña pulmonar 51 92,7 Lobectomía 4 7,3 Estadio clínico del cáncer de mama 1 5 9,1 IIA 8 14,5 IIB 9 16,4 IIIA 10 18,2 IIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 10 10 18,2 IIIB 16 29,1 III 10 18,2 III III 2 3,6 10 18,2 III III 10 18,2 III III 10 18,2 III III 10 18,2 III III III 10 18,2 III III 10 18,2 III III	Características	No.	%
Rango 26-82 Género Mujeres 55 100 Tipo de resección pulmonar 51 92,7 Lobectomía 4 7,3 Estadio clínico del cáncer de mama 7 1 IIA 8 14,5 1 IIB 9 16,4 1 1 1,8 1 1 1,4 1 1,8 1 1,4 1 1,8 1,4 1 1,8 1,4 1 1,8 1,4 1 1,8 1,4 1 1,8 1,4 1 1,8 1,4 1 1,8 1,2 1,4 1,8 1,4 1,2 1,4 <t< td=""><td>Edad (años)</td><td></td><td></td></t<>	Edad (años)		
Género Mujeres 55 100 Tipo de resección pulmonar 51 92,7 Lobectomía 4 7,3 Estadio clínico del cáncer de mama 3 14,5 IIIA 8 14,5 IIB 9 16,4 IIIA 10 18,2 IIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama U Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno 2 27,3 Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona 16 29,1 Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9	Mediana	59	9,3
Mujeres 55 100 Tipo de resección pulmonar 8 92,7 Lobectomía 4 7,3 Estadio clínico del cáncer de mama 5 9,1 IIA 8 14,5 IIB 9 16,4 IIIA 10 18,2 IIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama U Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno 70,9 Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona 7 16 29,1 Desconocido 9 16,4 29,1 Desconocido 9 16,4 29,1 Estado de ERB2 11 20	Rango	26	-82
Tipo de resección pulmonar 51 92,7 Lobectomía 4 7,3 Estadio clínico del cáncer de mama 5 9,1 IIIA 8 14,5 IIB 9 16,4 IIIA 10 18,2 IIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama V Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno V 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona V 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 V 33 60,0 Positivo 33 60,0 Negativo 33 <td>Género</td> <td></td> <td></td>	Género		
Resección en cuña pulmonar 51 92,7 Lobectomía 4 7,3 Estadio clínico del cáncer de mama 5 9,1 IIIA 8 14,5 IIB 9 16,4 IIIA 10 18,2 IIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama V 3 Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno V 7,3 Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona V 7,3 Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 <td>Mujeres</td> <td>55</td> <td>100</td>	Mujeres	55	100
Lobectomía 4 7,3 Estadio clínico del cáncer de mama 1 5 9,1 IIIA 8 14,5 IIIB 9 16,4 IIIIA 10 18,2 IIIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama U 3 5,5 Desconocido 4 7,3 8 Lobulillar 1 1,8 0 1 1,8 1 Otros 5 9,0 0 0 2 3,0 7 9,0 0 0 9 7,0,9 9 0 9 1,8 1,8 1,8 1,8 1,8 1,8 1,8 1,8 1,2 1,0 1,0 1,0 1,0 2,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 1,0 </td <td>Tipo de resección pulmonar</td> <td></td> <td></td>	Tipo de resección pulmonar		
Estadio clínico del cáncer de mama I	Resección en cuña pulmonar	51	92,7
I	Lobectomía	4	7,3
IIIA	Estadio clínico del cáncer de mama		
IIIB 9 16,4 IIIIA 10 18,2 IIIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 30 54,5 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	I	5	9,1
IIIIA 10 18,2 IIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	IIA	8	14,5
IIIB 16 29,1 IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	IIB	9	16,4
IIIC 2 3,6 IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	IIIA	10	18,2
IV 3 5,5 Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	IIIB	16	29,1
Desconocido 2 3,6 Tipo histológico del tumor en la mama 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno 89 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona 8 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 9 16,4 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	IIIC	2	3,6
Tipo histológico del tumor en la mama Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	IV	3	5,5
Ductal 45 81,8 Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Desconocido	2	3,6
Lobulillar 1 1,8 Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Tipo histológico del tumor en la mama		
Otros 5 9,0 Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Ductal	45	81,8
Desconocido 4 7,3 Estado receptores de estrógeno 39 70,9 Positivo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona 70,9 Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Lobulillar	1	1,8
Estado receptores de estrógeno Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Otros	5	9,0
Positivo 39 70,9 Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Desconocido	4	7,3
Negativo 15 27,3 Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Estado receptores de estrógeno		
Desconocido 1 1,8 Estado de receptores de progesterona 30 54,5 Positivo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 V Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Positivo	39	70,9
Estado de receptores de progesterona Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Negativo	15	27,3
Positivo 30 54,5 Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Desconocido	1	1,8
Negativo 16 29,1 Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Estado de receptores de progesterona		
Desconocido 9 16,4 Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Positivo	30	54,5
Estado de ERB2 Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Negativo	16	29,1
Positivo 11 20,0 Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Desconocido	9	16,4
Negativo 33 60,0 Desconocido 4 7,3	Estado de ERB2		
Desconocido 4 7,3	Positivo	11	20,0
•	Negativo	33	60,0
Equívoco ^a 7 12,7	Desconocido	4	7,3
	Equívoco ^a	7	12,7

^a El FISH para ERB2 equivoco fue positivo en 2 (3,5%) pacientes y negativo en 5 (9,1%) pacientes

De las 55 pacientes llevadas a resección de nódulos pulmonares, 26 pacientes tenían metástasis de cáncer de mama (47,3%), 9 pacientes tenían un segundo cáncer primario pulmonar (16,4%) y una paciente tenía concomitantemente un primario pulmonar y una metástasis de mama (1,8%). Por otra parte, dos pacientes tenían metástasis de otros órganos (3,6%), una de recto y una de tiroides y las 17 pacientes restantes tenían etiologías benignas de

sus nódulos pulmonares (30,9%): 15 pacientes fueron reportados como negativos para malignidad (27,3%) y 2 pacientes tenían diagnóstico de hamartomas (3,6%).

En esta serie, 31 pacientes se encontraban en etapas avanzadas del cáncer mamario (56,4%), de estas, 23 pacientes tenían nódulos de origen neoplásico: 18 pacientes presentaban metástasis pulmonares del cáncer de mama (58%) y 3 tuvieron segundos primarios de pulmón. El 40% de las pacientes tenían cáncer de mama temprano y de este grupo (n=22), 7 tenían enfermedad metastásica en pulmón y 6 evidenciaban segundos primarios de pulmón.

De las 27 pacientes que presentaron algún nódulo pulmonar con metástasis de la mama, incluyendo la paciente que también tenía tumor primario pulmonar, 7 tenían reporte de receptores hormonales diferente en la patología pulmonar a la reportada previamente en el tumor mamario inicial (25,9%). En el caso del ERB2, este cambio se observó en el 14,8% de los casos (n=4) (tabla 2).

Tabla 2. Cambio de receptores hormonales y del ERB2 en la metástasis pulmona

	recep horm	Cambios de receptores hormonales n=27		oios de RB2 =27
	No	%	No	%
	.,,	,,	.,,	,,
Sin cambio	19	70,4	20	74,0
Cambio de negativo en la mama a positivo en la metástasis	5	18,5	1	3,7
Cambio de positivo en la mama a negativo en la metástasis	2	7,4	3	11,1
Sin dato ^a	1	3,7	3	11,1

^a No hay registro de los receptores hormonales o del ERB2.

De las 9 pacientes con cáncer de pulmón 5 tenían adenocarcinoma invasor, 1 adenocarcinoma in situ, 1 adenocarcinoma mínimamente invasivo, 1 carcinoma no especificado en otra parte (NOS) y 1 tumor neuroendocrino pulmonar. La paciente con metástasis de mama que también tenía tumor primario pulmonar se trataba de un adenocarcinoma in situ.

En la serie estudiada, 34 de las pacientes se sometieron a resección por nódulos de 8 mm o más de tamaño en la escanografía (61,8%), 9 por nódulos entre 5 y 7 mm (16,4%), 9 pacientes por nódulos menores de 5 mm y no hay dato del tamaño en el reporte de la escanografía en 3 pacientes (5,4%). El tipo de nódulo pulmonar resecado en las pacientes del estudio fue: 36 pacientes con nódulo sólido (65,5%), 8 pacientes con subsólido (14,5%), 7 pacientes que tenían nódulos sólidos y subsólidos (12,7%) y 4 pacientes en las que no había dato del tipo de nódulo (7,3%). En la tabla 3 se relaciona la patología del nódulo pulmonar con respecto al tamaño del nódulo y en la tabla 4 la patología con respecto al tipo de nódulo.

En este estudio, 15 pacientes presentaban nódulo pulmonar solitario (27,3%) y 40 pacientes tenían más de un nódulo pulmonar (72,7%). En la tabla 5 se relaciona

4 C. Álvarez et al.

Tabla 3. Resultados de anatomía patológica de los nódulos pulmonares resecados quirúrgicamente en pacientes con cáncer de mama en relación con el tamaño del mismo

Resultado de patología de la resección pulmonar									
Tamaño del nóduloª	Metastásico de mama	Primario pulmonar	Metástasis de otro tumor	Primario pulmonar y metástasis de cáncer de mama	Negativo para malignidad	Tumor benigno	Total n (%)		
< 5 mm	4	0	1	0	4	0	9 (16,4)		
≥ 5 - 7 mm	2	1	0	0	4	2	9 (16,4)		
≥ 8 mm	18	7	1	1	7	0	34 (61,8)		
No dato ^b	2	1	0	0	0	0	3 (5,4)		
Total n(%)	26 (47,3)	9 (16,4)	2 (3,6)	1 (1,8)	15 (27,3)	2 (3,6)	55 (100)		

En caso de nódulo múltiple, esta cifra corresponde al nódulo de mayor tamaño descrito en el reporte de radiología de la escanografía.

Tabla 4. Resultados de anatomía patológica de los nódulos pulmonares resecados quirúrgicamente en pacientes con cáncer de mama en relación con el tipo de nódulo

	Resultado de patología de la resección pulmonar									
Tipo de nódulo	Metastásico de mama	Primario pulmonar	Metástasis de otro tumor	Primario pulmonar y metástasis	Negativo	Tumor benigno	Total n (%)			
Sólido	21	4	0	0	9	2	36 (65.5)			
Subsolido	0	2	1	1	4	0	8 (14.5)			
Sólido y subsólido	3	3	1	0	0	0	7 (12.7)			
No dato ^a	2	0	0	0	2	0	4 (7.3)			
Total n(%)	26 (47,3)	9 (16,4)	2 (3,6)	1 (1,8)	15 (27,3)	2 (3,6)	55 (100)			

^aNo hay registro del tipo de nódulo en el reporte de radiología de la escanografía.

la patología del nódulo con respecto a su presentación: solitario o múltiple. Al comparar los pacientes con nódulos solitarios, su tamaño y el resultado histopatológico, se encontró que 9 de los 11 pacientes con nódulo solitario de 8 mm o más, tenían una etiología neoplásica y 5 pacientes tenían metástasis de mama. Al comparar los pacientes con nódulo múltiple con el tamaño del nódulo y el reporte de la patología, se encontró que 18 de las 23 pacientes que tenían nódulos múltiples de 8 mm o más, tenían una etiología neoplásica y 13 de ellas presentaban metástasis de cáncer de mama.

Dentro de los casos recolectados, 21 pacientes tenían nódulos unilaterales (38%), 26 pacientes bilaterales (47%), en 6 pacientes no se obtuvo dato de lateralidad (11%). De los 21 pacientes con nódulos unilaterales, 16 tenían etiología neoplásica y 9 presentaban metastásicos de mama. De las 28 pacientes con nódulos bilaterales, 19 tenían etiología neoplásica y 15 evidenciaban metastásicos de mama.

Se presentaron cuatro complicaciones: una paciente presentó lesión de arteria interlobar durante la lobectomía y otra presentó lesión de mamaria interna en la resección

Tabla 5. Resultados de anatomía patológica de los nódulos pulmonares resecados quirúrgicamente en pacientes con cáncer de mama en relación con su presentación: solitario o múltiple

Nódulo Pulmonar	Metastásico de mama	Metastásico de otro lugar	Negativo	Segundo primario y metastásico	Tumor benigno	Tumor segundo primario	Total general n(%)
Múltiple	20	1	11	1	2	5	40 (72,7)
Solitario	6	1	4			4	15 (27,2)
Total general	26	2	15	1	2	9	55 (100)

^bNo hay registro del tamaño del nódulo en el reporte de radiología de la escanografía.

en cuña pulmonar asociada a un síndrome adherencial severo, las dos pacientes se manejaron con conversión a toracotomía y control vascular. Dos hernias pulmonares diagnosticadas en el postoperatorio mediato. Ninguna paciente requirió transfusión de sangre y no se presentaron muertes relacionadas con el procedimiento.

Discusión

La presencia de nódulos pulmonares durante el diagnóstico o el seguimiento de pacientes con cáncer de mama dificultan la estadificación inicial y demandan mayor atención en aquellas pacientes que ya fueron tratadas y se encuentran en seguimiento. Asumir que todo nódulo pulmonar en una paciente con cáncer de mama es compatible con metástasis puede llevar a terapias sistémicas innecesarias o por el contrario se podría evitar la administración de un tratamiento adecuado de un segundo primario (10). Por esto, conocer la etiología de los nódulos pulmonares en pacientes con cáncer de mama es una información relevante para los cirujanos de mama y oncólogos clínicos, con el objetivo de ofrecer mejores estrategias terapéuticas a las pacientes.

Periodos largos entre la aparición de nódulos pulmonares y el diagnóstico de cáncer de mama hace pensar en otra etiología de estos nódulos, diferente a la de metástasis de mama (4). En esta serie de estudio el 74,6% de las pacientes fueron llevadas a resección de los nódulos pulmonares después de la cirugía de la mama en un periodo de 36 meses, periodo que se puede considerar largo y que nos haría pensar en una asociación con un segundo primario, pero no encontramos ninguna asociación con alguna etiología en especial, neoplásica o no, esto es compatible con la posibilidad de recurrencia del cáncer de mama hasta 10 años después de su tratamiento inicial (12).

Li et al. (13), en la serie de casos más grande que se encuentra en la literatura, con 812 pacientes con cáncer de mama y nódulos pulmonares, encontraron que 482 pacientes tenían nódulos pulmonares benignos (59%) y 330 tenían nódulos malignos (41%), y en la serie de estudio se obtuvieron unos hallazgos diferentes porque el 30,9% de los pacientes tenían nódulos benignos y 69,1% tenían origen neoplásico. Estos resultados pueden estar explicados por que en la serie de Li et al., el 76% de los pacientes tenían nódulos pulmonares menores de 10 mm y el 24% tenían nódulos de 10 mm o más, es decir la población de pacientes con nódulos pulmonares pequeños era mayor y es conocido que los nódulos pulmonares de mayor tamaño tienen más riesgo de ser de origen neoplásico (13, 14). En cambio, en la serie de estudio el 32,8% tenían nódulos menores de 8 mm y el 61,8% tenían nódulos de 8 mm o más.

Matsuura et al. (6) describieron en su serie de 53 casos, que el 47% de los pacientes con cáncer de mama y nódulos pulmonares correspondían a metástasis de cáncer de mama, el 40% presentaban un primario pulmonar y el 13% correspondían a lesiones benignas. El porcentaje de nódulos pulmonares secundarios a metástasis de mama en esta serie de casos fue similar (47,3%), el porcentaje de primarios pulmonares fue menor (18,1%) y de lesiones benignas fue mayor (30%). Se debe tener en cuenta que Matsuura incluye únicamente pacientes que presentaron

nódulos pulmonares después de recibir una cirugía curativa de mama, es decir, durante el seguimiento. A diferencia de esta serie que incluyó también pacientes que durante su diagnóstico presentaron nódulos pulmonares.

Al revisar la etiología de los nódulos pulmonares y el estadio del cáncer de mama, no hubo una asociación entre los estadios avanzados y los nódulos pulmonares con metástasis.

La mitad de las 10 pacientes con cáncer de pulmón, incluyendo la paciente que también tenía metástasis de mama, tenían adenocarcinoma invasor y tres pacientes tenían adenocarcinomas tempranos: dos in situ y una mínimamente invasivo, lo que sugiere la posibilidad de realizar diagnóstico en etapas muy tempranas del cáncer de pulmón.

Se presentó cambio en el perfil de inmunohistoguímica de las metástasis de mama de 25,9% en los receptores hormonales y de 14,8% en el oncogén ERB2. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas porque en algunos casos podría cambiar el enfoque de tratamiento sistémico (15). Cuando se sospecha metástasis pulmonar de mama se debe valorar el cambio en la expresión del receptor debido a que cada vez existen más pruebas que sugieren que los receptores tienden a cambiar durante el curso de la enfermedad (3). En una cohorte de estudios de Suecia, los marcadores tumorales de cáncer de mama se encontraron alterados por la progresión natural del tumor y las terapias adyuvantes (16). Cuando los tumores ERB2 positivos pasan a ser negativos, el riesgo de muerte entre los pacientes aumenta significativamente llegando a ser de 48%. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda reevaluar el estado de ER / PR y ERB2 en el cáncer de mama metastásico cuando el estado del receptor en el momento del diagnóstico inicial es desconocido, negativo o no expresado (3). Algunos estudios han demostrado que el estatus de receptor hormonal ha diferido hasta en un 28% (9).

El tamaño es una característica importante en la evaluación de los nódulos pulmonares (13): 34 pacientes de las 55 incluidas en el estudio tenían nódulos mayores a 8 mm y de estos 27 pacientes tenían etiología neoplásica, es decir casi el 80% de las pacientes con nódulos mayores a 8 mm sometidas a resección quirúrgica presentaron etiología neoplásica que cambió la conducta en el manejo definitivo de las pacientes con cáncer de mama.

En la serie de estudio, 5 pacientes de las 9 con nódulos menores de 5 mm que fueron resecadas tenían origen metastásico de mama o de otros órganos.

A pesar de que los nódulos subsólidos, especialmente los de vidrio esmerilado puro, se consideran característicos de adenocarcinomas de pulmón, Tanaka et al. (17) no consideran que esta asociación sea tan clara en las pacientes con cáncer de mama y este hallazgo también se obtuvo en este estudio, donde no se encontró ninguna relación entre nódulo subsólido y cáncer de pulmón, aunque esto puede estar asociado a que 3 de las 9 pacientes con cáncer de pulmón tenían nódulos subsólidos y sólidos, dando un carácter inespecífico a este hallazgo. Por otro lado, 21 pacientes de las 27 con metástasis de mama, incluyendo la paciente que también tenía cáncer pulmonar, tenían nódulos pulmonares sólidos; este

16 C. Álvarez et al.

hallazgo está relacionado con el estudio de Kinoshita, que encontró que nódulos sólidos con bordes bien definidos y sin broncograma aéreo se asocian significativamente con metástasis de cáncer de mama (12).

En una serie de 30 pacientes con nódulo pulmonar solitario y cáncer de mama, se describió que el 93% presentaban etiología neoplásica y la mayoría eran primarios pulmonares (17). En la serie de estudio, el 73,3% de los pacientes con nódulo pulmonar solitario tenían origen neoplásico y únicamente 4 de los 15 pacientes con nódulo pulmonar solitario tenían un cáncer pulmonar.

Tanaka et al. (18) describieron que los nódulos pulmonares múltiples se asocian a la presencia de metástasis de cáncer mamario al reportar que el 64,1% de los nódulos múltiples en su serie correspondían a metástasis de mama. En la serie de estudio esta asociación también se encontró ya que 21 de los 27 pacientes con metástasis de mama, incluyendo la que también tenía un cáncer pulmonar, tenían nódulos múltiples. Tanaka et al. (18) también aseguraron que es probable que múltiples nódulos pulmonares no tengan la misma etiología en la misma paciente y esto se puede ver claramente en los resultados del estudio donde se encontró que una paciente tenía metástasis de mama y también un primario pulmonar, hallazgos que llevan a recomendar que se reseguen varios nódulos pulmonares en el mismo tiempo quirúrgico y también a cuestionar el papel de la metastasectomía pulmonar en las pacientes con cáncer de mama, que no es uno de los objetivos de este estudio.

Dal Agnol et al. (19), en su artículo de revisión muestran un 4,4% de porcentaje de conversión a toracotomía en resecciones pulmonares monopuerto, cifra por debajo de la cual se tomó como referencia. Las dos hernias pulmonares presentadas que son complicaciones raras del abordaje toracoscópico y que se asocian a un cierre menos meticuloso de incisiones pequeñas de la pared torácica (20).

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra: el diseño y la naturaleza retrospectiva, el reducido número de pacientes, la calidad de la información en el reporte de radiología, ya que en ocasiones no existía el reporte del tamaño, y el tipo o el número de los nódulos pulmonares. Sin embargo, esta serie es el primer estudio local que determina la etiología de los nódulos pulmonares en pacientes con cáncer de mama.

Los resultados obtenidos de este estudio sugieren la importancia de determinar la etiología de los nódulos pulmonares en pacientes con cáncer de mama que vayan a ser sometidos a resección quirúrgica y de esta manera evitar la formulación de terapias sistémicas innecesarias y al mismo tiempo la no administración de un tratamiento adecuado a un segundo primario a las pacientes con cáncer de mama.

Financiación

No existieron fuentes de financiación

Conflictos e independencia editorial

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Bibliografía

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of Incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
- 2. Instituto Nacional de Cancerlogía. Tabla 21. Casos nuevos de cáncer de mama en pacientes residentes en Bogotá, según estado clínico al Ingreso y régimen de afiliación, INC, Colombia, 2015. En: Anuario Estadístico 2015. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerlogía; 2018. p. 59.
- Chikarmane SA, Tirumani SH, Howard SA, Jagannathan JP, Dipiro PJ. Metastatic patterns of breast cancer subtypes: what radiologists should know in the era of personalized cancer medicine. Clin Radiol. 2015;70(1):1-10. https://doi.org/10.1016/j.crad.2014.08.015
- Caparica R, Pérez Mak M, Rocha CH, Isaacsson-Velho PH, Viana P, Moura MRL, et al. Pulmonary Nodules in Patients With Nonpulmonary Cancer: Not Always Metastases. J Glob Oncol. 2016;2(3):138-44. https://doi.org/10.1200/JGO.2015.002089
- Welter S, Jacobs J, Krbek T, Tötsch M, Stamatis G. Pulmonary metastases of breast cancer. When is resection indicated? Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(6):1228-34. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2008.07.063
- Matsuura K, Itamoto T, Noma M, Ohara M, Akimoto E. Significance of lung biopsy for the definitive diagnosis of lung nodules in breast cancer patients. 2018;8(2):250-6. https://doi.org/10.3892/mco.2017.1511
- 7. Barjaktarevic I, Arenberg D, Grimes BS, Ruchalski K, Aberle DR. Indeterminate Pulmonary Nodules: How to Minimize Harm. Semin Respir Crit Care Med. 2016;37(5):689-707. https://doi.org/10.1055/s-0036-1592187
- 8. Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degnim AC, et al. Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer: time for a second look? Ann Surg Oncol. 2010;17(9):2419-26. https://doi.org/10.1245/s10434-010-1016-1
- 9. Fan J, Chen D, Du H, Shen C, Che G. Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2015;7(8):1441-51.
- Rena O, Papalia E, Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A, Maggi G, et al. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol. 2007;33(5):546-50. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.12.015
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classi fi cation for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39-51. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009

- 12. Kinoshita T, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Wada M, Aokage K, et al. The availability of pre- and intraoperative evaluation of a solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2015; 21(1):31-6. https://doi.org/10.5761/atcs.oa.14-00025
- Li F, Armato SG, Giger ML, MacMahon H. Clinical significance of noncalcified lung nodules in patients with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2016;159(2):265-71. https://doi.org/10.1007/s10549-016-3937-2
- 14. Hammer MM, Mortani-Barbosa EJ. Predictive factors for malignancy in incidental pulmonary nodules detected in breast cancer patients at baseline CT. Eur Radiol. 2017;27(7):2802-9. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4627-5
- Raab SS, Berg LC, Swanson PE, Wick MR. Adenocarcinoma in the lung in patients with breast cancer. A prospective analysis of the discriminatory value of immunohistology. Am J Clin Pathol. 1993;100(1):27-35. https://doi.org/10.1093/ajcp/100.1.27
- 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. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.2482
- 17. Tanaka K, Shimizu K, Ohtaki Y, Nakano T, Horiguchi JUN, Oyama T, et al. Diagnosis and surgical resection of solitary pulmonary nodules in patients with breast cancer. 2013;117-23. https://doi.org/10.3892/mco.2012.21
- 18. Tanaka F, Li M, Hanaoka N, Bando T, Fukuse T, Hasegawa S, et al. Surgery for pulmonary nodules in breast cancer patients. Ann Thorac Surg. 2005;79(5):1711-4; discussion 1714-5. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.10.033
- Dal Agnol G, Bourdages-Pageau E, Royo-Crespo I, Ugalde PA. Management of perioperative complications during uniportal video-assisted thoracoscopic surgery. Video-assist Thorac Surg. 2017;2:62. https://doi.org/10.21037/yats.2017.08.18
- Ema T, Funai K, Kawase A, Oiwa H, Iizuka S, Shiiya N. Incarceration hernia of the lung after video-assisted thoracic surgery requiring emergency operation:
 A case report. J Thorac Dis. 2018;10(7):541-3.

 https://doi.org/10.21037/jtd.2018.06.63





ARTÍCULO ORIGINAL

Traducción y adaptación transcultural de la escala FACIT-Pal para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado en Colombia

Transcultural adaptation of the scale FACIT-Pal to measure quality of life in patients having advanced cancer in Colombia

Bilena Molina^a, Luisa Rodríguez^a, Adriana Valdelamar^a, Ricardo Sánchez^{a,b}

Autor para correspondencia: Bilena Margarita Molina Arteta Correo electrónico: bilenamargarita@gmail.com

Fecha de sometimiento: 26/10/2018 Fecha de aprobación: 11/12/2019

Disponible en Internet el 13 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVES:

Calidad de vida; Encuestas y cuestionarios; Estudios de validación; Psicometría; Neoplasia; Cuidados paliativos

Resumen

Introducción: La medición de la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado por medio de escalas permite evaluar objetivamente un desenlace prioritario en este tipo de pacientes. Los instrumentos de medición deben ser claros, comprensibles y consistentes independientemente del contexto cultural en el que se utilicen.

Objetivo: Traducir y adaptar transculturalmente la escala FACIT-Pal en pacientes con cáncer avanzado en Colombia.

Métodos: Proceso realizado según los pasos sugeridos por la metodología del grupo FACIT para traducción y adaptación transcultural. Se realizó una prueba piloto aplicada a 10 pacientes colombianos con cáncer avanzado que asistieron al servicio de cuidados paliativos del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Resultados: En la adaptación los ítems Pal-1, 5,10,12 y 14 fueron modificados en la versión reconciliada y no hubo cambios en la traducción de las instrucciones y opciones de respuestas; tras la prueba piloto los ítems que fueron confusos para los pacientes fueron Pal-5 y 9 y ningún ítem fue ofensivo.

Conclusiones: Se generó una versión adaptada transculturalmente para ser validada en pacientes con cáncer avanzado en Colombia.

Keywords:

Quality of life; Surveys and questionnaires; Validation studies; Psychometrics; Neoplasms; Palliative care

Abstract

Introduction: Measuring quality of life in patients having advanced cancer using scales allows to objectively evaluate a prioritary outcome in this group of patients.

Objective: to translate and adapt the FACIT-Pal scale cross-culturally in patients with advanced cancer in Colombia.

Methods: The study was carried out according to the steps suggested by the FACIT group for translation and transcultural adaptation of scales. A pilot test was applied to 10

^a Grupo Área Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

19 B Molina et al.

Colombian patients who attended the palliative care service of the Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Results: in the adaptation the items Pal-1, 5,10,12 and 14 were modified in the reconciled version and there were no changes in the translation of the instructions and answer options; after the pilot test, the items that were confusing for the patients were Pal-5 and 9 and no items were offensive.

Conclusions: A transculturally adapted version of the FACIT-Pal was generated; this version can be validated in patients diagnosed with advanced cancer in Colombia.

Introducción

Según las estadísticas publicadas por Globocan, para 2012 se diagnosticaron a nivel mundial 14,1 millones casos nuevos de cáncer y se registraron alrededor de 8,2 millones de muertes por cáncer, de las cuales aproximadamente 5,3 millones (65%) tuvieron lugar en regiones poco desarrolladas (1). Según las estadísticas emitidas por el INC en su publicación sobre la incidencia, la mortalidad y la prevalencia de cáncer, para el periodo 2007-2011 se estimaron en Colombia 29.734 casos nuevos de cáncer por año en hombres y 33.084 en mujeres (1, 2). Esta tendencia podría ir en aumento a través de los años, lo que proyecta para 2035 alrededor de 152.901 casos nuevos, afectando más a las mujeres menores de 65 años en comparación con los hombres mayores de 65 años (3).

Se desconocen estadísticas específicas de cáncer en estatificación avanzada y esto puede deberse a factores relacionados con el retraso en el diagnóstico oportuno, que tienen que ver con los sistemas de salud y las técnicas de tamización, muchas de las cuales no se encuentran disponibles de manera universal, y que cuentan una mala interpretación de los resultados y un seguimiento inadecuado. Todo lo anterior representa grandes repercusiones psicoafectivas, sociales y económicas para el paciente, lo que impone un reto para el sistema de salud (4, 5).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha buscado estrategias para mitigar los problemas que afectan la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado. Una de ellas es la implementación de los cuidados paliativos, definidos como "los cuidados apropiados para el paciente con una enfermedad avanzada y progresiva, en donde el control del dolor y otros síntomas, así como los aspectos psicosociales y espirituales cobran la mayor importancia" (6). El cuidado paliativo se encamina a "ofrecer una atención integral del enfermo para mejorar su calidad de vida y la de su familia, alcanzar una muerte digna y facilitar el proceso del duelo" (7). En la mayoría de los casos de pacientes en cuidados paliativos se experimentan síntomas debidos no solo a la enfermedad sino a su tratamiento. Dichos síntomas, junto con sus implicaciones sobre la funcionalidad, aspectos emocionales y repercusiones sobre el entorno social y familiar afectan en diversos grados la calidad de vida del paciente; este escenario justifica que se deba evaluar de manera sistemática, válida y confiable dicho constructo teniendo en cuenta su importancia como desenlace clínico en pacientes con cáncer.

La calidad de vida es considerada como un estándar de calidad en la atención clínica. Bien se sabe que la calidad de vida es un concepto multidimensional en el que se incluye la sintomatología, lo social, cultural, filosófico, teológico y económico, entre otros aspectos (8). También se ha destacado la relación entre la calidad de vida y la calidad de atención brindada a los pacientes (8, 9). La calidad de vida es un constructo que mide qué tanto se diferencian en el paciente los niveles de funcionamiento y satisfacción ideales, de los que este tiene en la realidad que vive (10, 11). Así mismo, la calidad de vida representa un desenlace valioso al permitir vigilar los cambios en la sintomatología que experimentan los pacientes, los cuales ellos mismos reportan a través del tiempo, facilitando la comunicación entre médicos y pacientes, identificando y priorizando problemas, así como también evaluando el impacto de las intervenciones realizadas (12).

En la investigación psicosocial y en el área de la salud se ha implementado el uso de escalas de medición de calidad de vida como herramienta para evaluar la percepción que tienen los pacientes acerca de su enfermedad y sus tratamientos. A su vez, estas herramientas sirven para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas (13). El objetivo de las mediciones de calidad de vida es evaluar dominios como el bienestar físico, social, emocional, funcional y los síntomas propios de la enfermedad y los resultantes de los tratamientos (14). Si bien la medición que hacen estas escalas se realiza sobre apreciaciones subjetivas con alta variabilidad, la estructura de los instrumentos permite realizar mediciones válidas y confiables lo cual hace que también se puedan usar para evaluar el progreso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (15).

En el área de cuidados paliativos, a nivel mundial se han desarrollado diferentes instrumentos que evalúan la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado. Algunos de ellos son: el EORTC QLQ-C15-PAL desarrollado por la European Organization of Research and Treatment of Cáncer (EORTC) (16); el McGill Quality of Life Questionnaire-Cardiff Short Form (MQOL-CSF), con 8 ítems, desarrollado en Malasia (17); el Palliative Care Quality of Life Instrument (PQLI), con 28 ítems y desarrollado en Grecia (18), o el African Palliative Outcome Scale [POS] (APCA) con 14 ítems ajustados, según la escala Palliative Outcome Scale (POS), y desarrollado en África (19).

También se han desarrollado escalas específicas en cuidados paliativos que se acompañan de escalas generales. Entre ellas se encuentran la Quality of Life Questionnaire - LC13 (QLQLC13), un módulo específico del instrumento Quality of Life Questionnaire - C30 (QLQ-C30) para evaluación de la calidad de vida de pacientes con cáncer de pulmón en cuidados paliativos (20) y la Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Pal (FACIT-Pal), una sub-escala específica

que va acompañada con la escala de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - G (FACT-G) que fue desarrollada por la Organización FACIT en Estados Unidos (21, 22). La escala FACIT-Pal- versión 4 evalúa cuatro esferas (bienestar físico - 7 preguntas; bienestar social y familiar - 7 preguntas; bienestar emocional - 6 preguntas; funcionalidad - 7 preguntas) y otros aspectos adicionales específicos de cuidados paliativos, con 19 preguntas. Las respuestas están diseñadas según escala tipo Likert de 5 opciones de respuesta (nada, un poco, algo, mucho y muchísimo). Ninguna de las anteriores herramientas se encuentra validada en Colombia, por lo que es necesario realizar un proceso que permita conocer sus propiedades clinimétricas para su implementación en la investigación y en la práctica clínica diaria de los pacientes que reciben atención médica relacionada con cáncer avanzado en el contexto de cuidado paliativo.

La escala FACIT-Pal se encuentra en inglés como versión original y ha sido traducida y adaptada a diferentes lenguas africanas (23) y alemán (24), entre otros idiomas. Actualmente no existe una versión universal en español de los 14 ítems de la FACIT-Pal (5 de ellos ya se encuentran traducidos al español por la Organización FACIT dado que se utilizan dentro de otros instrumentos de medición). El objetivo del presente estudio fue disponer de una versión traducida y adaptada al español hablado en Colombia usando la metodología sugerida por la Organización FACIT (25).

Métodos

La escala de FACIT-Pal fue originalmente desarrollada y validada en inglés. Para crear la versión en español para Colombia se siguió la metodología estándar de traducción y validación multilingüe desarrollada por la Organización FACIT y colaboradores (25).

Para el proceso de traducción y adaptación de la FACIT-Pal se contó con el aval y autorización de la Organización FACIT. Este proceso se aplicó a 13 de los 19 ítems de la escala, ya que seis de ellos ya se han traducido al español. A continuación, se describe cada uno de los pasos realizados:

Pasos según la metodología para traducción transcultural según FACIT:

Traducción directa del idioma original al español colombiano

La recomendación de la Organización FACIT es incluir al menos un traductor profesional o nativo que viva en Estados Unidos en lo posible, aunque esto no es estrictamente necesario. Los traductores pueden ser profesionales de la salud u otra persona con un buen manejo y fluidez en inglés, idioma en el que está diseñada la escala. El objetivo de esta traducción directa es mantener el significado de la escala y su equivalencia semántica al momento de pasarla del inglés al español colombiano, en lugar de simplemente efectuar una traducción literal, puesto que lo que se busca es que el instrumento sea comprensible por pacientes con niveles educativos modestos en determinado país o región (25).

Siguiendo esta recomendación se contactaron dos traductores, uno de ellos profesional en medicina con fluidez

en el idioma inglés y el otro un traductor profesional, ambos residentes en Colombia, quienes de manera independiente tradujeron dos versiones al español. Para este paso no se consideró a una persona nativa que viviera en Estados Unidos, debido a las dificultades operativas para conseguirla y que este requisito es opcional de acuerdo con lo establecido por la Organización FACIT (25).

Versión reconciliada del idioma original al español colombiano

Para manejar las discrepancias entre las dos traducciones anteriores, la metodología FACIT sugiere generar una versión reconciliada de los ítems traducidos al español, la cual fue realizada por dos miembros del grupo de investigadores, angloparlantes y hablantes nativos del idioma de destino (español colombiano). La versión reconciliada seleccionó de cada una de las dos versiones disponibles los ítems que más se ajustaron y tuvieron equivalencia semántica con la versión original (25).

3. Traducción inversa del español colombiano al inglés

Una vez realizados los dos pasos anteriores (traducción directa y versión reconciliada de la escala), se solicitó la participación de una persona que cumpliera con las siguientes características: angloparlante; con dominio en el idioma de destino, en este caso español, y sin ningún conocimiento de la traducción directa realizada, y tener solo acceso a la versión reconciliada.

La versión obtenida en inglés en este paso fue comparada con la versión en inglés original y de esta manera se buscó equivalencia semántica.

Control de calidad: revisión por parte de los autores originales de escala FACIT-Pal

Se contactó a uno de los autores de la escala original FACIT-Pal, quien retroalimentó el proceso de traducción y adaptación. Con este paso se logró evaluar la equivalencia de la traducción de la versión original con la obtenida en la versión en español colombiano (traducción inversa) y así permitir la armonización y la coherencia entre los dos idiomas.

Revisión final de los comentarios de los autores de la escala FACIT-Pal

Una vez revisados los comentarios por parte de los autores de la FACIT-Pal, el grupo de investigación solicitante realizó una versión final de la escala al español colombiano. Esta adaptación y validación transcultural es la que la Organización FACIT toma en cuenta como versión preliminar para utilizarla en la prueba piloto.

6. Prueba piloto

Para esta fase la Organización FACIT envió al grupo de investigación los formatos oficiales para realización de la prueba piloto, la cual se realizó entre febrero a marzo de 2017 a un grupo de pacientes que acudió a la consulta externa de la Unidad de Cuidados Paliativos del INC. Los participantes debían hablar español como primera lengua, ser mayores de 18 años y tener diagnóstico de

21 B Molina et al.

cáncer avanzado; se excluyeron aquellos pacientes con analfabetismo o deficiencias cognitivas o sensoriales que impidieran diligenciar el instrumento. Luego del asentimiento verbal del paciente, y con la asistencia de un profesional con experiencia en aplicación de escalas, se efectuó la aplicación del instrumento. En esta entrevista se evaluó si los pacientes experimentaron alguna dificultad en las preguntas, se exploró si los ítems eran irrelevantes u ofensivos para ellos; además, se evaluó la relevancia personal y cultural de los ítems, y solicitaron nuevas propuestas en cuanto a la redacción, que eventualmente facilitaran o mejoraran la comprensión del texto. Posteriormente, los investigadores evaluaron los resultados de las entrevistas y se generó un informe en inglés con los datos obtenidos en las entrevistas realizadas, para su discusión en conjunto con la Organización FACIT. Una vez que todos los comentarios y las propuestas de los pacientes fueron evaluados, se generaron ajustes adicionales que se integraron en la versión final en español. La realización de la adaptación transcultural se enmarcó dentro de un proyecto de validación del instrumento que fue aprobado por el comité de ética del INC.

Resultados

Adaptación y validación lingüística

El proceso de adaptación y traducción transcultural de la escala FACIT-Pal se realizó entre enero a marzo de 2017. Se encontró que los ítems Pal-2, Pal-4, Pal-5, Pal-6, Pal-7, Pal-13 y Pal-14 presentaron diferencias entre las dos traducciones (tabla 1). Para los ítems Pal-2, Pal-5, Pal-6, Pal-7 el grupo de investigación en Colombia consideró que la traducción con mejor equivalencia semántica era la proporcionada por el traductor 1, mientras que para los ítems Pal-4, Pal-13 y Pal-14 se acogió la versión del traductor 2 (tabla 1). Por recomendación de los integrantes de la Organización FACIT y en consenso con el grupo de investigación en Colombia. los ítems Pal-1, Pal-2, Pal-5, Pal-10, Pal-12 y Pal-14 fueron modificados de la versión reconciliada. En el proceso de adaptación transcultural se realizaron cambios para que los ítems se leyeran de una manera más natural (por ejemplo, en el ítem Pal-1 se cambió la preposición "en" por el artículo "el" es decir "mantengo el contacto con mis amigos); sin embargo, los cambios más notorios fueron en los ítems Pal-5 en el que la traducción al español no fue literal: "Estoy constipado o duro del estómago" por "Tengo estreñimiento" y Pal-10 "Tengo paz mental" por "Tengo tranquilidad espiritual"; en los ítems Pal-12, Pal-13 y Pal-14 se reemplazó la frase "soy capaz" o "he sido capaz" por "puedo" o "he podido", ya que el significado de "I am able to" en este contexto es del verbo "poder" según la recomendación de la FACIT. Solo los ítems Pal-3, Pal-8, Pal-9 mantuvieron durante todo el proceso su equivalencia semántica en el momento de la traducción (tabla 1). No se introdujo ningún cambio en la traducción de las instrucciones ni en la forma de presentación de las opciones de respuestas.

Prueba piloto

Una vez obtenida la versión preliminar de la escala FACIT-Pal, esta fue aplicada a 10 pacientes con los criterios de elegibilidad antes mencionados, que acudieron a la consulta externa de la Unidad de Cuidados paliativos del INC; la media de edad de los pacientes fue 56,7 años (DE= 12,6 años). Más de la mitad de la muestra fueron mujeres (n=7), la mayoría de los pacientes procedían del departamento de Cundinamarca y ninguno de los participantes tenía estudios superiores. Dentro de la muestra se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, gastrointestinal, próstata y genitourinario, todos ellos en estadios avanzados. Todos los pacientes se encontraban en atención por cuidados paliativos. En las tablas 2 y 3 se describen las características de la muestra de pacientes que participaron en el estudio piloto.

Solo uno de los 10 pacientes manifestó que el enunciado del ítem Pal-5 "Tengo estreñimiento" le fue difícil de entender, sugiriendo el cambio por "Estoy duro del estómago, se me dificulta hacer deposición"; sin embargo, dado que a la mayoría de los pacientes no reportó esta dificultad, no se acogió esta sugerencia en la versión final. Cinco pacientes reportaron confusión en el enunciado Pal-9 "Hago que cada día cuente", sugiriendo cambios como "Hago que cada día sea importante" o "Hago del día algo importante". Los otros pacientes no dieron sugerencias; ante este hallazgo se consideró dejar la versión original dado que lo sugerido por los pacientes hacía perder equivalencia semántica. Ninguno de los enunciados les resultó ofensivo.

Discusión

La escala FACIT-Pal es un instrumento específico que evalúa de manera objetiva la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas o que limitan la vida. Su gran importancia radica en su utilización en la práctica clínica, ya que aporta al personal de salud en cuidados paliativos una herramienta para obtener más información sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer avanzado, lo cual permite evaluar de manera objetiva el impacto de las intervenciones empleadas (21). Un valor adicional es que la escala es un instrumento de gran utilidad en estudios clínicos para medir un desenlace tan importante en cuidados paliativos como es la calidad de vida.

El primer paso para introducir y validar un instrumento en cierta población con características culturales y con un idioma distinto a aquel en el que se desarrolló la escala original es la adaptación transcultural de instrumentos. Un paso inicial que asegura la calidad de la validación es poder garantizar que el instrumento conserva el componente lingüístico y su equivalencia semántica, idiomática y cultural (26). Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este estudio fue realizar en conjunto con la Organización FACIT la adaptación transcultural al español colombiano de la escala FACIT-Pal.

En el proceso de adaptación transcultural se realizaron cambios para que los ítems se leyeran de una manera

Tabla 1. Proceso de adaptación y traducción escala FACIT-PAL

Ítem	Escala original en inglés de la FACIT-Pal	Traducción directa en español colombiano Traductor 1 Traductor 2	Versión inicial en español colombiano	Versión final, reconciliada entre la Organización FACIT y el grupo de investigación colombiano
Pal 1	I maintain contact with my friends	 Me mantengo en contacto con mis amigos. Me mantengo en contacto con mis amigos. 	Me mantengo en contacto con mis amigos.	Mantengo el contacto con mis amigos.
Pal 2	I have family members who will take on my responsibilities	 Tengo familiares que se harán cargo de mis responsabilidades. Tengo familiares que asumen mis responsabilidades. 	Tengo familiares que se harán cargo de mis responsabilidades.	Tengo familiares que asumirán mis responsabilidades.
Pal 3 *	I feel that my family appreciates me	 Siento que mi familia me aprecia. Siento que mi familia me aprecia. 	Siento que mi familia me aprecia.	Siento que mi familia me aprecia.
Pal 4	I feel like a burden to my family	 Me siento una carga para mi familia. Siento que soy una carga para mi familia. 	Siento que soy una carga para mi familia.	Siento que soy una carga para mi familia.
Pal 5	l am constipated	 Estoy constipado o duro del estómago. Tengo estreñimiento. 	Estoy constipado o duro del estómago.	Tengo estreñimiento.
Pal 6	I have swelling in parts of my body	 Tengo hinchazón en algunas partes de mi cuerpo. Estoy hinchado en algunas partes de mi cuerpo. 	Tengo hinchazón en algunas partes de mi cuerpo.	Tengo hinchazón en algunas partes de mi cuerpo.
Pal 7	My mouth and throat are dry	 Mi boca y mi garganta están secas. Mi boca y garganta están secas. 	Mi boca y mi garganta están secas.	Mi boca y mi garganta están secas
Pal 8	I feel useful	1. Me siento útil. 2. Me siento útil.	Me siento útil.	Me siento útil
Pal 9	l make each day count	 Hago que cada día cuente. Hago que cada día cuente. 	Hago que cada día cuente.	Hago que cada día cuente.
Pal 10	I have peace of mind	 Tengo paz mental. Tengo paz mental. 	Tengo paz mental.	Tengo tranquilidad espiritual.
Pal 12	I am able to make decisions	 Soy capaz de tomar decisiones. Soy capaz de tomar decisiones. 	Soy capaz de tomar decisiones.	Puedo tomar decisiones.
Pal 13	I have been able to reconcile (make peace) with other people	He sido capaz de reconciliarme (alcanzar la paz) con otras personas. He sido capaz de reconciliarme (hacer las paces) con otras personas.	He sido capaz de reconciliarme (hacer las paces) con otras personas.	He podido reconciliarme (hacer las paces) con otras personas.
Pal 14	I am able to openly discuss my concerns with the people closest to me	Soy capaz de discutir abiertamente mis preocupaciones con las personas cercanas. Soy capaz de discutir abiertamente mis preocupaciones con las personas más cercanas a mí.	Soy capaz de discutir abiertamente mis preocupaciones. con las personas más cercanas a mí.	Puedo hablar abiertamente de mis preocupaciones con las personas más cercanas a mí.

23 B Molina et al.

más natural (por ejemplo, en el ítem Pal-1 se cambió la preposición "en" por el artículo "el" es decir "Mantengo el contacto con mis amigos"); sin embargo, los cambios más notorios fueron en los ítems Pal-5 en el que la traducción al español no fue literal: "Estoy constipado o duro del estómago" por "Tengo estreñimiento" y Pal-10 "Tengo paz mental" por "Tengo tranquilidad espiritual"; en los ítems Pal-12, Pal-13 y Pal-14 se reemplazó la frase "soy capaz" o "he sido capaz" por "puedo" o "he podido", ya que el significado de "I am able to" en este contexto es del verbo "poder" según la recomendación de la FACIT.

Con respecto a la prueba piloto, la muestra de participantes fue relativamente pequeña (n=10); sin embargo, la organización FACIT recomienda este número de aplicaciones dentro de su protocolo estandarizado para el proceso de traducción y adaptación transcultural. Teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes provenían de Bogotá, y dado que las diferencias demográficas, económicas, geográficas, políticas y sociológicas hacen que cada cultura sea única, la equivalencia lingüística y conceptual puede no necesariamente suponer la generalización de los resultados en todas las culturas del país.

Según los resultados obtenidos en esta adaptación transcultural, el ítem Pal-9 "Hago que cada día cuente" fue el que menos se entendió entre los pacientes, aspecto que debe ser tenido en cuenta a la hora de efectuar la validación del instrumento. Un eventual mal ajuste de este ítem podría ser una indicación para modificar su redacción de tal manera que describa de mejor forma las preocupaciones al final de la vida o las relacionadas con la espiritualidad del individuo.

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes del estudio (prueba piloto)

No	Sexo	Edad	Procedencia	Estado Civil	Ocupación	Escolaridad	Estrato
1	F	59	Bogotá/Cundinamarca	Separado	Empleado	Primaria Completa	1
2	М	78	Facatativá/Cundinamarca	Viudo	Desempleado	Primaria Incompleta	2
3	F	59	Bogotá/Cundinamarca	Casado	Independiente	Bachillerato Incompleto	2
4	F	64	Fómeque/Cundinamarca	Separado	Independiente	Primaria Completa	2
5	М	54	Villanueva/Santander	Unión Libre	Hogar	Primaria Completa	1
6	F	59	Pisba/Boyacá	Casado	Pensionado	Bachillerato Incompleto	3
7	F	41	Bogotá/Cundinamarca	Separado	Hogar	Bachillerato Incompleto	1
8	F	41	Bogotá/Cundinamarca	Casado	Pensionado	Bachillerato Incompleto	3
9	F	78	Bogotá/Cundinamarca	Casado	Hogar	Bachillerato Completo	3
10	М	61	Bogotá/Cundinamarca	Casado	Pensionado	Primaria Completa	3

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes del estudio

No	Diagnóstico	Radioterapia	Quimioterapia	Cirugía	Cuidados paliativos
1	Cáncer genitourinario con estadificación IV	sí	sí	no	sí
2	Cáncer de próstata hormono resistente IV	sí	sí	sí	sí
3	Cáncer gastrointestinal irresecable estatificación III	no	sí	sí	sí
4	Cáncer de mama con estadificación IV	sí	sí	sí	sí
5	Cáncer de próstata hormono resistente IV	sí	no	no	sí
6	Cáncer de mama con estadificación IV	sí	sí	sí	sí
7	Cáncer gastrointestinal irresecable estadificación IV	no	sí	sí	sí
8	Cáncer de mama con presencia de ER - IIIB	sí	sí	sí	sí
9	Cáncer de mama con presencia de Her 2 neu 2 +	sí	sí	sí	sí
10	Cáncer gastrointestinal irresecable estadificación III	sí	Sí	no	sí

Teniendo en cuenta que un aspecto central de los cuidados paliativos es propender por la calidad de vida de los pacientes, la disponibilidad de la escala FACIT-Pal permitirá evaluar de manera sistemática y objetiva este desenlace subjetivo y multidimensional; así se podrá determinar de mejor manera el impacto que tanto la enfermedad como los tratamientos tienen sobre la calidad de vida. El uso de esta herramienta traducida y adaptada al español permitirá mejorar la atención de los pacientes y sus desenlaces, así como también facilitará la identificación de posibles diferencias con respecto a la calidad de vida en estudios los que se evalúen intervenciones clínicas. Como resultado del presente estudio se logró obtener la versión en español de la escala específica empleada en cuidados paliativos, FACIT-Pal; con esta se pueden efectuar estudios de validación del instrumento que permitan evaluar sus propiedades clinimétricas en pacientes colombianos con cáncer que reciban cuidados paliativos.

Financiación

El presente trabajo fue financiado por el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality WorldWide: IARC Cancer Base No 11. 2013. Lyon, France.
- Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. Bogotá, D. C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015.
- Instituto Nacional de Cancerología ESE. Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015. Primera edición. Bogotá, D. C.: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017.
- Winn RJ, McClure J. The NCCN clinical practice guidelines in oncology: a primer for users. J Natl Compr Canc Netw. 2003;1(1):5-13. https://doi.org/10.6004/jnccn.2003.0003
- Lyratzopoulos G, Vedsted P, Singh H. Understanding missed opportunities for more timely diagnosis of cancer in symptomatic patients after presentation. Br J Cancer. 2015;112:S84-S91. https://doi.org/10.1038/bjc.2015.47
- Organización Mundial de la Salud OMS. WHO definition of palliative care. 2005. 1-11-2015.
- Gómez-Batiste X, Pascual A, Espinosa J, Caja C. Diseño, implementación y evaluación de programas públicos de cuidados paliativos. Med Clin (Bar). 2010;135(4):179-85. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.02.007
- Macduff C. Respondent-generated quality of life measures: useful tools for nursing or more fool's gold? J Adv Nurs. 2000;32(2):375-82. https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2000.01486.x

- Jocham HR, Dassen T, Widdershoven G, Halfens R. Quality of life in palliative care cancer patients: A literature review. J Clin Nurs. 2006;15(9):1188-95. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01274.x
- Cella DF, Tulsky DS. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. Cancer Invest. 1993;11(3):327-36. https://doi.org/10.3109/07357909309024860
- Sánchez R, Ballesteros M, Arnold BJ. Validation of the FACT-G scale for evaluating quality of life in cancer patients in Colombia. Qual Life Res. 2011;20(1):19-29. https://doi.org/10.1007/s11136-010-9727-0
- Dawson J, Doll H, Fitzpatrick R, Jenkins C, Carr AJ. The routine use of patient reported outcome measures in healthcare settings. BMJ. 2010;340:c186. https://doi.org/10.1136/bmj.c186
- 13. Ministerio de la protección social. Guía pedagógica para la implementación de guías de medida de la salud y de la calidad de vida relacionada con la salud en instituciones prestadores de servicios de salud. Equipo UT Universidad CES Gesaworld S.A. 5 septiembre, 2014. Recuperado de: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/implementacion-guias-calidad-de-vida.pdf
- Jacobsen PB, Davis K, Cella D. Assessing quality of life in research and clinical practice. Oncology (Williston Park). 2002;16(9 Suppl 10):133-9.
- Cohen SR, Mount BM. Quality of life in terminal illness: defining and measuring subjective well-being in the dying. J Palliat Care. 1992;8(3):40-5. https://doi.org/10.1177/082585979200800310
- Lien K, Zeng L, Nguyen J, Cramarossa G, Culleton S, Caissie A, et al. Comparison of the EORTC QLQ-C15-PAL and the FACIT-Pal for assessment of quality of life in patients with advanced cancer. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2011;11(5):541-7. https://doi.org/10.1586/erp.11.64
- Lua PL, Salek S, Finlay I, Lloyd-Richards C. The feasibility, reliability and validity of the McGill Quality of Life Questionnaire-Cardiff Short Form (MQOL-CSF) in palliative care population. Qual Life Res. 2005;14(7):1669-81. https://doi.org/10.1007/s11136-005-2817-8
- Mystakidou K, Tsilika E, Kouloulias V, Parpa E, Katsouda E, Kouvaris J, et al. The "Palliative Care Quality of Life Instrument (PQLI)" in terminal cancer patients. Health Qual Life Outcomes. 2004;2(1):8. https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-8
- Harding R, Selman L, Agupio G, Dinat N, Downing J, Gwyther L, et al. Validation of a core outcome measure for palliative care in Africa: the APCAAfrican Palliative Outcome Scale. Health Qual Life Outcomes. 2010;8(1):10. https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-10
- Nicklasson M, Bergman B. Validity, reliability and clinical relevance of EORTC QLQ-C30 and LC13 in patients with chest malignancies in a palliative setting. Qual Life Res. 2007;16(6):1019-28. https://doi.org/10.1007/s11136-007-9210-8
- 21. Lyons KD, Bakitas M, Hegel MT, Hanscom B, Hull J, Ahles TA. Reliability and validity of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Palliative care (FACIT-Pal) scale. J Pain

25 B Molina et al.

Symptom Manage. 2009;37(1):23-32. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.12.015

- Correia FR, De Carlo MMRP. Evaluación de la calidad de vida en contexto de los cuidados paliativos: revisión integradora de literatura. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2012;20(2):[10 pantallas].
- Siegert R, Selman L, Higginson IJ, Ali Z, Powell RA, Namisango E, et al. A Psychometric evaluation of the functional assessment of chronic illness therapy-palliative care (FACIT-Pal) scale with palliative care samples in three African countries. J Pain Symptom Manage. 2014;48(5):983-91. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.01.010
- 24. Sewtz C, Hlawa W, Kragl B, Panse J, Kriesen U, Große-Thie C, et al. Übersetzung eines geeigneten Instruments zur Messung der Lebensqualität und Symptomkontrolle von stationär und ambulant betreuten Palliativpatienten (FACIT-Pal) sowie eines Fragebogens zur Betreuungszufriedenheit ihrer Angehörigen (FAMCARE-2). Palliativmedizin. 2014;15-V106. https://doi.org/10.1055/s-0034-1374169
- Eremenco SL, Cella D, Arnold BJ. A Comprehensive method for the translation and cross-cultural validation of health status questionnaires. Eval Health Prof. 2005;28(2):212-32. https://doi.org/10.1177/0163278705275342
- Lauffer A, Solé L, Bernstein S, Lopes MH, Francisconi CF. Cómo minimizar errores al realizar la adaptación transcultural y la validación de los cuestionarios sobre calidad de vida: aspectos prácticos. Rev Gastroenterol Méx. 2013;78(3):159-76. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.01.008





REPORTE DE CASO

Linfoma linfoblástico cutáneo de células precursoras B: una presentación infrecuente de linfomas en niños

Cutaneous lymphoblastic lymphoma of precursor B cells: An infrequent presentation of lymphomas in children

Amaranto Suárez^{a,b*}, Giovanny Rincón^{a,b}, Kelly Paz^{a,b}, María Camila Prada^{a,b}, Samuel David Morales^c

- a Clínica de Oncología Pediátrica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
- b Servicio de Hematooncología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia
- c Servicio de patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Fecha de sometimiento: 18/07/2019 Fecha de aceptación: 19/11/2019

Disponible en Internet el 31 de enero de 2020

PALABRAS CLAVES:

Linfoma linfoblástico; Células precursoras de linfocitos B; Niño

KEYWORDS:

Lymphoma, Lymphoblastic; Precursor Cell, B-Lymphoid; Child

Resumen

Los linfomas linfoblásticos primarios cutáneos son una enfermedad infrecuente que ocurre predominantemente en la edad pediátrica y al momento del diagnóstico se presentan con lesiones cutáneas sin enfermedad sistémica identificable. La enfermedad tiene un comportamiento agresivo y el tratamiento debe basarse en protocolos derivados de manejo de las leucemias linfoblásticas agudas con lo que se ha demostrado buenas tasas de supervivencia.

Los autores presentan el caso de una niña con un linfoma linfoblástico de células precursoras B primario cutáneo localizado en cara manejado con protocolo basado en BFM para leucemias linfoblásticas con buena evolución.

Abstract

Primary cutaneous lymphoblastic lymphomas are an infrequent disease that occurs predominantly in the pediatric age; and they present with cutaneous lesions without identifiable systemic disease at the time of diagnosis. The disease has an aggressive behavior and the treatment must be based on protocols derived from the management of acute lymphoblastic leukemia, which has shown good survival rates.

The authors present the case of a girl with a lymphoblastic lymphoma of cutaneous primary precursor B cells localized on the face managed with a BFM-based protocol for lymphoblastic leukemia with good evolution.

Introducción

Los linfomas no Hodgkin de células precursoras (linfomas linfoblásticos) representan aproximadamente entre el 25% y el 30% de todos los linfomas en niños (1-3); se originan de células T tímicas (75%) o de células B precursoras en la médula ósea (25%).

Típicamente se presentan con aumento de volumen de ganglios linfáticos de crecimiento rápido, la mayoría de las veces en cuello y mediastino, pero existen otros sitios que pueden comprometerse como: médula ósea, sistema nervioso central, hueso, testículo, hígado, bazo y piel. Respecto al compromiso de piel, en la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas son secundarias o concomitantes con

^{*}Autor para correspondencia: Amaranto Suárez Mattos Correo electrónico: asuarez@cancer.gov.co

27 A. Suárez et al.

enfermedad en la médula ósea o de los ganglios linfáticos y en una minoría son el primer signo de enfermedad (4, 5). Los linfomas linfoblásticos primarios cutáneos son una enfermedad infrecuente que ocurre predominantemente en la edad pediátrica y se presentan con lesiones cutáneas sin enfermedad sistémica identificable al momento del diagnóstico (3).

Los linfomas cutáneos sin compromiso sistémico son más frecuentes en niños y adultos jóvenes y se ha reportado series donde existe un predominio del sexo femenino (3, 4). El sitio más comúnmente afectado en la población pediátrica es la región de cabeza y cuello. En raras ocasiones se ha informado el compromiso del tronco y de las extremidades proximales (6,7). La presentación clásica en los niños son nódulos subcutáneos duros, azulados e indoloros (3,8). La enfermedad tiene un comportamiento agresivo y el tratamiento debe basarse en protocolos derivados de manejo de las leucemias linfoblásticas agudas con lo cual se ha demostrado tener buenas tasas de supervivencia (4,7).

En Colombia no se encontraron publicaciones de linfomas linfoblásticos primarios cutáneos de células precursoras (LILACS y PubMed). Esto motivó la presentación de un caso de linfoma no Hodgkin primario cutáneo de células precursoras B diagnosticado tempranamente para concientizar a los profesionales que participan en la atención de los niños de la existencia de enfermedades graves como el cáncer que se expresan con signos o síntomas inespecíficos y recurrentes en la edad pediátrica (9).

Reporte del caso

Se trata de una lactante de 1 año de edad quien consultó a la Unidad de atención de cáncer infantil del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia por la presencia de un nódulo único eritematoso, calor local y endurecimiento en la mejilla izquierda de dos meses de evolución, crecimiento progresivo y ulceración en la región central sin síntomas constitucionales, que fue confundida con una lesión por picadura de insecto y posteriormente manejada como una micosis cutánea; al examen físico se palpaba un nódulo firme no doloroso, sin compromiso ganglionar ni visceromegalias (fig. 1a).

Laboratorios e imágenes: el frotis de sangre periférica con recuento celular y morfología normal, ácido úrico: 3,2 mg/dl, LHD: 623 U/L, radiografía del tórax y ecografía abdominopélvica normales. Estudio del LCR: citología negativa para infiltración por células neoplásicas; el estudio de mielograma mostró una población linfoide correspondiente a precursores linfoides B (hematogonias) de 4% y población mieloide sugestiva de precursores mieloides de 0,9%, con hematopoyesis normal de las tres líneas. La biopsia de piel no mostró cambios en la epidermis. En la dermis presentaba infiltrado difuso de células de aspecto inmaduro con cromatina densa y muy escaso citoplasma con abundante actividad mitótica que descienden hasta la hipodermis. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica que muestran reactividad fuerte y difusa de las células tumorales para PAX-5 y CD79a con expresión en menor proporción para CD20, hay además reactividad con HLA-DR, CD43 y CD10. Los marcadores

para CD34, CD117, MPO, CD68, Lisozyma y CK AE1/AE3 son negativos. El índice de proliferación celular Ki-67 es cercano al 90% (fig. 2). El diagnóstico histopatológico fue de leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B.





Figura 1. a) Imagen al diagnóstico de nódulo único eritematoso en la mejilla izquierda con ulceración en la región central. b) Ausencia de enfermedad al final de quimioterapia de inducción.

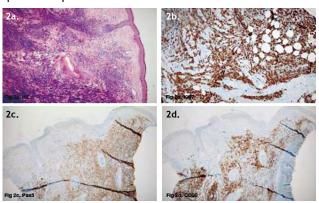


Figura 2. a) Biopsia de piel con infiltrado difuso de células de aspecto inmaduro en la dermis. b) Ki-67 positivo. c) Radioactividad difusa de las células tumorales para PAX-5. d) CD20 positivo.

Utilizando el sistema de estadificación de Murphy se clasificó como una enfermedad localizada en estadio I (10). Recibió tratamiento con Protocolo LNH-LB INC 2002 basado en BFM 95 (tabla 1) con respuesta histopatológica completa al final de la inducción probada por biopsia de piel del sitio primario (fig. 1b). Actualmente la paciente se encuentra en seguimiento y libre de enfermedad.

MEDICAMENTO

Tabla 1. Esquema BFM-90/95 para LNH linfoblástico de precursores B estadio I y II

MEDICAMENTO	DOSIS
Protocolo I	
Prednisona	60 mg/m2 VO días 1 a 28 y reducción hasta suspender.
Vincristina	1,5 mg/m2 IV (dosis máxima 2 mg) días 8 - 15 - 22 - 29.
Daunorrubicina	30 mg/m2 IV en bolo de una hora días 8 - 15 - 22 - 29.
L-Asparaginasa	10.000 ui/m2 IV en 1 hora ó IM días 12 - 15 - 18 - 21 - 24 - 27 - 30 - 33.
Ciclofosfamida	1 g/m2 IV en una hora días 36 y 64 con mesna 450 mg/m2 IV hora 0 - 3 - 6 de aplicada la ciclofosfamida.
Cytarabina	75 mg/m2 IV días 38 a 41 - 45 a 48 - 52 a 55 - 59 a 62.
6 MP QT-IT (MTx)	60 mg/m2 VO diario del día 36 a 63. Ajustada para la edad días 1 - 15 - 29 - 45 - 59 (para pacientes con LCR positivo se aplican dos dosis adicionales el día 8 y 22).
Protocolo M	
6 MP Metotrexate	25 mg/m2 VO diario del día 1 a 56 de la fase M.
Leucovorin	5 g/m2 IV en infusión de 24 horas (10% de la dosis en 30 minutos y 90% en infusión de 23,5 horas) los días 8 - 22 - 36 - 50 de la fase M.
QT-IT (MTx)	30 mg/m2 IV a la hora 36 y continuar con 15 mg/m2 IV a la hora 42 - 48 y 54 horas. Con cada aplicación de metotrexate IV, con dosis ajustada para edad, iniciando una o dos horas después de iniciar la infusión de metotrexate.
Mantenimiento	
6 MP Metotrexate	50 mg/m2 VO diario. 20 mg/m2 VO semanal.
·	

Discusión

El linfoma linfoblástico es una proliferación neoplásica de células linfoides inmaduras en el mismo espectro de enfermedad que la leucemia linfoblástica aguda, que se manifiesta a diferencia de la leucemia aguda como afectación nodal o extranodal, con menos del 25% de compromiso de la médula ósea. Los linfomas linfoblásticos pueden ser de linaje de células B o células T. Su presentación clínica es muy variable. Los linfomas linfoblásticos de células T son más comunes y se manifiestan en niños generalmente como masas mediastinales anteriores, mientras que los B-LBL representan del 10% al 25% de todos los linfomas linfoblásticos y frecuentemente presentan compromiso cutáneo, óseo o de ganglios linfáticos (2).

El diagnóstico de linfoma linfoblástico cutáneo de precursores B ofrece dificultades a médicos generales, pediatras y a especialistas en dermatología para su sospecha diagnóstica debido a que inicialmente puede confundirse con una afección dermatológica común, como eccema, psoriasis, micosis cutánea, reacción de hipersensibilidad a una picadura de insectos o pseudolinfoma cutáneo. Con frecuencia los pacientes son tratados con esteroides, antibióticos y antimicóticos, pero por la persistencia de los síntomas y ante la no respuesta a los tratamientos instaurados es necesario la toma de una biopsia aun sin que se sospeche un linfoma cutáneo. Otra dificultad que retrasa el diagnóstico es la localización en sitios sensibles (como la cara) por la demora en realizar el procedimiento por razones estéticas (8). En este caso, el diagnóstico se realizó dos meses después del inicio de la enfermedad

que había sido confundida con un eccema cutáneo por insectos y por infección micótica sin que se sospechara la malignidad.

La morfología en la tinción con hematoxilina-eosina de la biopsia de un linfoma linfoblástico es indistinguible a la de las leucemias linfoblásticas agudas, con linfoblastos de tamaño pequeño o mediano, escaso citoplasma, núcleos redondos, cromatina fina y nucleolo indistinguible. Generalmente expresan TdT y las inmunoglobulinas de superficie están ausentes (11,12), por lo que es necesaria la inmunohistoquímica para descartar diagnósticos diferenciales, como: los infiltrados leucémicos de las leucemias linfoblásticas y mieloides agudas, o algunos tumores sólidos en pediátrica que están constituidos de células azules pequeñas redondas, incluido: sarcoma de Ewing y tumor neuroectodérmico primitivo periférico, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms y el linfoma de Burkitt. Característicamente la histología de las neoplasias de células precursoras muestra infiltrado difuso de la dermis sin compromiso de la epidermis por células tumorales de tamaño mediano o pequeñas con cromatina densa y nucléolos pequeños o indistinguibles. En los casos de linfomas linfoblásticos de precursores B la confirmación del origen linfoide se establece por la identificación de fenotipos pro-B o pre-B con la expresión de CD 10, CD 19, TdT y expresión variable de CD 20, CD 22 y HLA- DR (13). En el caso presentado la histología corresponde a lo informado a la literatura y pudimos confirmar el diagnóstico por la expresión de los marcadores por inmunohistoquímica para PAX-5 y CD79a con expresión en menor proporción para CD20.

29 A. Suárez et al.

En general los protocolos de tratamiento de los linfomas linfoblásticos de células precursoras B son derivados de las estrategias de tratamientos para las leucemias linfoblásticas agudas, con lo que la probabilidad de supervivencia a cinco años es de 96% para los estadios I a III y del 72% para la enfermedad en estadio IV. En el caso que se presenta, la paciente recibió tratamiento con el protocolo institucional LNH-LB INC 2002, que está basado en el protocolo original para linfomas linfoblásticos del grupo BFM (Berlin-Frankfurt-Munster). El protocolo original NHL-BFM-95 en pacientes con estadios I v II consiste en la administración de una fase de inducción (protocolo I), una consolidación con cuatro bloques de metotrexate y mantenimiento oral hasta completar dos años de tratamiento, como se muestra en la tabla 1 (14). La paciente presentada terminó tratamiento y se encuentra en seguimiento libre de enfermedad y con una mínima secuela cosmética en la mejilla izquierda por efecto de la cicatrización en el sitio de las biopsias (fig. 1b).

El diagnóstico de los linfomas cutáneos es un gran reto para los clínicos debido a su baja frecuencia de presentación y a que sus manifestaciones clínicas son comunes a enfermedades más frecuentes y menos agresivas de la piel. Así mismo, el tratamiento es un desafío debido a que puede ir desde una conducta conservadora hasta requerir tratamiento con poliquimioterapia similar a las leucemias linfoblásticas agudas.

Por lo anterior, se invita a los profesionales médicos que se enfrentan a niños con lesiones de la piel cuya evolución clínica sobrepasa la evolución natural de enfermedades y ocasiona consultas recurrentes a incluir en el diagnóstico diferencial los linfomas cutáneos de células precursoras.

Financiación

Estudio financiado por el Instituto Nacional de Cancerología.

Bibliografía

- Ducassou S, Ferlay C, Bergeron C, Girard S, Laureys G, Pacquement H, et al. Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. Br J Haematol. 2011;152(4):441-51. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08541.x
- Song H, Todd P, Chiarle R, Billett AL, Gellis S. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoblastic Lymphoma Arising from a Long-Standing Lesion in a Child and Review of the Literature. Pediatr Dermatol. 2017;34(4):e182-6. https://doi.org/10.1111/pde.13169
- 3. Muljono A, Graf NS, Arbuckle S. Primary cutaneous lymphoblastic lymphoma in children: Series of eight cases with review of the literature. Pathology. 2009;41(3): 223-8. https://doi.org/10.1080/00313020902756246
- 4. Maitra A, McKenna RW, Weinberg AG, Schneider NR, Kroft SH. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: A study of nine cases lacking blood and bone marrow involvement and review of the literature. Am J Clin Pathol. 2001;115(6):868-75. https://doi.

org/10.1309/Q5GV-3K00-WAC6-BBUB

- 5. Ceppi F, Pope E, Ngan B, Abla O. Primary Cutaneous Lymphomas in Children and Adolescents. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(11):1886-94. https://doi.org/10.1002/pbc.26076
- Boccara O, Laloum-Grynberg E, Jeudy G, Aubriot-Lorton MH, Vabres P, De Prost Y, et al. Cutaneous B-cell lymphoblastic lymphoma in children: A rare diagnosis. J Am Acad Dermatol. 2012;66(1):51-7. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.10.040
- 7. Lee WJ, Moon HR, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Precursor B- or T- lymphoblastic lymphoma presenting with cutaneous involvement: A series of 13 cases including 7 cases of cutaneous T-lymphoblastic lymphoma. J Am Acad Dermatol. 2014;70(2):318-25. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.020
- 8. Vezzoli P, Novara F, Fanoni D, Gambini D, Balice Y, Venegoni L, et al. Three cases of primary cutaneous lymphoblastic lymphoma: Microarray-based comparative genomic hybridization and gene expression profiling studies with review of literature. Leuk Lymphoma. 2012;53(10):1978-87. https://doi.org/10.3109/10428194.2011.618233
- Allen-Rhoades W and Steuber Ch. Diagnosis and evaluation of the child with cancer. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. Principles and Practices of Pediatric Oncology. Seventh edition. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 101-12.
- 10. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. Semin Oncol. 1980;7(3):332-9.
- 11. Fink-Puches R, Chott A, Ardigó M, Simonitsch I, Ferrara G, Kerl H, et al. The spectrum of cutaneous lymphomas in patients less than 20 years of age. Pediatr Dermatol. 2004;21(5):525-33. https://doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21500.x
- Allen C, Kamdar K, Bollard C et al. Malignant non-Hodgkinn lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. Principles and Practices of Pediatric Oncology. Seventh edition. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 587-603.
- 13. Gross TG, Perkins S. Malignant non-Hodgkinn lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. Principles and Practices of Pediatric Oncology. Sixth edition. Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2011. p. 663-82.
- 14. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W, Tiemann M, Parwaresch M, Zimmermann M, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. Blood. 2000;95(2):416-21.





REPORTE DE CASO

Diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma maligno: reporte de caso y revisión literatura

Diabetes after non-surgical treatment of a malignant insulinoma: Case report and literature review

Luis F. Fierro^a, Mireya Tapiero^a, Andrés Flórez^a, Henry Vargas^b, Jesús O. Sánchez^c, Claudia Córdoba^d

- ^a Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
- ^b Médico Internista Oncólogo, Clínica Colombia Colsanitas, Bogotá, D. C., Colombia
- ^c Médico Internista Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
- d Radiología, Imágenes Diagnósticas, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Luis Felipe Fierro Maya Correo electrónico: ffierro@cancer.gov.co

Fecha de sometimiento: 22/08/2018 Fecha de aprobación: 12/03/2019

Disponible en Internet el 11 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVES:

Insulinoma; Tumores neuroendocrinos; Hipoglucemia; Capecitabina

Keywords:

Myocutaneous Flap; Mastectomy; Mammaplasty

Resumen

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEsP) son un grupo poco frecuente de neoplasias, pueden ser funcionales y causan síndromes clínicos diversos, o no funcionales, con síntomas secundarios a invasión a estructuras cercanas o enfermedad metastásica (1). Se presenta el caso de una paciente de 55 años con insulinoma maligno con compromiso metastásico extenso, no candidata a intervención quirúrgica, hipoglucemia de difícil manejo sin respuesta a tratamiento con diazóxido y prednisolona, y que requirió manejo con quimioterapia y embolización de metástasis hepáticas, con posterior mejoría clínica, estabilidad de la enfermedad por imágenes diagnósticas y retiro de medicamentos para manejo de hipoglucemia. En seguimiento presenta síntomas de hiperglucemia con HbA1c en 12%, con lo cual se diagnosticó diabetes mellitus de novo y se inició manejo con insulina.

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors (TNEP) are a rare group of neoplasms, which can secrete peptide hormones causing various clinical syndromes, or be non-secretory, with symptoms secondary to invasion of neighboring or distant structures (1). The case of a 55-year-old patient with malignant insulinoma with extensive metastatic involvement, not operable, with persistent hypoglycemia refractory to treatment with diazoxide and prednisolone, who received management with chemotherapy and embolization of liver metastases, achieving the withdrawal of medications for the management of hypoglycemia and a tumor response of stable disease in the comparison of images during the 12-month follow-up. During the 15th cycle of chemotherapy, he presented symptoms of hyperglycemia with HbA1c in 12%, with which diabetes de novo mellitus was diagnosed and insulin management was initiated.

31 L Fierro et al.

Introducción

Los TNEsP provienen de células madre multipotenciales que dan origen a todos los tipos de células epiteliales en el páncreas y el tracto gastrointestinal (2). Tienen una incidencia de 1 a 5 por cada millón de personas-año, con una prevalencia del 0,5% a 1,5% (3) y en orden de mayor a menor frecuencia están: los TNEsP no funcionales (25-100%); la insulinoma (30-45%); la gastrinoma (16-30%); la glucagonoma (< 10%); el VIPoma (< 10%) y, otros (4). Son más frecuentes en adultos entre la cuarta y la sexta década de la vida, sin diferencias entre los géneros. La mayoría son esporádicos o hacen parte de síndromes genéticos como neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1), von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y esclerosis tuberosa (1). Se clasifican en: funcionales o no funcionales, bien diferenciados o pobremente diferenciados, por grados (1 a 3) según el índice de proliferación (índice mitótico o Ki-67), según el TNM (5) y por estadios teniendo en cuenta el TNM.

Caso clínico

Paciente de 55 años con cuadro de dos años de evolución consistente en dolor en epigastrio e hipocondrio izquierdo y pérdida de peso involuntaria (10 kg), previo al inicio del cuadro con obesidad sin otros antecedentes de importancia. Tomografía de abdomen con reporte de masa (95 x 45 mm) en cuerpo y cola de páncreas (fig. 1a) y múltiples lesiones focales diseminadas en parénquima hepático (fig. 1b). Fue llevada a biopsia hepática y se reportó un tumor neuroendocrino con inmunohistoquímica positiva para cromogranina, sinaptofisina, focalmente para CK20 y negativa para CK7, TTF1 y CDX2, el índice de proliferación Ki-67 fue del 10% (grado 2 por WHO) y no se observaron mitosis en 10 campos de alto poder (CAP). En la tomografía por emisión de positrones (PET) con Galio 68-DOTATOC (fig. 2) se evidenció una masa en cuerpo y cola de páncreas con elevada sobreexpresión de receptores de somatostatina (Krenning 4/4), y múltiples focos hipercaptantes en los ganglios paraaórticos, el hígado, el peritoneo y en la columna vertebral (T6, L4, L5, S1); en PET-FDG (fig. 3) se observó igualmente compromiso hipermetabólico en páncreas y focos metastásicos descritos. Se consideró no candidata a intervención quirúrgica por la extensión de las lesiones hepáticas. Se inició con lanreotide 120 mg subcutáneos mensuales y ácido zoledrónico 4 mg intravenosos trimestrales por el compromiso óseo. Teniendo en cuenta que hubo progresión de la enfermedad a nivel hepático al tercer mes del tratamiento, se indicó quimioterapia con capecitabina (1.500 mg/m2) desde el día 1 al 14 y temozolamida (200 mg/m2) desde el día 10 al 14, ciclos cada 28 días.

Durante el seguimiento, la paciente presentó síncope con síntomas neuroglucopénicos e hipoglucemia (glucosa sérica 40 mg/dL). Se le realizó test de ayuno que confirmó hipoglucemia hiperinsulinémica (tabla 1) con marcación negativa para insulina en inmunohistoquímica en la biopsia hepática.

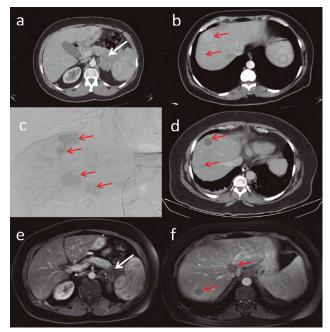


Figura 1. Escanografías abdomen con medio de contraste: (a) Masa lobulada sólida con calcificaciones en cola del páncreas, envuelve vasos esplénicos, diámetros mayores en plano axial de 95 x 45 mm (b) Metástasis hepáticas la mayoría hipervasculares. (c) Arteriografía embolización: cateterización segmentaria hepática derecha muestra. (d) Imagen postembolización: ausencia de realce como respuesta al tratamiento compromiso metastásico multifocal predominio lóbulo hepático derecho. Resonancia magnética abdomen superior con gadolinio. (e) Masa en cola de páncreas con escaso realce, su tamaño se mantiene. (f) Lesiones focales hepáticas sin realce con gadolinio como respuesta al tratamiento.

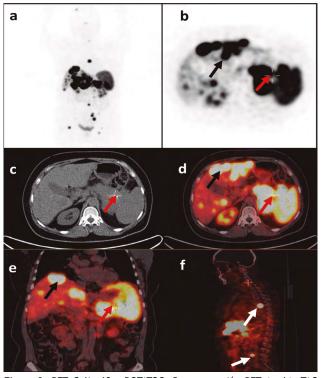


Figura 2. PET Galio 68 - DOTATOC. Representación PET (a, b), TAC (c) e imágenes fusionadas (d, e, f). Se observa masa en cuerpo y cola páncreas (flechas rojas), metástasis hepáticas (flechas negras), metástasis en columna (flechas blancas).

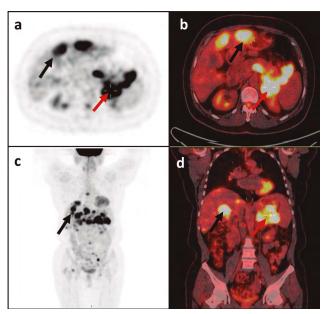


Figura 3. Figura 3. PET/CT 18 F-FDG. Representación PET (a, c) e imágenes fusionadas (b, d). Se observa masa en cuerpo y cola páncreas (flechas rojas) y metástasis hepáticas (flechas negras).

Se inició diazóxido con titulación progresiva en la dosis. Por la persistencia de las hipoglucemias se le adicionó prednisolona (10 mg día) con reducción de la frecuencia de los episodios de hipoglucemia a menos de 3 a la semana. El control tomográfico en el ciclo 5 de quimioterapia demostró enfermedad estable (criterios RECIST 1.1); sin embargo, por la persistencia de hipoglucemias se realizó embolización transarterial de las metástasis hepáticas con microesferas de 100 - 300 micras. En la tomografía de control, se observaron cambios en las características de las metástasis hepáticas de una apariencia sólida a quística y ausencia del realce en la fase arterial como respuesta al tratamiento instaurado (fig. 1c y 1d). En el ciclo 7 de quimioterapia la paciente se mantuvo sin nuevos episodios de hipoglucemia, por lo cual se retiró el diazóxido y la prednisolona de manera gradual.

Tabla 1. Test de ayuno

Glucosa	Péptido C	Proinsulina	Insulina	Cortisol
(mg/dL)	(nmol/L)	(pmol/L)	(mUI/mL)	(mcg/dL)
40 (VR < 55)	2,4 (VR < 0,2)	151,5 (VR <5)	13,4 (VR < 3)	20,3

En el ciclo 15 de quimioterapia la paciente presenta poliuria y polidipsia, con glucemia en 329 mg/dL y HbA1c 12%, confirmando el diagnóstico de diabetes mellitus de novo y requiriendo manejo con insulina en esquema basal bolo; las imágenes de control (fig. 1e y 1f) fueron compatibles con enfermedad estable. Se consideró retirar la quimioterapia al obtener una adecuada respuesta clínica.

Discusión

Los insulinomas son los TNEsP funcionales más comunes, con una incidencia de 1 a 3 por cada millón de personas-año, se presentan generalmente en la quinta década de la vida, entre 4% a 14% son malignos, 10% son múltiples y 5% son asociados a NEM1 (1, 6, 7). La mayoría son menores de 2 cm y se distribuyen en igual frecuencia en cualquier parte del páncreas, aunque el 3% son ectópicos y se ubican generalmente en la mucosa duodenal (8). El diagnóstico se basa en el hallazgo clínico de la tríada de Whipple con la confirmación bioquímica de hipoglucemia hiperinsulinémica y el hallazgo por imágenes de una lesión tumoral pancreática; la tinción para insulina en inmunohistoquímica puede ser negativa en las biopsias de las lesiones metastásicas, como en este caso que presentamos.

El 97% de los insulinomas malignos son esporádicos, generalmente son bien diferenciados, invaden ganglios linfáticos regionales, presentan compromiso locorregional (bazo, estómago, vía biliar) y hacen metástasis a distancia especialmente al hígado, dado que los síntomas son más severos debido a la mayor secreción de insulina (7, 9). La supervivencia a 5 años en insulinomas malignos con metástasis hepáticas es del 15-25% (9). Los siguientes son predictores de enfermedad metastásica: tamaño ≥ 2 cm, Ki-67 > 2%, inestabilidad cromosómica, pérdida de cromosomas 3p o 6q y ganancia cromosómica en 7q, 12q o 14q (4, 6).

En cuanto a la tumorigénesis de los TNEsP, se han descrito múltiples vías de señalización intracelular que se encuentran alteradas, dentro de las principales tenemos PI3K-Akt, Notch-1, Ras/Raf/mitogen-activated protein kinase [MEK]/extracellular signal-regulated kinase [ERK], RET, mTOR; (10) por lo cual se han propuesto varias posibilidades terapéuticas dirigidas tales como los inhibidores mTOR. El panorama es aún más complejo, ya que se han descrito diferentes aberraciones genéticas, hasta en el 65% de los TNEsP pueden estar sobreexpresados los niveles de ciclina D1, además de otras aberraciones tales como p16, alteraciones en el gen de la ciclooxigenasa 2, o inactivación (mutaciones o metilación) del gen de la trombospondina 1, que tiene una notable actividad antiangiogénica (11).

Una de las características especiales de este tipo de tumores es la importante vascularización tumoral, relacionada con una alta expresión de moléculas y factores proangiogénicos, tales como: factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y angiopoyetina 2, además una mayor expresión de receptores (tirosina quinasa, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR1) y factor de crecimiento epidérmico (EGFR)) (12).

Dentro de las dificultades terapéuticas adicionales a las moleculares y genéticas previamente expuestas, se suma el estroma tumoral como una barrera que protege a las células tumorales de los tratamientos oncológicos, y que podrían estar directamente implicadas en la trasformación maligna de células no tumorales. El estroma tumoral está compuesto por

33 L Fierro et al.

los fibroblastos, las células vasculares, las células inmunológicas y la matriz extracelular (13).

El manejo quirúrgico es el tratamiento de elección en insulinomas, sin embargo, las lesiones localmente avanzadas con compromiso de la arteria mesentérica superior y/o tronco celíaco y/o arteria hepática común son consideradas irresecables (14). La cirugía de las metástasis hepáticas mejora la sobrevida y el control de síntomas y se recomienda realizarla en lesiones tipo I (unilobares) o tipo II (bilobares, con lesión dominante en un lóbulo hepático) (ENETS 2016). En lesiones tipo III (enfermedad metastásica diseminada) no debe realizarse cirugía (como en el caso de la paciente del estudio) y tampoco está indicado realizar pancreatoduodonectomía paliativa (14) dado que solo es útil cuando se reseca un 90% a 95% de la masa tumoral (7).

El tratamiento sintomático se basa en el control de la secreción excesiva de insulina. El diazóxido inhibe la liberación de insulina, por medio de la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP (8), promueve la glicogenolisis (4) y aumenta la producción hepática de glucosa (15) para disminuir entre un 50-60% la frecuencia y la severidad de los episodios de hipoglucemia, por lo que es considerado el medicamento de elección en el tratamiento sintomático de los insulinomas (8, 16). Los análogos de somatostatina (ASST) pueden inhibir los efectos del diazóxido, por lo que no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos (7) y por esta razón el lanreotide fue retirado en la paciente.

Los ASST inhiben la secreción de insulina por su efecto principalmente sobre los receptores SST2, aunque podrían tener un efecto paradójico inhibiendo la producción de glucagón. Se recomienda tener una imagen positiva para receptores de somatostatina (gammagrafía o PET-Galio 68) para iniciar los ASST (8) y realizar un test corto con ASST para evaluar respuesta. Los ASST controlan los síntomas de hipoglucemia en el 35-50% de los pacientes (6) y puede considerarse de primera línea en insulinomas malignos dado su efecto antiproliferativo (9), aunque para TNEsP solo el lanreotide ha sido probado para este fin en estudios de fase 3 (17). Con el tiempo, los ASST se asocian a taquifilaxis, lo que genera pérdida de efectividad en la mayoría de los pacientes (18). Una opción que requiere más estudios podría ser el uso de pasireotide dado su efecto multirreceptor, principalmente sobre el receptor SSTR5 y que implica disminución en la producción de insulina. Hasta el momento solo hay dos reportes de caso en pacientes con insulinoma maligno e hipoglucemia refractaria (19, 20) y que documentan la disminución de los episodios de hipoglucemia, sin impacto en tamaño tumoral.

Los glucocorticoides incrementan la resistencia a la insulina, estimulan la gluconeogénesis y disminuyen la producción de insulina. El más utilizado es la prednisolona, con una rápida acción, pero resultados a largo plazo diversos (7). Estos podrían considerarse como terapias de segunda o tercera línea en el manejo de la hipoglucemia. Como se observó en el presente caso, el uso de lanreotide y la terapia combinada de diazóxido

y prednisolona no fueron efectivos para controlar la hipoglucemia; en estos casos, tratamientos de tercera línea como terapia ablativa, terapias con radionucléidos de receptores peptídicos (TRRP) o everolimus, pueden ser considerados.

En pacientes con metástasis hepáticas no operables la embolización arterial hepática parece ser un enfoque de tratamiento óptimo y varios reportes han demostrado que la embolización arterial hepática puede reducir el tamaño del tumor y la producción hormonal mejorando los síntomas en el 70% al 100% de los pacientes y la supervivencia libre de progresión en TNEsP (21-25).

Las TRRP, como 177Lu-Dotatate, han demostrado una disminución del 69% en el riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte en pacientes con tumores neuroendocrinos de intestino delgado (HR 0,21; IC95%: 0,13 - 0,33; P < 0,001) (26), pero hasta el momento la evidencia en el tratamiento de pacientes con TNEsP proviene de reportes de casos y estudios retrospectivos (27, 28). Reportes de casos (27, 29) y una serie de casos reciente (30) de manejo con 177Lu-Dotatate en insulinoma maligno con hipoglucemia refractaria, reportaron disminución de los episodios de hipoglucemia y el control del tamaño tumoral, por lo que esta sería una terapia de tercera línea en TNEsP que expresen receptores de somatostatina.

El everolimus puede reducir la producción y la secreción de insulina e incrementar la resistencia a la insulina (disminución GLUT1) (7, 8). Teniendo en cuenta que uno de los efectos secundarios reportados en los estudios RADIANT fue la hiperglucemia (13 %) y según reportes de casos (18) y estudios retrospectivos (31) que observaron mejoría de la hipoglucemia, podría considerarse como tratamiento de tercera línea en hipoglucemia refractaria y como primera línea en insulinomas malignos en progresión, dada la mejoría en la supervivencia libre de progresión (11,4 meses vs. 4,6 meses con placebo) demostrada en el estudio RADIANT-3, que incluyó 98/410 pacientes con TNEsP funcionales (32).

En cuanto a la quimioterapia, la mejor evidencia disponible proviene de estudios fase II empleando agentes alquilantes como la estreptozocina, la temozolamida, la dacarbazina, los fluorinados (5 flurouracilo-5FU), la capecitabina, y la doxorrubicina (33-38). Teniendo en cuenta la alta vascularización peritumoral también se ha intentado el tratamiento con bevacizumab (39). A continuación, se comentarán los resultados de los estudios considerados más importantes.

El primer agente alquilante utilizado para TNESP fue la estreptozocina, hacia los años setenta y ochenta, con una tasa de respuesta del 63% en combinación con 5 FU (33) y del 69% en combinación con doxorrubicina (34). Estos estudios han sido criticados ya que la evaluación de la respuesta fue realizada basada en mediciones por examen clínico y no por criterios de respuesta imagenológica.

En el 2004 se publicó un estudio retrospectivo cuyo objetivo era evaluar la eficacia de estreptozocina/5FU/doxorrubicina en 84 pacientes con carcinoma pancreático neuroendocrino, en el que se demostró una tasa de respuesta del 39% evaluada

con TAC o RMN mediante criterios RECIST, una mediana de duración de respuesta de 9,3 meses, una supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años del 41% y una tasa de supervivencia global (SG) a 2 años del 74%, con importante toxicidad principalmente neutropenia grado 3-4 (36).

En Colombia no se dispone de estreptozocina, por lo que se utilizan otros agentes alquilantes. La dacarbazina fue evaluada en un estudio fase II con una tasa de respuesta del 33% (35). La temozolamida (TMZ), un agente alquilante del grupo de los triazenos, fue evaluada en un estudio fase II con 11 pacientes y demostró que la combinación con talidomida generaba una tasa de respuesta del 45% (37).

En el 2011, teniendo en cuenta los datos in vitro de un efecto sinergístico antitumoral con la combinación de capecitabina y temozolamida (CAPTEM) se evaluó esta dupleta en un análisis retrospectivo en 30 pacientes con carcinomas neuroendocrinos pancreáticos bien o moderadamente diferenciados, con el fin de evaluar la tasa de respuesta imagenológica (criterios RECIST), SLP y SG. En este estudio se utilizó la capecitabina a dosis de 750 mg/m2 dos veces al día desde el día 1 al 14 y temozolamida 200 mg/m2 diariamente durante los días 10 al 14 de un ciclo de 28 días. La tasa de respuesta fue del 70%, 21 pacientes (70%) con respuesta parcial, 8 pacientes (27%) enfermedad estable y 1 paciente con enfermedad en progresión. La SG a 2 años se estimó en 92% y la mediana de SLP a 18 meses. En este estudio se encontró un perfil de toxicidad mejor que en los estudios anteriores con eventos adversos grado 3 y 4 en 3 pacientes (38).

En nuestro caso, teniendo en cuenta que se trataba de un TNEsP bien diferenciado grado 2, se decidió tratar con CAPTEM, tras 15 ciclos de tratamiento se alcanzó enfermedad estable, en cambio, en el estudio referido anteriormente la mediana de duración de tratamiento fue de 8 ciclos con una máxima de 23 ciclos. En el momento la paciente tiene estabilidad de la enfermedad, sin toxicidad limitante, se consideró máxima respuesta, teniendo en cuenta la poca información y falta de consenso a nivel internacional se decidió suspender la quimioterapia y continuar en vigilancia clínica.

También se ha estudiado la combinación de temozolamida y bevacizumab en un estudio fase II, con una tasa de respuesta del 33% (39). El estudio xelbevoct (bevacizumab/octreotide/capecitabina metronósmica) demostró un beneficio en tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados, tasa de respuesta global (TRG) del 83%, respuesta parcial de 17,8% y enfermedad estable de 64,4%, SLP de 14,9 meses y SG no alcanzada (40). Más recientemente se publicó un estudio fase II evaluando la combinación de 177 Lu-Octreotate/capecitabina/temozolamida, demostrando una TRG de 80%, con una tasa de remisión completa del 13%, con una impresionante SLP de 48 meses y SG no alcanzada en un periodo de seguimiento de 33 meses, siendo hasta el momento la mejor respuesta observada en los estudios (41). Al revisar los estudios y los efectos adversos referidos, no se han descrito casos de hiperglucemia

o diabetes con relación a CAPTEM y tampoco a otros agentes de quimioterapia o combinaciones.

El 90% de los pacientes presentan hiperglucemia transitoria (duración aproximada 9 días) tras la resección quirúrgica del insulinoma (42, 43), el 33% la presentan en las primeras 24 horas (44) y el 41,6% en las primeras 48 horas (45). Esta hiperglucemia podría ser secundaria a supresión crónica de las células B normofuncionantes o efectos locales (edema o necrosis) del tejido cercano al área quirúrgica (46, 47). Tres casos reportados de hiperglucemia persistente posterior a cirugía de insulinoma con criterios diagnósticos de diabetes están descritos; una mujer de 44 años con NEM1 manejada con insulina (46); una mujer de 74 años con obesidad manejada con metformina y sitagliptina (43), y una mujer de 45 años manejada con metformina (47). Dos series de casos han reportado diabetes mellitus posterior cirugía de insulinoma que han requerido manejo con insulina: Akca et al. (1 de 77 pacientes) (45) y Nockel et al. (4 de 33 pacientes) (44). Existe un caso previamente reportado tratado en esta misma institución (25) de un paciente con insulinoma maligno no manejado quirúrgicamente, que presentó hiperglucemia posterior a embolización de metástasis hepáticas.

Este es el segundo caso descrito de diabetes posterior a manejo no quirúrgico de un insulinoma. Posiblemente la necrosis del tumor primario secundaria a la quimioterapia y de las metástasis hepáticas secundarias a la embolización, en contexto de una paciente previamente obesa, desenmascaró una diabetes mellitus tipo 2. Otra hipótesis es la coexistencia de secreción de glucagón, menos probable es que la quimioterapia originara necrosis tumoral y de las células ß normofuncionantes desencadenando diabetes secundaria.

Conclusiones

El insulinoma maligno es una patología poco frecuente, pero con un reto terapéutico grande dada la frecuencia mayor de hipoglucemia refractaria y el compromiso metastásico. Cuando no es posible la intervención quirúrgica, el tratamiento médico de la hipoglucemia y el control tumoral con quimioterapia y/o embolización de metástasis hepáticas son fundamentales. Este es el segundo caso descrito de diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma y es importante tener en cuenta los antecedentes del paciente y factores de riesgo dada la posibilidad de desenmascarar con el tratamiento una diabetes mellitus de base.

Bibliografía

- Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25(2):363-74. https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.12.003
- Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine

35 L Fierro et al.

- and colon by marker gene Lgr5. Nature. 2007;449(7165):1003-7. https://doi.org/10.1038/nature06196
- Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology. 2008;135(5):1469-92. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.047
- Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management.
 Hosp Pract (1995). 2016;44(3):109-19. https://doi.org/10.1080/21548331.2016.1210474
- Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. Eight Edition ed. Chicago: American Collego of Surgeons; 2017.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology. 2012;95(2):98-119. https:// doi.org/10.1159/000335591
- Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, et al. Malignant insulinoma: Recommendations for characterisation and treatment. Ann Endocrinol (Paris). 2013;74(5-6):523-33. https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.001
- Matej A, Bujwid H, Wroński J. Glycemic control in patients with insulinoma. Hormones (Athens). 2016;15(4):489-99. https://doi.org/10.14310/horm.2002.1706
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. World J Gastroenterol. 2013;19(6):829-37. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829
- Zarebczan B, Chen H. Signaling mechanisms in neuroendocrine tumors as targets for therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(4):801-10. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.08.002
- Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, Latich I, Modlin IM. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer. 2005;104(11):2292-309. https://doi.org/10.1002/cncr.21451
- Oberg K, Casanovas O, Castaño JP, Chung D, Delle Fave G, Denèfle P, et al. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. Clin Cancer Res. 2013;19(11):2842-9. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3458
- 13. Grisendi G, Bussolari R, Veronesi E, Piccinno S, Burns JS, De Santis G, et al. Understanding tumor-stroma interplays for targeted therapies by armed mesenchymal stromal progenitors: the Mesenkillers. Am J Cancer Res. 2011;1(6):787-805.
- Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: Surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. Neuroendocrinology. 2017;105(3):255-65. https://doi.org/10.1159/000464292
- 15. Altszuler N, Moraru E, Hampshire J. On the mechanism

- of diazoxide-induced hyperglycemia. Diabetes. 1977;26(10):931 https://doi.org/10.2337/diab.26.10.931
- de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, Kloppel G, Falconi M, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. Neuroendocrinology. 2006;84(3):183-8. https://doi.org/10.1159/000098010
- Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. Neuroendocrinology. 2017; 105(3):266-80. https://doi.org/10.1159/000471880
- Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. N Engl J Med. 2009;360(2):195-7. https://doi.org/10.1056/NEJMc0806740
- Tirosh A, Stemmer SM, Solomonov E, Elnekave E, Saeger W, Ravkin Y, et al. Pasireotide for malignant insulinoma. Hormones (Athens). 2016;15(2):271-6. https://doi.org/10.14310/horm.2002.1639
- Hendren NS, Panach K, Brown TJ, Peng L, Beg MS, Weissler J, et al. Pasireotide for the treatment of refractory hypoglycaemia from malignant insulinoma. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(2):341-3. https://doi.org/10.1111/cen.13503
- Del Prete M, Fiore F, Modica R, Marotta V, Marciello F, Ramundo V, et al. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. J Exp Clin Cancer Res. 2014;33:43. https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-43
- Kennedy AS. Hepatic-directed Therapies in Patients with Neuroendocrine Tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(1):193-207. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.010
- Moscetti L, Saltarelli R, Giuliani R, Fornarini G, Bezzi M, Cortesi E. Intra-arterial liver chemotherapy and hormone therapy in malignant insulinoma: case report and review of the literature. Tumori. 2000;86(6):475-9. https://doi.org/10.1177/030089160008600609
- Berwaerts J, Verhelst J, Hubens H, Kunnen J, Schrijvers D, Joosens E, et al. Role of hepatic arterial embolisation in the treatment for metastatic insulinoma. Report of two cases and review of the literature. Acta Clin Belg. 1997;52(5):263-74. https://doi.org/10.1080/17843286.1997.11718588
- 26. María GCA, Felipe FML, Santiago GV, Alejandro LS, Leonardo RM, Arturo CCA. Embolización de metástasis hepáticas en insulinoma maligno: de la hipoglicemia a la hiperglicemia. Revista Colombiana de Cancerología: 2016; 2016. p. 1-5.
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017;376(2):125-35. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427
- Costa R, Costa R, Bacchi CE, Almeida Filho P. Metastatic insulinoma managed with radiolabeled somatostatin analog.
 Case Rep Endocrinol. 2013;2013:252159. https://doi.org/10.1155/2013/252159
- van Schaik E, van Vliet EI, Feelders RA, Krenning EP, Khan
 Kamp K, et al. Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide

- receptor radionuclide therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(11):3381-9. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1563
- 29. Novruzov F, Mehmetbeyli L, Aliyev JA, Abbasov B, Mehdi E. Metastatic Insulinoma Controlled by Targeted Radionuclide Therapy With 177Lu-DOTATATE in a Patient With Solitary Kidney and MEN-1 Syndrome. Clin Nucl Med. 2019;44(6):e415e7. https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002500
- Magalhães D, Sampaio IL, Ferreira G, Bogalho P, Martins-Branco D, Santos R, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with. J Endocrinol Invest. 2019;42(3):249-60. https://doi.org/10.1007/s40618-018-0911-3
- Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruszniewski P, Niccoli P, et al. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. Eur J Endocrinol. 2013;168(5):665-74. https://doi.org/10.1530/EJE-12-1101
- Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364(6):514-23. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290
- Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1980;303(21):1189-94. https://doi.org/10.1056/NEJM198011203032101
- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1992;326(8):519-23. https://doi.org/10.1056/NEJM199202203260804
- 36. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, Carbone PP, Haller DG. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. Ann Oncol. 2001;12(8):1139-43. https://doi.org/10.1023/A:1011632713360
- Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol. 2004;22(23):4762-71. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.024
- Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2006;24(3):401-6. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6046
- Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. Cancer. 2011;117(2):268-75. https://doi.org/10.1002/cncr.25425
- Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2012;30(24):2963-8. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3147
- 41. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, Brizzi MP, Volante M, Nobili E, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine

- in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. BMC Cancer. 2014;14:184. https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-184
- Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic neuroendocrine tumor control: Durable objective response to combination 177Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide radiopeptide chemotherapy. Neuroendocrinology. 2016;103(5):432-9. https://doi.org/10.1159/000434723
- 43. Yu JC. [Continuous monitoring for blood glucose after surgery of insulinoma and the use of insulin]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 1993;31(6):352-4.
- 44. Ahn J, Lee SE, Choi YS, Tan AH, Kim J, Chung YJ. Overtly manifested diabetes mellitus after resection of insulinoma. Intern Med. 2009;48(24):2105-7. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2526
- Nockel P, Tirosh A, El Lakis M, Gaitanidis A, Merkel R, Patel D, et al. Incidence and management of postoperative hyperglycemia in patients undergoing insulinoma resection. Endocrine. 2018;61(3):422-7. https://doi.org/10.1007/s12020-018-1633-1
- 46. Akca A, Starke AAR, Dobek A, Ulrich A, Goretzki PE. Early Postoperative Fasting Serum Glucose Levels are Useful in Depicting Future Diabetes Mellitus in Patients with Curative Insulinoma Surgery. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019. https://doi.org/10.1055/a-0892-4157
- Botella-Carretero JI, Valero-González MA, de Luis Román DA, Varela da Costa C. [Diabetes mellitus after the resection of an insulinoma]. Rev Clin Esp. 2000;200(3):180-1. https://doi.org/10.1016/S0014-2565(00)70599-6
- Ademoğlu E, Unlütürk U, Ağbaht K, Karabork A, Corapçioğlu D. Type 2 diabetes mellitus in a patient with malignant insulinoma manifesting following surgery. Diabet Med. 2012;29(7):e133-7. https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03603.x



Revista Colombiana de Cancerología



REPORTE DE CASO

Reconstrucción Mamaria Tardia Vd

Delayed Breast Reconstruction Vd

Enrique Chaparro^{a,b,c}, Julio Ochoa^d, José Geles^e

- ^a Equipo de Cirugía Plástica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
 ^b Hospital Departamental de Villavicencio, Villavicencio, Colombia
 ^c Centro de Investigaciones Oncológicas, Clínica San Diego, Bogotá, D. C., Colombia

- ^d Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia
- ^e Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Enrique Chaparro Aranguren Correo electrónico: chaparro.aranguren@gmail.com

Fecha de sometimiento: 2/07/2019 Fecha de aprobación: 30/12/2019

Disponible en Internet el 6 de febrero de 2020

PALABRAS CLAVES:

Colgajo miocutáneo; Mastectomía; Mamoplastia

Se presentan casos clínicos operados con la técnica de reconstrucción mamaria de grande dorsal Vd, y se muestra un procedimiento quirúrgico que permite dar un mejor terminado en cuanto a simetría, volumen y proyección.

Se muestran 4 casos de reconstrucción tardía, de los cuales 2 fueron reconstrucciones tardías propiamente dichas y los otros 2 con reconstrucciones previas con complicaciones (un caso de necrosis previa de TRAM y otro con mal posicionamiento de la prótesis).

Se resalta la utilización de un sistema de cierre asistido por vacío (sistema de presión negativa), un sistema no invasivo y dinámico que ayuda a promover la cicatrización en el lugar de la herida, lo que favorece la reducción del área de la herida, eliminando el exceso de fluidos y estimulando la angiogénesis.

Los 4 casos se atendieron en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, la Clínica San Diego y el Hospital Departamental de Villavicencio.

Keywords:

Myocutaneous Flap; Mastectomy; Mammaplasty

Abstract

There are clinical cases operated with the large dorsal breast reconstruction technique Vd, and a surgical procedure is shown that allows a better finish in terms of symmetry, volume and projection.

Four cases of late reconstruction are shown, of which 2 were late reconstructions themselves and the other 2 with previous reconstructions with complications (one case of previous TRAM necrosis and another with poor positioning of the prosthesis).

The use of a vacuum assisted closure system (negative pressure system), a non-invasive and dynamic system that helps promote healing at the site of the wound, which favors the reduction of the wound area, eliminating excess fluids and stimulating angiogenesis.

The 4 cases were treated at the National Cancer Institute of Colombia, the San Diego Clinic and the Villavicencio Departmental Hospital.

38 E. Chaparro et al.

Introducción

Existe una gran variedad de técnicas usadas para la reconstrucción mamaria en pacientes con antecedente de mastectomía radical por carcinoma de mama, cada una realizada de manera inmediata (realizado en el mismo tiempo de la resección tumoral) o tardía (realizado tiempo después de realizada la mastectomía). El tipo de reconstrucción que se vaya a realizar finalmente debe tener en cuenta la necesidad de radioterapia postmastectomía como factor principal al momento de elegir la técnica a utilizar. En el caso de pacientes que requieran de radioterapia adyuvante se considera como primera medida la reconstrucción tardía, mientras que para las pacientes que no requieran de adyuvancia, la reconstrucción inmediata es una excelente alternativa.

Las reconstrucciones se pueden realizar de tres formas: 1. Por medio del uso de prótesis aloplásticas (prótesis definitivas o expansores tisulares mamarios), 2. Con tejido autólogo y 3. La combinación de las dos anteriores. Muchas de estas técnicas emplean tejidos de la pared abdominal para la reconstrucción, y las más usadas son el TRAM (Transverse Rectus Abdominal Miocutaneal Flap), DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) y SIEP (Superficial Inferior Epigastric Perforator), aunque tienen la desventaja de que alteran la estructura de la pared abdominal y algunas requieren técnicas microquirúrgicas, que a su vez exigen de entrenamiento especializado para su ejecución lo que conlleva mayores costos asociados. Por otro lado, el colgajo de Latissimus Dorsi (LD) también se puede utilizar en conjunto con expansores o prótesis definitivas (1-4), pero presenta algunas desventajas como contractura capsular, ruptura o extrusión de implantes, infección y dificultad en el uso de radioterapia (5).

El uso del colgajo LD en reconstrucción mamaria, descrito en 1896 en Italia por Iginio Tansini (6), ha tenido varias modificaciones a lo largo del siglo XX hasta casi las dos primeras décadas del nuestro. Su ventaja principal es el uso de tejido autólogo únicamente, por lo que se convierte en un pilar en la reconstrucción (7, 8). En una de las últimas publicaciones referentes al colgajo LD en 2011, se describió una variación a esta técnica para reconstrucción mamaria pero que solo corregía el defecto de cobertura cutánea en la región torácica y mamaria con un colgajo en VY (9, 10), aunque sin dar la proyección adecuada de la mama.

La técnica de reconstrucción mamaria tipo Vd ya fue descrita previamente (11) con buenos resultados tanto funcionales como estéticos, dando cobertura al área cruenta y de proyección a la neomama. En esta publicación se muestra los avances conseguidos en reconstrucción tardía.

Reporte de casos

Los siguientes 4 casos fueron atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, la Clínica San Diego y el Hospital Departamental de Villavicencio.

Caso clínico 1

Mujer de 48 años, en quien se realizó mastectomía radical incluyendo complejo areola-pezón en 2015 por diagnóstico de carcinoma en mama izquierda, no se realizó reconstrucción inmediata por falta de insumos según historia clínica (fig. 1).

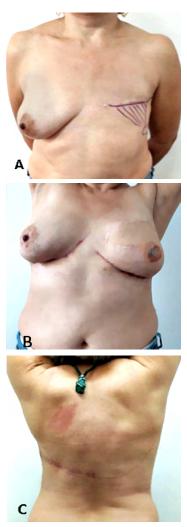


Figura 1. A. Preoperatorio, se observa el diseño del triángulo que abarca abdomen y tórax, que hará parte del polo inferior de la mama. **B.** Postoperatorio de 6 meses, se observa la posición del triánguloen la neomama. **C.** Vista de la cicatriz en la zona donadora, parte media de la espalda.

Caso clínico 2

Mujer de 51 años, en quien se realizó mastectomía radical incluyendo complejo areola-pezón en 2012 por diagnóstico

Reconstrucción Mamaria Tardia Vd 39

de carcinoma ductal infiltrante luminal en mama derecha, en 2013 se realizaron sesiones de radioterapia y en 2014 se realizó reconstrucción tardía con colgajo TRAM bipediculado, el cual sufre necrosis distal y fue llevada a remodelación del colgajo, quien finalmente es llevada el 15 de julio de 2016 a reconstrucción tardía con colgajo LD V-d (fig. 2).





Figura 2. A. Fotos en el postoperatorio de reconstrucción con colgajo TRAM, se observa área distal del colgajo con necrosis.

B. Postoperatorio de reconstrucción con colgajo tipo Vd, se observa mejoría en el contorno corporal lateral del tronco. Se observa la prominencia del abdomen.

Caso clínico 3

Paciente de 54 años con antecedente de carcinoma de mama derecha en quien se realizó previamente reconstrucción con prótesis la cual se encuentra desplazada, motivo por el cual es remitida por mastología para valoración por cirugía plástica oncológica. En la consulta se le muestra a la paciente las ventajas y desventajas de las diferentes técnicas existentes para reconstrucción entre ellas la técnica de reconstrucción mamaria Vd, informando que esta última es una técnica nueva e innovadora, apoyados con el testimonio de algunas pacientes operadas. De acuerdo con lo anterior, la paciente toma dicha técnica como la mejor opción.

El colgajo fue de diseño distal sin llevar tejido del abdomen de tal manera que no llevaba mucho tejido dermograso, por lo que se necesitó de un segundo tiempo quirúrgico para mejorar volumen y simetría. Este resultado se obtuvo con dos colgajos dermograsos de abdomen superior de pedículo subcutáneo lateral y medial (colgajo dermograso de pedículo subcutáneo de la mama) y reposicionamiento del complejo areola-pezón (fig. 3).

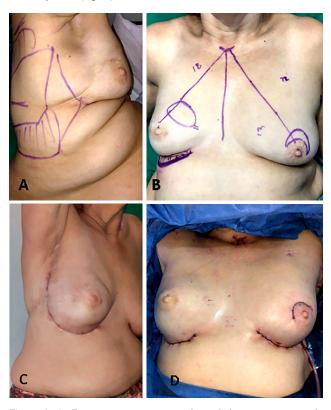


Figura 3. A. Foto preoperatoria vista lateral de paciente sentada y con el miembro superior levantado, se evidencia prótesis desplazada. Se observa el diseño distal, pero sin llevar tejido del abdomen superior. B. Foto postoperatoria de la reconstrucción con colgajo Vd, se observa asimetría en ambos senos (menor volumen en seno reconstruido). C. Postoperatorio, vista oblicua de paciente sentada y con el miembro superior levantado. D. Postoperatorio de tercer tiempo quirúrgico con tres colgajos dermograsos de pedículo subcutáneo en ambos senos: dos de lado derecho (lateral e inferior) y uno inferior en seno izquierdo. Se observa el aumento del volumen y de proyección.

Caso clínico 4

Paciente de 38 años, quien se reconstruyó después de 4 meses. Se le realizó el colgajo en forma "JC" que permite tomar un colgajo más largo con piel del abdomen, lo cual da más volumen al seno. La cirugía se realizó con la paciente en posición de cubito lateral operando al mismo tiempo dos equipos de cirugía, uno levantando el colgajo del abdomen hacia la axila y el segundo levantando también el colgajo de la espalda hacia la axila. Es de resaltar que el montaje de la mama y el cierre del área donadora se realizan al mismo tiempo, lo que permite disminuir el tiempo quirúrgico (fig. 4).

40 E. Chaparro et al.



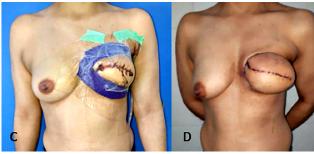


Figura 4. A. Preoperatorio. B. Diseño del colgajo teniendo en cuenta el brasier con el fin de lograr camuflar las cicatrices. C. Postoperatorio inmediato con apoyo del sistema de cierre asistido por presión negativa. D. Postoperatorio. Se observa buena caída y simetría.

Los procedimientos utilizados en las pacientes y en los controles fueron realizados tras la obtención de un consentimiento informado.

Discusión

Existen muchas técnicas quirúrgicas para reconstrucción de mama que se han venido desarrollando principalmente en el último medio siglo, todas estas buscan una adecuada reconstrucción y apariencia estética con una mínima cantidad de morbilidades asociadas al procedimiento. En los últimos años las técnicas microquirúrgicas han ganado protagonismo por sus buenos resultados, pero con la desventaja que requieren de personal y de recursos que no siempre están disponibles, por lo que se propone una nueva alternativa quirúrgica.

En el postoperatorio inmediato se recomienda que la paciente se mantenga en posición de decúbito supino, principalmente cuando ocurre el fenómeno de cianosis que se da por el colapso de los vasos sanguíneos producido por el peso de la neomama debido a la fuerza de gravedad. También se debe usar la faja y la espuma de forma permanente por un tiempo de dos semanas como mínimo, lo cual por su diseño ayuda a contrarrestar este efecto. Se encontró que a pesar de seccionar el musculo LD, que es parte fundamental en los movimientos de la extremidad superior, en el postoperatorio inmediato y tardío la mayoría de las pacientes podían movilizar adecuadamente la extremidad.

Esta nueva técnica quirúrgica para la reconstrucción mamaria, usada en pacientes con antecedente de mastectomía radical, vuelve a abrir la puerta de la reconstrucción con tejido autólogo sin microcirugía. Con esta se tiene menor morbilidad en las pacientes, no se usa pared abdominal evitando así la aparición de defectos de la pared abdominal (eventración, hernias), uso de fajas permanentes, contraindicación en cirugía laparoscopia abdominal, como tampoco el uso de prótesis o expansores que se verían afectados por el tratamiento con radioterapia.

Es clave para el éxito de la cirugía escoger la paciente adecuada para la realización de esta técnica, en especial con un área donante del suficiente tamaño como para lograr una buena proyección mamaria, sin embargo, en esta experiencia con el uso de esta técnica, todas las pacientes han sido candidatas y adecuadamente reconstruidas, una situación en la que se dificultaría la reconstrucción sería en una paciente con delgadez extrema.

Durante la realización de esta serie de casos, se les mostró a las pacientes todas las técnicas disponibles para la reconstrucción mamaria incluyendo la técnica de reconstrucción mamaria tipo Vd, la cual tuvo una muy buena acogida por las pacientes.

Se trata de una técnica con buenos resultados funcionales y estéticos, además es replicable con costos menores y que puede ser usada en reconstrucción mamaria tardía o inmediata. Adicionalmente, prescinde del uso tejidos de la pared abdominal, así como de prótesis o expansores, y con adecuada tolerancia a la radioterapia.

Se lleva alrededor de 90 pacientes operadas desde 2016 a 2019 con el colgajo músculo cutáneo de grande dorsal, se inició con la reconstrucción tipo VY ayudados con un colgajo en forma de triángulo de piel del abdomen y tórax que permite dar mejor forma al polo inferior del seno, luego se da una evolución a una reconstrucción tipo Vd la cual soluciona el problema que se tenía en algunos pacientes con el primer tipo de reconstrucción que se realizó: llevar el seno a una posición más anatómica (medial e inferior). Posteriormente el diseño de la "V" se descendió y se consiguió otra solución al problema.

El colgajo en forma de triángulo que se utilizó en las primeras reconstrucciones se unió al colgajo de grande dorsal permitiendo mayor longitud y de esta manera hacer un seno en forma de "C".

Con esta experiencia, se descendió aún más el diseño del colgajo permitiendo tomar tejido del abdomen superior con un diseño del colgajo largo y delgado en forma de "J". De esta forma se inicia la reconstrucción tipo JC. De acuerdo con la evolución en las primeras 10 pacientes se aplicó la técnica tipo VY, posteriormente en la gran mayoría de pacientes fue tipo Vd. Ahora, en las últimas 10 pacientes aumentó el tipo VY y dio paso a la aplicación de la técnica JC.

Reconstrucción Mamaria Tardia Vd 41

Técnica de reconstrucción mamaria tipo JC: colgajo músculo cutáneo de grande dorsal con diseño en forma de "J", la cual en la reconstrucción de la mama da una forma de "C".

Agradecimientos

Al Equipo de Médicos Residentes de Cirugía Plástica del Instituto Nacional de Cancerología. A KCI por su aporte en la utilización del sistema de sistema de cierre asistido por vacío (sistema de presión negativa). Al Grupo de Apoyo en Sistemas y Manejo de Información.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- 1. Munhoz AM, Aldrighi Cm. Latissimus dorsi reconstruction: A good option for patients with failed breast conservation therapy. Ann Plast Surg. 2006;57(5):590-1.
- Munhoz AM, Aldrighi C, Montag E, Arruda EG, Aldrighi JM, Filassi JR, et al. Periareolar skin-sparing mastectomy and latissimus dorsi flap with biodimensional expander implant reconstruction: surgical planning, outcome, and complications. Plast Reconstr Surg. 2007;119(6):1637-49; discussion 1650-2.
- Chang DW, Youssef A, Cha S, Reece GP. Autologous breast reconstruction with the extended lastissimus dorsi flap. Plast Reconstr Surg. 2002;110(3):751-9; discussion 760-761.
- 4. Agaoglu G, Erol O. Delayed Breast Reconstruction with Latissimus Dorsi Flap. Aesthetic Plast Surg. 2009;33(3):413-20.
- de Runz A, Boccara D, Bekara F, Chaouat M, Mimoun M. Outcome of 122 delayed breast reconstruction following post-mastectomy radiotherapy: The scarless latissimus dorsi flap with tissue expansion technique. Ann Chir Plast Esthét. 2017;62(1):23-30.
- 6. Maxwell GP. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. Plast Reconstr Surg. 1980;65(5):686-92.
- 7. Germann G, Steinau H. Breast Reconstruction with the extended latissimus dorsi flap. Plast Reconstr Surg. 1996;97(3):519-26.
- 8. Hammond DC. Postmastectomy reconstruction of the breast using the latissimus dorsi musculocutaneous flap. Cancer J. 2008;14(4):248-52.
- Bernal MA, Alfonso A. Colgajo musculocutáneo dorsal ancho en V-Y para reconstrucción de defectos en tórax. Rev Col Cirugía Plástica y Reconstructiva. 2015;21(1):27-33.

- Munhoz AM, Montag E, Arruda E, Okada A, Brasil J, Gemperli R, et al. Immediate locally advanced breast cancer and chest wall reconstruction: Surgical planning and reconstruction strategies with extended V-Y latissimus dorsi myocutaneous Flap. Plast Reconstr Surg. 2011;127(6):2186-97.
- Chaparro EA, Sedano PA, Saavedra CL, Pardo MP. Reconstrucción mamaria inmediata con colgajo V-Y músculo cutáneo de dorsal ancho: técnica modificada. Rev Col Cirugía Plástica y Reconstructiva. 2018;24(2):14-19.



Revista Colombiana de Cancerología



COMUNICACIONES

CONGRESO INTERNACIONAL INNOVACIÓN, TECNOLOGÍA Y HUMANIZACIÓN PARA EL CONTROL DEL CÁNCER

Resúmenes VI Jornadas investigación

Bogotá, Agosto 27 al 30 de 2019

https://doi.org/10.35509/01239015.341

ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DEL COMPONENTE DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES DE LA ESCALA CTCAE VERSIÓN 4.02.

Ricardo Merchán Chaverra, Ricardo Sánchez Pedraza, Martha Patricia Rojas Hurtado, Cielo Almenares Campo, Magda Rocío Gamba, María Carolina Castro Muñoz

Investigaciones Clínicas en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Ricardo Merchán Chaverra

Correo electrónico: ramerchanc@unal.edu.co

Palabras clave: Terapia Farmacológica; Neoplasias;

Evaluación de síntomas

Keywords: Drug Therapy; Neoplasms; Symptom Assessment

Introducción: La evaluación apropiada de los síntomas gastrointestinales es clave en el manejo del paciente oncológico, pues estos inciden directamente en su calidad de vida. El manejo de los síntomas permite evitar complicaciones médicas y mantener o favorecer el estado nutricional y de salud. Objetivo: Realizar la traducción y la adaptación transcultural del componente de síntomas gastrointestinales de la escala CTCAE versión 4.0 en pacientes ambulatorios que recibieron tratamiento quimioterapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá.

Materiales y métodos:

- Selección de escalas disponibles: Se realizó una búsqueda manual en medios electrónicos, de diferentes escalas en idiomas inglés o español, que evaluarán la presencia e intensidad de síntomas gastrointestinales en el paciente oncológico.
- Selección de los ítems: Se efectuó por medio de consenso informal, realizado por un comité técnico conformado por seis profesionales. Los ítems fueron seleccionados teniendo en cuenta: principales síntomas gastrointes-

- tinales descritos en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia; concordancia entre los síntomas gastrointestinales encontrados en la revisión de literatura y los existentes en la escala CTCAE versión 4.02, y la posibilidad de los síntomas en repercutir sobre el estado nutricional.
- Proceso de adaptación transcultural: Se siguieron los pasos y recomendaciones del manual ISPOR y del grupo de calidad de vida EORTC.
- 4. Prueba piloto: Incluyó 25 pacientes con criterio no probabilístico, de conveniencia, quienes requerían: tener diagnóstico confirmado de cáncer, ser mayor de edad, estar en tratamiento quimioterapéutico o próximo a iniciar quimioterapia y aceptar participar en este componente del estudio.

Resultados: El 52% eran del género masculino; la edad promedio fue de 54,2 años (+/- 15,3 años). Los cánceres más frecuentes fueron: colorrectal (28%), estómago (16%) y mama (12%). El 88% de los pacientes tenían tratamiento exclusivo con quimioterapia.

Todos los síntomas gastrointestinales de la escala fueron experimentados en menor o mayor medida por los pacientes, así mismo, los pacientes no manifestaron algún otro síntoma gastrointestinal que tara su evaluación o inclusión en la escala. Por lo tanto, luego de realizar la prueba piloto, se conservó el mismo número de ítems contemplados inicialmente (14 ítems).

Se determinó el tiempo para evaluar los síntomas en un promedio de 5 minutos. Al 90% de los pacientes participantes les pareció adecuado el tiempo utilizado para responder la encuesta y al 10% les pareció muy largo.

Conclusiones: Se generó un instrumento de 14 ítems para medir sintomatología gastrointestinal en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia ambulatoria. Dicho instrumento es de rápida aplicación y utiliza un lenguaje de fácil comprensión para el paciente. Queda por definir sus propiedades clinimétricas.

ANÁLISIS MOLECULAR DE LA MULTIFOCALIDAD EN CÁNCER DE PRÓSTATA COMO PROCESO DE ENTENDIMIENTO DEL MODELO DE CARCINOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD

Yenifer Segura, Carolina Sanabria, Martha Serrano

Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia:

Yenifer Segura

Correo electrónico: yyseguram@unal.edu.co

Palabras clave: Cáncer de próstata; Biomarcadores;

Heterogeneidad genética.

Keywords: Prostate Cancer; Biomarkers; Genetic

Heterogeneity

Introducción: En los últimos años la investigación del cáncer de próstata (CaP) se ha centrado en la determinación de biomarcadores moleculares que permitan establecer subtipos que contribuyan a predecir la progresión de la enfermedad y respuesta a la terapia, pero su heterogeneidad molecular asociada a su posible origen multiclonal dificulta dicha tarea. Objetivo: Evaluar la evolución clonal del CaP intratumoral a partir de la determinación de la concordancia molecular de la presencia de fusiones cromosómicas ETS y el nivel de expresión de los genes NKX3.1, EZH2 y SPINK-1, en diferentes focos de un mismo paciente con diferentes grados de lesión, además de identificar posibles subtipos moleculares y su asociación con el grado de displasia, como proceso de entendimiento del origen de la heterogeneidad en el proceso de carcinogénesis de la enfermedad.

Materiales y métodos: A partir del uso de muestras FFPE de prostatectomías radicales de diferentes grados de lesión de 20 pacientes colombianos con CaP, se determinó cuantitativamente la expresión de ERG, EZH2, NKX3.1 y SPINK-1, y se determinó la presencia/ausencia de la fusión TMPRSS2-ERG, para evaluar con estos biomarcadores la multiclonalidad y su asociación con subtipos del CaP, además de su asociación con el grado de displasia.

Resultados: El 34% de los casos presentaron la fusión TMPRSS2-ERG, sin embargo, el 60% se consideraron ETS (+) debido al ERG sobreexpresado, por lo que el 40% fueron ETS (-). Se encontró que los niveles de expresión de NKX3.1 están asociados de forma significativa al grado de displasia de forma inversamente proporcional. No obstante, se observó que la alta expresión de ERG, EZH2 y SPINK-1 aumentaron de forma progresiva desde la lesión HGPIN hasta CaP invasivo. La concordancia molecular por paciente, evaluada con las 5 alteraciones moleculares estudiadas, mostró que 6 pacientes podrían presentar un origen monoclonal (2 con concordancia completa y 4 con concordancia parcial) atribuida a la progresión de la enfermedad y no a un origen multiclonal; por otro lado, 14 tuvieron un aparente origen multiclonal (70%).

Conclusiones: No se encontraron subtipos homogéneos a nivel multifocal, por lo que categorizar un paciente por un subtipo es tarea difícil. Además, dicha discordancia molecular multifocal intratumoral apoya el origen multiclonal del CaP y resalta la importancia de este tipo de análisis en el pronóstico. Solo la baja expresión de NKX3.1 presentó una relación con un peor grado de displasia.

APROXIMACIÓN A TOXICIDAD FINANCIERA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS DE COLOMBIA

Martin Emilio Romero Prada, Duvan Ernesto Gallo Gil, Andrés Felipe Bedoya Cruz

Grupo de Investigación Proyectame, Grupo Proyectame S.A.S, Bogotá, Colombia

Autor para correspondencia: Martin Emilio Romero Prada

Correo electrónico: manuela.gomez@proyecta-me.com

Palabras clave: Calidad de vida; Neoplasias; Economía Keywords: Quality of Life; Neoplasm; Economics

Introducción: Hay muchos tratamientos para el cáncer, los cuales dependen del tipo de cáncer que se tenga y de lo avanzado que esté. Existe un efecto secundario del tratamiento que había pasado desapercibido, pero que en los últimos años ha despertado gran interés, la "toxicidad financiera", que se define como el impacto del costo de la atención sobre el paciente. El aumento del costo relacionado con el tratamiento, al igual que las toxinas que entran al cuerpo por el tratamiento, generan un efecto que atenta contra la supervivencia o la función normal del individuo. Luego, estos costos pueden disminuir la calidad de vida y afectar negativamente el tratamiento de la enfermedad.

Objetivo: Realizar una aproximación a la explicación de la toxicidad financiera en pacientes oncológicos en Colombia. Materiales y métodos: En el marco del proyecto PROCáN se realizó la medición de CVRS y PRO a pacientes oncológicos, aplicándose el instrumento de EORTC QLQ C30 a una muestra representativa para Colombia. Este instrumento incorpora una escala sintomática llamada Financial Difficulties, la cual es la aproximación al concepto de "toxicidad financiera". Debido a que esta escala fue la que más afectación presentó frente a las demás y se sabe que el sistema de salud colombiano cubre la enfermedad, se procedió a analizar esta escala desde dos puntos de vista: desde un análisis descriptivo con el fin de conocer las características de la población que se vio afectada por Financial Difficulties y desde un análisis inferencial que buscó encontrar variables que explicaran esta escala; para ello se contó con variables sociodemográficas y clínicas en un modelo probabilístico tipo Poisson.

Resultados: En una muestra de 351 pacientes oncológicos, la valoración de la escala Financial Difficulties fue de 52,80 siendo peor que la valoración en población general de 7,2, donde, ser soltero (24,51%), no tener estudios (5,62%), no trabajar (39,20%), tener cáncer de próstata (8,73%), estar en tratamiento de quimioterapia (73,24%), haber estado hospitalizado (20,90%), tener dolor (50,43%) y ansiedad (53,33%) llegan a ser variables que explican la valoración más alta de la escala.

Conclusiones: A pesar de que Colombia garantiza una cobertura del 100% de los servicios de atención médicos se identifican factores sociodemográficos y clínicos que se pueden asociar a toxicidad financiera, esto da origen a profundizar el desastre financiero y accesos a servicios de los pacientes oncológicos.

ARQUEAS RELACIONADAS CON CÁNCER ORAL Y SALUD ORAL

Paola Hernández Sánchez, Malory García, Alveiro Erira, Dabeiba Adriana García

Centro de Investigaciones Odontológicas (Cio) - Facultad De Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Paola Hernández Sánchez

Correo electrónico: hernandezsp@javeriana.edu.co

Palabras clave: Archaea; Cáncer oral Keywords: Archaea; Oral cancer

Introducción: Los factores de riesgo asociados a cáncer oral son principalmente el consumo excesivo de tabaco y alcohol, e infecciosos, como virus, bacterias, hongos y recientemente arqueas. El tumor más estudiado con relación a las arqueas ha sido el cáncer de colon, llegando a proponer a Methanobrevibacter smithii y Methanosphaera stadtmanae como posibles candidatos relacionados a esta patología. Sin embargo, no existen a la fecha estudios en cáncer oral.

Objetivo: Identificar y comparar arqueas presentes en muestras de saliva, placa bacteriana y tejido tumoral de pacientes con y sin cáncer oral.

Materiales y métodos: Se seleccionaron 10 pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma escamocelular oral atendidos en el Hospital San Ignacio y Hospital de Caldas que presentaran al menos cuatro dientes naturales en boca, a los cuales se les tomó muestras de saliva, placa dental y tejido tumoral previa firma del consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Pontificia Universidad Javeriana (PUJ). Los pacientes, o índices, fueron base para seleccionar a 10 controles, que fueron personas de edad y genero similar al índice y que no presentaran lesiones en cavidad oral al examen clínico para tomar muestras de saliva y placa. A todas las muestras recolectadas se les extrajo el ADN mediante AllPrep extraction kit - Quiagen y se realizó secuenciación de última generación con Solexa - HiSeq paired-end. Se realizaron análisis de calidad y alineamientos con la base de datos de Kraken para arqueas. Para los análisis de resultados se utilizaron medidas de frecuencia y para las comparaciones diagramas de Venn. La prueba estadística utilizada fue chi-cuadrado y la significancia p < 0.05.

Resultados: La selección de las arqueas candidatas a cáncer oral y salud se eligió con base en frecuencias superiores al 80%, tanto en casos como en controles, y que adicionalmente presentaran evidencia científica de su relación a salud y/o enfermedad. El análisis comparativo y la selección de candidatos entre las arqueas presentes entre los dos grupos de análisis, se realizó para el caso de cáncer oral describiendo arqueas encontradas exclusivamente en los pacientes (índices) y para el caso de salud las arqueas presentes exclusivamente en los controles. Posterior al análisis anteriormente descrito, se seleccionó a Candidatus Methanomethylophilus como candidato de salud y Methanobrevibacter como candidato de enfermedad o relacionado a cáncer oral.

Conclusiones: Se sugiere que Candidatus Methanomethylophilus posiblemente esté relacionado con procesos saludables orales y Methanobrevibacter se relacione a promoción del cáncer oral y puedan ser utilizados como biomarcadores pronósticos en esta enfermedad

ASOCIACIÓN DE VARIANTES DEL GEN TYMS, FACTORES ALIMENTARIOS Y DEMOGRÁFICOS CON CÁNCER COLORRECTAL EN POBLACIÓN MEXICANA

Carlos Castro Rojasa, Gustavo Días Muñoza, Vanessa Poveda Neizaa, Augusto Rojas Martínezb, Josefina Sánchez Lópezc, Carlos Leoner Sotod

 ^{a.}Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo y Programa de Maestría en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C.. Colombia.

^{b.}Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México.

^{c.}Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, México.

d. Servicio de Oncología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, México.

Autor para correspondencia:

Carlos Castro Rojas

Correo electrónico: castrocarlos@unbosque.edu.co

Palabras clave: Cáncer colorrectal; Timidilato sintasa; Variantes genéticas

Keywords: Colorectal Cancer; Thymidylate Synthase; Genetic Variants

Introducción: El estudio de los factores genéticos asociados a la aparición de cáncer colorrectal se ha convertido en uno de los principales objetivos de investigación para alcanzar la detección temprana y el manejo individualizado de la enfermedad dados los avances en el conocimiento de sus bases moleculares.

Siendo reconocida la importancia de los estudios genéticos para la detección temprana de cáncer, este trabajo busca establecer la relación de la aparición de cáncer de colón con la presencia de polimorfismos del gen TYMS en una población mexicana.

Objetivo: Evaluar la asociación de factores alimentarios, demográficos y polimorfismos (o variantes) del gen TYMS con el riesgo de neoplasias colorrectales en un estudio de casos y controles en una muestra de pacientes adultos mexicanos.

Materiales y métodos: Se estudiaron a 144 personas, 64 personas sanas y 80 personas con diagnóstico de CCR. Se realizó un análisis de la genotipificación con polimorfismos del gen TYMS y su asociación con factores sociodemográficos y alimentarios con la aparición de CCR. Resultados: Todas las variantes analizadas del gen TYMS se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinber, tanto en la población de sujetos sanos como en los pacientes. En el análisis univariado el sexo masculino se asoció con el riesgo de CCR (OR 3,8; IC 95%: 1,8-7,6; p = 0,000). En el análisis multivariado hay una tendencia de los hombres que tuvieron el genotipo 3R/3R de la variante VNTR al

riesgo de desarrollar CCR frente a las mujeres (OR: 5,8; IC 95%: 1,5-22,2; p = 0,45). Respecto a la variante 1494del6, hay una tendencia de los hombres que tuvieron el genotipo ins/del ó del/del, al riesgo de desarrollar CCR frente a las mujeres (OR: 7,58; IC 95%: 2,4 - 23,6; p = 0,35).

Conclusiones: Los resultados del estudio muestran una tendencia de asociación de los genotipos 3R/3R de la variante VNTR y la presencia del alelo del de la variante 1494del6 en hombres mexicanos y el riesgo de desarrollar CCR.

CÁNCER ASOCIADO A VIH/SIDA EN CALI

Patricia Meraa, Juan Emilio Castillob, Jorge Holguínc, Luz Stella Garcíab, Paola Collazosb, Luis Eduardo Bravoa,c

^{a.}Registro Poblacional de Cáncer, Universidad del Valle

Autor para correspondencia:

Patricia Mera

Correo electrónico: patricia.mera@cali.gov.co

Palabras clave: Sarcoma de Kaposi; VIH Keywords: Sarcoma, Kaposi; VIH

Introducción: La terapia antirretroviral efectiva convirtió la letal infección por VIH en una enfermedad crónica reduciendo el riesgo de SIDA y prolongando dramáticamente la supervivencia de las personas infectadas. Los pacientes con VIH tienen más probabilidad de desarrollar cáncer que las personas sin la infección y ciertos tipos de cáncer ocurren con mayor frecuencia en las personas infectadas por VIH que se consideran enfermedades indicadoras de SIDA.

Objetivo: Caracterizar los casos de cáncer asociados al complejo VIH-SIDA en el municipio de Santiago de Cali, Valle, Colombia durante el periodo 1986-2016.

Materiales y métodos: Se hizo apareamiento entre la base de datos del Registro Poblacional de Cáncer de Cali, y la base de datos de los casos de VIH-SIDA notificados al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) de Cali. Para estudiar los cambios en la tendencia de las tasas de incidencia y la notificación se utilizó el análisis de regresión de Joinpoint. La estimación de la supervivencia neta estandarizada por edad a cinco años y para cada uno de los cuatro quinquenios del periodo 1995-2014 se hizo con las guías del Concord-2 utilizando método de Pohar Permer.

Resultados: Durante las tres décadas ocurrieron 100.248 casos nuevos de cáncer en la población de Cali. Para el periodo 2010-2014, las tasas de incidencia de cáncer estandarizadas por edad por 100.000 personas años fueron 165,9 en los hombres y 194 en las mujeres. En los 17.238 pacientes con diagnóstico de VIH-SIDA ocurrieron 850 casos nuevos de cáncer y el 75,4% fueron hombres. Los tipos morfológicos más frecuentes fueron el Sarcoma de Kaposi (SK) 229 (26,9%), seguido por linfomas 246 (28,9%) y cáncer de cuello uterino 83 (9,8%). El carcinoma in situ

de cuello uterino ocurrió en 62 mujeres. El 29,3 de los SK fueron extracutáneos y el 36,6% de los linfomas fueron extraganglionares. En las personas menores de 40 años ocurrieron el 60,7% de los SK y el 45,1% de los linfomas. Se evidenció disminución en el riesgo de VIH/SIDA desde el 2002 en ambos sexos tendiendo a subir nuevamente en el 2014. Desde el 2004 hay disminución del riesgo de SK solo en los hombres. La estimación de supervivencia neta a 5 años estandarizada por edad fue significativamente baja en el periodo 2000-2004, 18,4% (IC95%: 10,6-28,0%); y para el periodo 2010-2014 fue 31,7% (IC95%: 24,2-39,5%). Conclusiones: La supervivencia al cáncer en los pacientes infectados por VIH es más baja que la observada en la población general.

CÁNCER INFANTIL Y CONTAMINACIÓN DEL AIRE POR FUENTES INDUSTRIALES EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA: ANÁLISIS ESPACIO-TEMPORAL

Ana María Valbuena-García, Laura Andrea Rodríguez-Villamizar, Claudia Janeth Uribe-Pérez, Feisar Enrique Moreno-Corzo y Rafael Gustavo Ortiz-Martínez

Grupo de Investigación en Demografía, Salud Pública y Sistemas de Salud - Guindess, Universidad Industrial de Santander y Colciencias, Bucaramanga, Colombia

Autor para correspondencia: Ana María Valbuena García Correo: anavalbuenag@gmail.com

Palabras clave: Cáncer; Análisis espacial; Contaminación

del aire

Keywords: Cancer; Spatial Analysis; Air Pollution

Introducción: Diferentes contaminantes del aire son considerados carcinogénicos. En algunos países europeos, se ha establecido que se asocian con la leucemia infantil. Este fenómeno no ha sido estudiado en Latinoamérica, a pesar de la variabilidad espacial de los contaminantes del aire que limitan la extrapolación de resultados a las diferentes regiones geográficas.

Objetivo: Identificar la presencia de clústeres espaciales de cáncer infantil en el Área Metropolitana de Bucaramanga (AMB), entre 2000 y 2015 y su posible asociación con fuentes industriales fijas de contaminación del aire.

Métodos: Estudio ecológico observacional y analítico. Se usaron datos anonimizados del Registro Poblacional de Cáncer del Área Metropolitana de Bucaramanga (RPC-AMB) y el inventario de fuentes fijas de la autoridad ambiental. Se usó la prueba no localizada y localizada de escaneo circular espacial de Kulldorf para identificar clústeres espaciales generales y alrededor de cuatro puntos centrales de las fuentes industriales del AMB, tomando como punto de referencia las coordenadas de dichos puntos y la de los centroides de los sectores censales. Se ajustó por estrato socioeconómico usando un modelo multivariable Poisson. Resultados: Durante 2000 y 2015 se diagnosticaron 679 casos de cáncer infantil (CI) en menores de 15 años. El 11,93% de los casos no tenían información para georreferenciación. Las pruebas no localizada y localizada

de Kulldorf identificaron un clúster espacial significativo

^{b.}Grupo de Investigación en Salud Pública y Epidemiología (GISPE) Secretaria de Salud Pública Municipal.

^{c.}Secretaría de Salud Pública Municipal de Cali y Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Universidad del Valle.

de casos de CI (p < 0.001) alrededor de un aglomerado industrial en Bucaramanga. El análisis espacio-temporal mostró que la mayor densidad de casos en ese lugar se dio en 2009. El modelo ajustado de Poisson mostró asociación inversa con la distancia y directa hacia la dirección sureste con respecto al punto industrial.

Conclusiones: El número de casos de CI ha aumentado en los últimos 40 años. Algunos autores argumentan que los factores ambientales pueden ser responsables de hasta el 85-96% de todos los cánceres presentes durante la infancia. Se examinaron cuatro zonas industriales y se detectó un clúster espacial significativo de CI alrededor de un área industrial. Este hallazgo podría ser útil para nuevas hipótesis de investigación.

CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER EN CENTRO MÉDICO IMBANACO DE CALI DURANTE EL PERIODO 2015 - 2018

Beatriz Eugenia Botero-Ortiza, Luis Eduardo Bravob, Jorge Holguín-Ruizc

^{a.}Unidad de Oncología, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

^{b.}Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Universidad del Valle, Cali, Colombia

^{c.}Secretaría de Salud Pública Municipal de Cali, Cali, Colombia

Autor para correspondencia: Beatriz Eugenia Botero Ortiz

Correo electrónico: beatriz.botero@imbanaco.com.co

Palabras clave: Cáncer; Cáncer de mama; Cáncer de

estómago

Keywords: Cancer; Breast Cancer; Cancer of Stomach

Introducción: El cáncer es considerado un problema de salud pública en Colombia y el Valle del Cauca es uno de los departamentos de mayor riesgo para su presentación. Según cifras de mortalidad por cáncer en Colombia, el cáncer de mama entre las mujeres fue la primera causa, seguido por el cáncer de cérvix; entre los hombres lidera la presencia de tumores malignos del estómago, seguido por los tumores malignos de próstata.

Objetivo: Caracterizar los casos de cáncer de un hospital privado nivel IV de Cali y enviados a las aseguradoras para ser reportados a la Cuenta de Alto Costo (CAC), durante el periodo 2015-2018.

Materiales y métodos: Se incluyeron todas las neoplasias malignas descritas en el capítulo C de la CIE-10, (C00-C97), durante el periodo de 2015-2018. La estructura de la información corresponde a las variables de la Resolución 0247/2014 del MPSS de Colombia. El estado vital fue determinado con la información obtenida por el Registro Poblacional de Cali a partir de los certificados de defunción registrados por la Secretaría de Salud Pública de Cali.

Resultados: En el periodo de estudio se enviaron a las EPS para notificar a la CAC 7.651 registros con diagnóstico de cáncer. El 63% fueron residentes de Cali, el 19% del Valle y el 17% de otras regiones. El 60% de estos casos fueron mujeres. El 42% de los casos ocurrieron en personas

de 50-69 años; el 10% fueron <19 años; el 20% eran >70 años y el 25% estaban entre los 19 y los 49 años de edad. Las cinco primeras localizaciones ocasionaron el 51% de la morbilidad por cáncer: mama (20%); hematolinfoide (11%); próstata (9%); tiroides (5%), y cuello uterino (5%). El 24% de los casos habían fallecido y las primeras localizaciones fueron: mama (17%); hematolinfoide (10%); colon y recto (7%); próstata (7%), y estómago (5%). El 45% de los casos de estómago y el 39,5% de los de colon y recto, superaron a los de hematolinfoide (21%), mama (20%) y próstata (18%). Conclusiones: La prevalencia de cáncer por género se comporta similar a la del país (la primera causa entre mujeres es el cáncer de mama y entre los hombres es el cáncer de próstata). El enveiecimiento es un factor fundamental en la aparición del cáncer. La mortalidad por cáncer de estómago y de colon es alta en concordancia con las cifras nacionales. Se sugiere realizar mayores esfuerzos para la detección temprana de estas patologías y un mayor seguimiento de los casos e investigación en este campo.

CLÚSTERS ESPACIALES DE LEUCEMIA INFANTIL EN MEDELLÍN

Héctor Iván García-Garcíaa, Laura Andrea Rodríguez-Villamizarb, Ana María Valbuena-Garcíab, Mary Ruth Brome-Bohórquezc, Feisar Enrique Moreno-Corzob

^{a.}Grupo de Investigación en Cáncer IDC, Instituto de Cancerología Las Américas, Medellín, Colombia
 ^{b.}Grupo de Investigación en Demografía, Salud Pública y Sistemas de Salud - GUINDESS, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia
 ^{c.}Registro Poblacional de Cáncer de Antioquia, Gobernación de Antioquia, Medellín, Colombia

Autor para correspondencia: Héctor Iván García García

Correo electrónico: higarcia@idclasamericas.co

Palabras clave: Leucemia, niños; Análisis espacial; Contaminación del aire

Keywords: Leukemia, child; Spatial Analysis; Air

Pollution

Introducción: En los últimos años, estudios en Europa han usado datos poblacionales y análisis espaciotemporales y han soportado relación entre la leucemia infantil y la contaminación del aire por la emisión de fuentes industriales. No obstante, este tipo de efectos en la salud pueden ser heterogéneos dada la variabilidad de las emisiones entre las regiones.

Objetivo: Examinar la presencia de clústeres espaciales de leucemia infantil en Medellín, entre 2000 y 2015 y su posible asociación con fuentes industriales fijas de contaminación del aire.

Métodos: Estudio ecológico observacional con análisis espacial. Uso de datos anonimizados del Registro Poblacional de Cáncer de Antioquia correspondiente al área metropolitana del Valle de Aburrá y el inventario de fuentes fijas del área metropolitana del Valle de Aburrá. Se usó la prueba no localizada espacio-temporal y localizada de escaneo circular espacial de Kulldorf para identificar clústeres espaciotemporales generales y alrededor de catorce puntos centrales de fuentes industriales en Medellín. Se tomaron como puntos de referencia las coordenadas de dichos pun-

tos y la de los centroides de los sectores censales.

Resultados: Entre 2000 y 2015 se registraron 314 casos de leucemia en menores de 15 años. Para el periodo, la tasa específica ajustada por edad y sexo fue de 41,23 casos por millón de niños menores de 15 años. El 98,41% de los casos tenían datos para georreferenciación. La prueba no localizada identificó un clúster espacio-temporal significativo de casos de leucemia infantil (p<0,001) en los años 2002 a 2005. Se hallaron clústeres espaciales alrededor de 5 aglomerados industriales, uno de ellos contenía el 75% de los sectores detectados en el clúster espacio-temporal no localizado.

Conclusiones: La leucemia es el cáncer infantil más frecuente y su etiología sigue siendo motivo de estudio. Algunos autores sostienen que las exposiciones ambientales están relacionadas con leucemia aguda y la IARC estableció que la contaminación del aire exterior es carcinogénica. Losresultados evidencian que puede existir aumento del número de casos de leucemia infantil en proximidades a zonas industriales que emiten contaminantes al aire en Medellín, por lo que vale la pena continuar con el estudio de la presentación de leucemia infantil en proximidad a zonas industriales en la región.

COMPRENDIENDO REALIDADES Y SENTIRES FRENTE A LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) EN ZONA DE FRONTERA. ESTUDIO DE REPRESENTACIONES SOCIALES DE LA VACUNA CONTRA EL VPH EN ARAUCA, COLOMBIA

Carlos José Castro, Diego Raúl Romero, María Castrellón-Pardo, Laura Ximena Gil, Mónica Giraldo

Dirección Médica, Liga Colombiana Contra el Cáncer, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Carlos José Castro Espinosa

Correo electrónico: cjcastro@gmail.com

Palabras clave: Vacunas contra papillomavirus; Investigación cualitativa; Ciencias sociales Keywords: Papillomavirus Vaccines; Qualitative

research: Social Sciences

Introducción: Colombia pasó de tener una de las mejores coberturas de vacunación contra el VPH al obtener durante el 2018 solamente un 6% para el esquema completo. Esto a pesar de la gratuidad de la vacuna contra el VPH y los esfuerzos que han realizado diferentes entidades para incentivar la vacunación.

Objetivo: Comprender la influencia de las representaciones sociales de la vacuna con el VPH en la decisión de vacunación de las niñas y las adolescentes en el departamento de Arauca, Colombia.

Materiales y métodos: El estudio fue realizado mediante una investigación social cualitativa que utilizó un método interpretativo con herramientas conversacionales. Se priorizaron seis grupos poblacionales relacionados con la vacunación contra el VPH: adolescentes no vacunadas, mujeres vacunadas, madres de adolescentes en edad de vacunación, padres de adolescentes en edad de vacunación,

docentes y profesionales de la salud. Con ellos se realizaron 18 grupos focales y 18 entrevistas a profundidad en tres municipios de Arauca. Posteriormente se organizó la información en siete categorías que finalmente fueron los componentes de las representaciones sociales de la vacuna contra el VPH.

Resultados: Se identificaron seis representaciones sociales. Primero, para las adolescentes la vacuna es tema desconocido, pues no poseen información suficiente ni medios para solucionar sus dudas. Segundo, para las mujeres vacunadas es un privilegio del cual se sienten agradecidas. Tercero, para las madres representa un riesgo para sus hijas por los posibles efectos secundarios si se realiza la vacunación o por el miedo ante la posibilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino si no se aplica el biológico. Cuarto, para los padres la vacuna está asociada al tabú por sus efectos en la masculinidad de los hijos y en el bienestar y la sexualidad de las hijas. Quinto, para los docentes es una sobrecarga para su ejercicio profesional por la desinformación y la polémica sobre el tema. Por último, para los profesionales de salud es un beneficio desaprovechado por la falta de interés de la comunidad. Conclusión: Las representaciones sociales de la vacuna contra VPH en Arauca se encuentran mayormente asociadas a la desinformación, las ideas erróneas, los miedos, la desconfianza y el tabú. Se identifica que las caídas en las tasas de vacunación corresponden a una serie de corresponsabilidades que favorecieron el impacto de la crisis mediática de los eventos atribuidos a la vacunación que impidieron que las jornadas de inmunización se siguieran realizando en los colegios.

CONCORDANCIA DE REGISTROS NACIONALES DE CÁNCER INFANTIL Y SU USO EN LA IDENTIFICACIÓN DE CLÚSTERES ESPACIOTEMPORALES EN COLOMBIA EN EL PERIODO 2009-2017

Lizbeth Alexandra Acuña-Merchána, Marcela Pilar Rojas-Díaza, Paula Ximena Ramírez-Barbosab, Laura Andrea Rodríguez-Villamizarc

^{a.}Cuenta de Alto Costo, Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Bogotá, D. C., Colombia ^{b.}Dirección de vigilancia y análisis del riesgo en salud pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D. C., Colombia

^{c.}Grupo de investigación en demografía, salud pública y sistemas de salud (GUINDESS), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia

Autor para correspondencia:

Lizbeth Alexandra Acuña Merchán

Correo electrónico: l.acuna@cuentadealtocosto.org

Palabras clave: Neoplasias; Vigilancia en salud pública; Análisis espacial

Keywords: Neoplasms, Public Health Surveillance, Spatial Analysis

Introducción: La información que proviene de los sistemas de vigilancia en salud es la base para la identificación de

necesidades y la toma de decisiones en salud pública. Actualmente existen en Colombia fuentes nacionales de información en cáncer con propósitos diferentes que pueden ofrecer información robusta y complementaria para la toma de decisiones de corto y mediano plazo.

Objetivo: Evaluar la concordancia de la información del sistema de vigilancia en salud pública (SIVIGILA) para cáncer y el Registro Nacional de Cáncer (RNC) que gestiona la cuenta de alto costo (CAC) y usar esta información para la identificación de clústeres de cáncer infantil (CI) en Colombia en el periodo 2009-2017.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo longitudinal con análisis espacial. Para evaluar la concordancia de la información del SIVIGILA y el RNC se seleccionaron los casos incidentes de CI en menores de 15 años que fueron casos notificados confirmados correspondientes a 2016. Todos los registros notificados por SIVIGILA fueron cruzados de manera individual por el RNC para confirmar la fecha de primer diagnóstico, el tipo de CI y el municipio de residencia. Posteriormente, para el análisis espacial se utilizó la información de casos incidentes confirmados de CI en menores de 15 años notificados al SIVIGILA entre 2009 y 2017. Se identificaron clústeres de CI y de leucemias utilizando la prueba espaciotemporal de escaneo circular de Kulldorf, con modelo Poisson discreto y con unidad de análisis espacial a nivel municipal y temporal anual.

Resultados: Se identificaron 1.394 casos incidentes de CI en menores de 15 años en 2016, de los cuales 1.206 fueron reportados al SIVIGILA (86,5%). Del total, se confirmaron 1.039 casos (74,5%) como casos incidentes. Por parte de la CAC y las EAPB, del total de casos de SIVIGILA, 54 casos (3,8%) fueron descartados, 119 casos (8,5%) no fueron encontrados en las aseguradoras reportadas y 62 casos (4,4%) eran no asegurados por lo cual no pudieron ser confirmados por las entidades. Se identificaron 684 casos reportados al SIVIGILA 2016 que no estaban en el RNC.

Usando la información ajustada del SIVIGILA 2009-2017, la prueba espacial de Kuldorff identificó cinco clústeres de CI en el periodo 2014-2017 y siete clústeres de leucemias agudas en el periodo 2009-2017.

Conclusiones: El SIVIGILA tiene una buena captación para la identificación de casos incidentes de CI. Con la información del SIVIGILA a nivel municipal se lograron identificar algunas áreas del país con clústeres de CI que ameritan estudios posteriores.

CONTROL Y VERIFICACIÓN DE LA DOSIS EN TRATAMIENTOS DE TELETERAPIA CON ELECTRONES

Diego Fernando Andrade-Melo, Juan Carlos Rodríguez

Física Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Diego Fernando Andrade Melo

Correo electrónico: diego.andramelo@gmail.com

Palabras clave: Control de calidad; Electrones; Teleterapia Keywords: Quality control; Electrons; Teletheraphy

Introducción: El cáncer de piel es uno de los tipos de cáncer más frecuente en el mundo y uno de los tratamientos más eficaces es la teleterapia con electrones; sin embargo, todo sistema de planeación contienen un rango de incertidumbres basados en los algoritmos de cálculo para dosis absorbida y en la actualidad se trabaja de manera exhaustiva para crear métodos más eficientes y precisos para el cálculo de dosis.

En el Instituto Nacional de Cancerología se cuenta con el algoritmo generalized gaussian Pencil Beam (GGPB) y Electron Monte Carlo (EMC) para el cálculo de dosis con electrones, los cuales poseen un error en la estimación de dosis que recibe el paciente. Para lo anterior se decidió en el grupo de Física Médica diseñar un montaje que señale cuál de estos dos algoritmos tiene menor incertidumbre con la dosis entregada al paciente y poder así garantizar el tratamiento de radioterapia.

Objetivo: La finalidad de este trabajo fue verificar que la dosis planeada con los algoritmos del Sistema Eclipse está en concordancia con la dosis real suministrada a los pacientes (medida experimentalmente) y cuál de estos tiene menor incertidumbre en la entrega de dosis.

Materiales y métodos: Se utiliza el sistema de planeación Eclipse con el que se desarrolla un tratamiento para cáncer de piel, usando los algoritmos de cálculo mencionados anteriormente y así trazar un paralelo entre lo estimado y lo recibido en un phantom con densidad electrónica equivalente al agua.

Resultados: Se identifica que el algoritmo MCE presenta mayor estimación en la dosis de acuerdo con los datos experimentales y señalando que los planes de tratamiento que se desarrollen con técnica de electrones deben ser calculados con el algoritmo MCE, el cual garantiza una mayor calidad en la entrega de dosis.

CORRELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA PATOLÓGICA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE Y LA CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO EN UNA COHORTE LATINOAMERICANA

Sandra Esperanza Díaz-Casasa, Jorge Alberto Castilla-Tarraa, Esperanza Peña-Torresb, Martha Cecilia Orozco-Ospinoa, Sara Mendoza-Díaza, Marcela Nuñez-Lemosb, Óscar García-Anguloa, Mauricio García-Moraa, Luis Guzmán Abi-Saaba, Carlos Lehmann-Mosqueraa, Javier Ángel-Aristizábala, Carlos Alfonso Duarte-Torresa, Juan Carlos Vergel-Martíneza

^{a.}Clínica de Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
^{b.}Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Sandra Esperanza Díaz Casas

Correo electrónico: sdiaz@cancer.gov.co

Palabras clave: Cáncer de mama; Respuesta patológica;

Quimioterapia; Cirugía

Keywords: Breast Neoplasm; Pathological response;

Chemotherapy; Surgery

Introducción: En Colombia, la mayoría de las pacientes con cáncer de mama ingresan a los centros oncológicos en estadios localmente avanzados de la enfermedad (53,9%), por tal razón, la quimioterapia neoadyuvante es el tratamiento inicial.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, de tipo cohorte histórica de pacientes con cáncer de mama

localmente avanzado tratados con quimioterapia neoadyuvante y manejo quirúrgico dentro de la Unidad Funcional de Cáncer de Mama (UFCM) del Instituto Nacional

de Cancerología E.S.E. (INC). Resultados: De las 1.293 pacientes registradas en la UFCM del INC entre el 1 de septiembre de 2013 y el 31 de agosto de 2017, se incluyeron 414 pacientes con tumores localmente avanzados quienes recibieron quimioterapia neoadyuvante y manejo quirúrgico dentro de la UFCM. La mayoría de las pacientes tenían tumores luminal B HER2 (n=134; 32,4%). La tasa global de respuesta patológica completa (pCR) ypT0/ypN0 fue del 15,2% (n=63) y del 22,2% (n=92) para ypT0-is/ypN0. Los tumores que presentaron mayor tasa de pCR fueron los HER2 puro con el 40,5% (n=15; odds ratio (OR) 6,7; IC 2,1-24,8); y los triple negativos con el 23,2% (n=20; OR 3,7; IC 1,3-12,4), sin embargo, solamente en los triple negativos se encontró diferencia estadísticamente significativa para la supervivencia libre de recaída (SLR) (p=0,01) y la supervivencia global (SG) (p=0,02). El subtipo molecular que más recaídas presentó fue el luminal B HER2 con el 38,3% (n=28); seguido de los triple negativo con el 31,5% (n=23). El 93,2% (n=68; OR 5,9; IC 2,0-25,2) de las recaídas se presentó en las pacientes en las cuales no se obtuvo respuesta patológica (Chevallier 3 y 4). Conclusiones: La respuesta patológica en los tumores

localmente avanzados se relaciona con el subtipo molecular del cáncer de mama, encontrando mayor tasa de pCR en los tumores HER2 puro y triples negativos. Se encontró relación directa entre la recaída de la enfermedad y la respuesta patológica, lo que evidencia mayor recidiva tumoral en los pacientes que no respondieron a la quimioterapia neoadyuvante (Chevallier 3 y 4). La SLR y la SG fue mayor en los pacientes con pCR, con significancia estadística solamente en los tumores triple negativos quimioterapia neoadyuvante (Chevallier 3 y 4). La SLR y la SG fue mayor en los pacientes con pCR, con significancia estadística solamente en los tumores triple.

DISEÑO CONCEPTUAL DE UNA PLANTA DE PRODUCCIÓN DE UN BIOSIMILAR DEL MEDICAMENTO CONTRA EL CÁNCER DE MAMA TRASTUZUMAB A PARTIR DE CÉLULAS CHO

Carlos Andrés-Díaz, Sebastián Zapata-Loaiza, Karen Nattaly-Valero, José Luis-Buitrago, Fernando Orozco-Sánchez

Grupo de Biotecnología Industrial, Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín, Colombia

Autor para correspondencia: Sebastián Zapata-Loaiza

Correo electrónico: sezapatalo@unal.edu.co

Palabras clave: Diseño de bioprocesos; medicamentos

biosimilares; ; cáncer de mama

Keywords: Bioprocess Design; Biosimilar Pharmaeuticals;

Breast Cancer

Introducción: Para 2018 fueron reportados 13.400 casos de cáncer de mama en Colombia. Uno de los tratamientos más utilizados se basa en el anticuerpo monoclonal trastuzumab. Actualmente, el precio del medicamento comercial en Colombia es de COP 12.340,9 /mg. El medicamento se encuentra cubierto por el POS con un costo total de COP 97.421.521.917 (2017), representando uno de los gastos altos en medicamentos biotecnológicos en Colombia.

Objetivo: Realizar el diseño conceptual de una planta de bioprocesos para la producción de un biosimilar de trastuzumab en su presentación formulada, para abastecer una parte de la demanda nacional del medicamento y proponer la implementación del proceso y la fabricación del biosimilar en Colombia. El diseño está soportado por un análisis económico.

Materiales y métodos: Se diseñaron conceptualmente el vector de expresión y la línea celular transfectada con CHO. Se sintetizó el bioproceso para producir 5 kg proteína/año. Se diseñaron los biorreactores del tren semilla y de producción, y se definieron los equipos de separación y purificación de la proteína. Para la simulación de la planta se utilizaron datos experimentales reportados en la literatura y se usó el software SuperPro Designer® para dimensionar los equipos y resolver los balances de materia y energía. Se tuvieron en cuenta los parámetros de calidad requeridos por el INVIMA y el análisis económico se realizó con base en el indicador económico del valor presente neto (VPN) durante 5 años.

Resultados: El vector de expresión es un lentivirus y la plataforma biológica consiste en células CHO-K1 transfectadas y adaptadas para crecer en suspensión. La planta diseñada tiene 8 baterías de reactores, compuesta cada una por 2 reactores tipo wave (2 y 10 L) y un reactor de producción tipo tanque agitado de 20 L. La purificación de la proteína se realiza en diferentes equipos de centrifugación, filtración y 3 columnas cromatográficas. La planta produce máximo 5 kg de proteína en 20 lotes por año. Se estimó un precio mínimo de venta de COP 1.796,0 /mg (costo de oportunidad 12%) y COP 2.054,0 / mg (costo de oportunidad 39%), inversión inicial de COP 4.656.906.126, con ventas variables de 2,3 kg (año 1) hasta 5,0 kg (año 5). El medicamento comercial cuesta COP 12.340,9/mg

Conclusiones: A un nivel conceptual es factible técnica económicamente el desarrollo de una planta de producción para la obtención de un biosimilar con acción anticancerosa en Colombia. La planta diseñada sería rentable con una venta variable entre 2,3 y 5,0 kg/año del medicamento biosimilar y con un 14,6% del precio del medicamento comercial.

EFECTO DEL 6-SHOGAOL SOBRE LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA Y SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS TUMORALES DERIVADAS DE FIBROSARCOMA HUMANO (HT1080)

Angie Carolina Romero-Arias

Magister en Ciencias Biológicas - Bioquímica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Angie Carolina Romero Arias

Correo: angie-romero@javeriana.edu.co

Palabras clave: Fibrosarcoma; Jengibre; Glucosa;

Proteina AKT;

Keywords: Fibrosarcoma; Ginger; Glucose; Akt protein;

Reactive oxygen species

Introducción: El jengibre es una planta originaria del sur de China e India. Las infusiones preparadas a base de jengibre son remedios populares usados en muchas ciudades para el tratamiento de la tos, el resfriado y la gripe, y su uso está reportado en una amplia gama de enfermedades dentro de las cuales se encuentra el cáncer. En la última década, la investigación acerca de los compuestos del jengibre ha aumentado de forma significativa; dentro de sus componentes, el 6-shogaol es posiblemente uno de los compuestos que exhibe mayor capacidad antitumoral. Sin embargo, el mecanismo molecular a través del cual el 6-shogaol ejerce su efecto es aún desconocido.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto del 6-shogaol sobre la captación de glucosa y la supervivencia de células tumorales derivadas de fibrosarcoma humano (HT1080).

Materiales y métodos: Se determinó la viabilidad celular bajo la exposición a 18 diferentes concentraciones de 6-shogaol (rango de 2,5 - 150 μΜ). Posteriormente, se evaluó el efecto del 6-shogaol sobre la producción de ROS (ROS, del inglés Reactive Oxigen Species), la captación de glucosa y la expresión de proteínas de la vía de señalización PTEN/Akt/mTOR; adicionalmente, algunos de estos ensayos se realizaron en un modelo no tumoral, derivado de fibroblastos de ligamento periodontal (HPdLF), con el fin de realizar algunas comparaciones.

Resultados: Los resultados obtenidos mostraron un IC50 de 52,8 µM de 6-shogaol en el modelo tumoral. Sobre la producción de ROS, el efecto del 6-shogaol evidenció aumento dosis dependiente y que fue atenuado en presencia del tratamiento con el compuesto antioxidante N-Acetil Cisteína (NAC), lo que también recuperó la viabilidad celular. Así mismo, se observó que la captación de glucosa disminuía con el aumento de las concentraciones de 6-shogaol, mientras que aumentaba la expresión de mTOR-p y Akt-p; PTEN se mantuvo activo a todas las concentraciones de 6-shogaol ensayadas.

Conclusiones: El aumento en la producción de ROS, ocasionado por el 6-shogaol, está asociado con muerte celular, probablemente debido a la disminución de glucosa en la célula tumoral. Por otra parte, el aumento en la expresión de proteínas como Akt y mTOR puede llevar a una mayor susceptibilidad celular a la senescencia prematura inducida por ROS.

ESTIMACIÓN DE LA TASA DE UTILIZACIÓN DE RADIOTERAPIA PARA LA ATENCIÓN DE CÁNCER EN CALI PARA EL 2020

Ilse Vásquez Apontea, Luis Eduardo Bravob

^{a.}Unidad de Oncología Radioterápica, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

^{b.}Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Autor para correspondencia: Ilse Vásquez Aponte

Correo electrónico: ilse.vasquez@imbanaco.com.co

Palabras clave: Cáncer; Radioterapia Keywords: Cancer; Radiotherapry

Introducción: La radioterapia (RT) hace parte del tratamiento integral de la mayoría de cánceres y su tasa de utilización general en países en vía de desarrollo es del 50-53% más un 10% en casos de retratamiento. En la actualidad hay seis aceleradores lineales en Cali para una población de influencia que podría acercarse a los 5 millones.

Objetivo: Estimar la tasa de utilización de la radioterapia en Cali, según tipo de cáncer, para el 2020.

Materiales y métodos: En el quinquenio 2008-2012 se diagnosticaron 23.046 nuevos casos de cáncer en residentes permanentes de Cali, un promedio de 4.500 casos por año. La tasa de incidencia estandarizada por edad para todas las localizaciones por 100.000 personas-año fue de 204,6 en hombres y 185,1 en mujeres. Se utilizó el modelo de Delaney, propuesto por la Organización Internacional de Energía Atómica para el efecto de las diferencias en los diferentes tipos de tumores; este modelo se adaptó con la distribución de cáncer según el Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC) y con la medición de la tasa de utilización propia de la ciudad.

Resultados: Con base en la información del RPCC y el crecimiento poblacional proyectado por el DANE, para el 2020 se esperan aproximadamente 10.000 casos nuevos de cáncer. De estos casos incidentes, 6.000 corresponderán a pacientes residentes en la ciudad (60%) y 4.000 serán pacientes procedentes de otras áreas del país (sur occidente y eje cafetero) y que vienen a Cali para recibir tratamiento oncológico.

La estimación de casos esperados para recibir tratamiento con RT en 2020, según su tasa de utilización por tipo de cáncer, para 39 tipos es de 5.132 pacientes. A esto debe sumarse la tasa esperada de retratamiento, para un total de 5.880 casos.

Para cáncer de próstata, mama, estómago, cérvix y recto, se estima un total de 1.334, 1.298, 674, 432 y 265 casos, respectivamente. De los cuales, recibirían tratamiento con RT 800 pacientes (TU: 60%), 1.077 (TU: 83%), 458 (TU: 68%), 367 (TU: 85%) y 162 (TU: 61%). La proyección de casos a tratar con RT externa es de 5.762 casos, mientras que entre 369 y 580 recibirían braquiterapia.

Conclusiones: Los datos obtenidos son útiles para establecer las necesidades en cuanto a infraestructura física, tecnológica y de recurso humano necesaria para el tratamiento óptimo y con calidad de los pacientes con cáncer en Cali.

ESTUDIO CELULAR Y MOLECULAR DE LA INMUNOSENESCENCIA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

Ivon Johanna Rodríguez, David Bernal-Estevez, Carlos Alberto Parra López

Inmunología y Medicina Traslacional, Universidad Nacional de Colombia - Fundación Salud de Los Andes

Autor para correspondencia: Ivon Johanna Rodríguez

Correo electrónico: iirodriguez@unal.edu.co

Palabras clave: Inmunosenescencia; Cáncer de mama Keywords: Immunosenescence; Breast Cancer

Introducción: En Colombia, el cáncer más frecuente en mujeres es el cáncer de mama y se ha identificado una relación lineal de la incidencia del cáncer con la edad. Hoy es ampliamente aceptado que el envejecimiento del sistema inmune (inmunosenescencia) además de mayor susceptibilidad a las infecciones es responsable de un incremento en la morbimortalidad por cáncer en adultos mayores de 60 años. Se estima que para el 2050, el 20%

de la población será mayor de 60 años y esto implica un incremento en la carga de la enfermedad. En este contexto, el presente trabajo pretende abordar las siguientes inquietudes en relación con la inmunosenescencia: dar inicio a la identificación en nuestra población de biomarcadores asociados a la edad que permitan fenotipificar células senescentes del sistema inmune; establecer si existe relación entre inmunosenescencia y agotamiento celular inmune, y establecer si un estatus de inmunosenescencia está asociado a la deficiencia funcional de linfocitos T (LT) en pacientes con cáncer de mama y evaluar el efecto de la terapia neoadyuvante en dicho estatus.

Objetivo: Evaluar marcadores de agotamiento y senescencia en los linfocitos T en mujeres sanas y en mujeres con cáncer de mama.

Materiales y métodos: Haciendo uso de citometría de flujo multiparamétrica, se realizó la evaluación del inmunofenotipo de LT con un panel de agotamiento/senescencia de 10 colores (CD3-Pacific blue, CD4-BV 510, CD8-Texas Red, CD62L-Alexa fluor 700, CD45RO-FITC, CTLA-4-PECy7, PD-1-PerCP-Cy5.5,TIM-3-PE, CD57-APC y KLRG1-APC/Fire700) para evaluar marcadores de senescencia y agotamiento en tres mujeres adultas sanas y en tres mujeres con cáncer de mama antes y después de la quimioterapia con esquema A/C.

Resultados: Aunque la senescencia y el agotamiento son términos utilizados para describir el deterioro funcional de los LT diferenciados, son mecanismos diferentes que han sido estudiados por separado. A partir del panel multicolor, evaluamos si los LT senescentes son también agotados y viceversa. Nosotros encontramos que los LT de mujeres con cáncer tienen una mayor expresión de marcadores de senescencia (CD57 y KLRG1) y agotamiento (PD-1, TIM-3 y CTLA-4) en comparación con los controles, sugiriendo una disfunción mixta que puede estar alterando la capacidad de inmunovigilancia en estas pacientes. Además, después de la quimioterapia se observó un incremento en la expresión de marcadores de agotamiento. Sin embargo, es necesario investigar en un número mayor de individuos para poder establecer si existe alguna relación entre agotamiento/ senescencia y cáncer, y el efecto de la quimioterapia sobre estos marcadores.

Conclusiones: La senescencia y el agotamiento celular son procesos asociados con el deterioro de la función y la actividad proliferativa. Mientras que el agotamiento ha sido observado en pacientes con una alta carga tumoral, el perfil de inmunosenescencia en pacientes con cáncer de mama ha sido poco investigado. En este estudio encontramos que las pacientes con cáncer de mama presentan un fenotipo de inmunosenescencia y agotamiento que persiste después de la quimioterapia. No obstante, es necesario investigar en un número mayor de individuos para poder establecer si estos cambios en el sistema inmunes interfieren en el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

IDENTIFICACIÓN DE VIRUS RELACIONADOS CON CÁNCER ORAL Y SALUD BUCAL

Malory García-Quiñones, Paola Hernández-Sánchez, Alveiro Tupaz-Erira, Camilo Bernal-Vélez, Dabeiba Adriana García

Centro de Investigaciones Odontológicas (Cio) - Facultad de Odontología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D. C., Colombia Autor para correspondencia: Malory García Quiñones

Correo electrónico: ga.malory@javeriana.edu.co

Palabras clave: Virus; Cáncer oral Keywords: Viruses; Oral cancer

Introducción: El microbioma oral está constituido por bacterias, virus, hongos, y se ha descrito que su disbiosis se relaciona con diversas enfermedades, como el cáncer, entre ellos el cáncer oral. Uno de los virus más asociados al cáncer oral es el virus del papiloma humano (VPH), pero son escasos los estudios que utilicen secuenciación de última generación y donde se describan otros virus que puedan estar relacionados con dicha patología.

Objetivo: describir y establecer relación entre los virus presentes en muestras de saliva, placa bacteriana y tejido tumoral de pacientes con y sin cáncer oral.

Materiales y métodos: Se seleccionaron 10 pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma escamocelular oral atendidos en el Hospital San Ignacio y el Hospital de Caldas que presentaran al menos cuatro dientes naturales en la boca, a los cuales se les tomó muestras de saliva, placa dental y tejido tumoral, previa firma del consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología PÚJ. Los pacientes, o índices, fueron la base para seleccionar a 10 controles, que fueron personas de edad y género similar al índice y que no presentaran lesiones en cavidad oral al examen clínico para tomar muestras de saliva y placa. A todas las muestras recolectadas se les extrajo el ADN mediante el AllPrep extraction kit - Quiagen y se realizó secuenciación de última generación con Solexa - HiSeq paired-end. Se realizaron análisis de calidad y alineamientos con la base de datos de Kraken para argueas. Para los análisis de resultados se utilizaron medidas de frecuencia y para las comparaciones diagramas de Venn. La prueba estadística utilizada fue chi-cuadrado y la significancia p < 0,05.

Resultados: La selección de virus candidatos a cáncer oral y salud se determinó basados en frecuencias superiores al 80% tanto en casos como en controles y que adicionalmente presentaran evidencia científica de su relación a salud y/o enfermedad. El análisis comparativo y la discriminación de candidatos entre los virus presentes en los dos grupos de análisis se realizó para el caso de cáncer oral describiendo aquellos virus encontrados exclusivamente en los pacientes (índices) y para el caso de salud los virus presentes exclusivamente en los controles. Posterior al análisis previamente descrito, se seleccionó al Nyamanini nyavirus como candidato de salud y al Molluscum contagiosum virus como candidato de enfermedad o relacionado a cáncer oral

Conclusiones: Se sugiere que la identificación de los virus se pueda utilizar como biomarcadores pronósticos para el cáncer oral.

INMUNOTERAPIA CON CÉLULAS DENDRÍTICAS AUTÓLOGAS EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA RESTAURA LA RESPUESTA INMUNE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA: UN ENSAYO CLÍNICO FASE 1

David Bernal-Estéveza, Mauren Ortiza, Rafael Tejadab, Ramiro Sánchezc, Pedro Ramosd, Carlos Parra-Lópezb ^{a.}Grupo de Investigación en Inmunología y Oncología Clínica (GIIOC), Fundación Salud de los Andes, Bogotá, D. C., Colombia

 ^{b.}Grupo de investigación en inmunología y Medicina traslacional, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

^{c.}Clínica del Seno, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia:

David Bernal Estévez

Correo electrónico: dbernal.investigacion@

saluddelosandes.com

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Inmunoterapia; Células dendríticas; Quimioterapia; Ensayo clínico Keywords: Breast Neoplasms; Immunotherapy; Dendritic

Cells; chemotherapy; Clinical Trial

Introducción: La inducción de muerte celular inmunogénica por la quimioterapia neoadyuvante con A/C (NAC) en pacientes con cáncer de mama recupera la función del sistema inmune. Esto podría favorecer esquemas de inmunoterapia, incluyendo la transferencia de células dendríticas (DC) autólogas, si se emplean en combinación con NAC, evitando el uso de antígenos externos explicado por la generación de vacunas crípticas.

Objetivo: Explorar la seguridad y la inmunogenicidad de las DCs autólogas transferidas a pacientes con cáncer de mama en combinación con NAC.

Materiales y métodos: Se desarrolló un ensayo clínico de fase I/II de cohorte, donde se derivaron dos tipos de DCs autólogas a partir de monocitos en dos días. Se transfirieron seis dosis de DCs de manera intercalada con el tratamiento con NAC. Se monitoreó la aparición de efectos adversos durante y después de la transferencia y la inmunogenicidad a partir de diversos análisis en sangre periférica (principalmente en linfocitos T y APC) mediante citometría de flujo (FC) antes y después de cuatro ciclos de NAC con doxorrubicina y ciclofosfamida. Se compararon las pacientes del grupo control (manejo convencional con A/C) y el grupo con DCs más NAC con una línea base de la respuesta inmune en mujeres sanas. Los análisis de FC se realizaron mediante un sistema manual y de algoritmos automatizados (Phenograph y CITRUS) para describir el estado de los diferentes compartimentos celulares en estas pacientes. Este estudio está registrado en clinicaltrials. gov (NCT03450044).

Resultados: Se reclutaron un total de 20 pacientes, 9 recibieron las DCs más NAC y 11 fueron tratados solo con NAC (grupo control). La mayoría de las pacientes presentaron efectos grado I en las últimas dosis, no se observó ningún efecto adverso grado II o mayor, asociados a la transferencia de DCs. A nivel inmunológico se confirmó un defecto funcional en LT en pacientes previo a la NAC en respuesta a una estimulación in vitro, sin embargo, la recuperación funcional fue mayor en las pacientes que recibieron DCs más NAC. Este defecto funcional se asocia con una deficiencia en la fosforilación de Zap70 y AKT principalmente en LT CD4+. Los análisis automatizados permitieron confirmar estos resultados y enmarcarlos como LT con un fenotipo de memoria.

Conclusiones: La transferencia de DCs autólogas en com-

binación con NAC es un esquema de inmunoterapia seguro. El uso combinado permitió evidenciar una recuperación en la capacidad funcional de células inmunes en las pacientes con cáncer de mama.

LECCIONES APRENDIDAS EN LA VALIDACIÓN DE CUESTIONARIOS PARA ESTIMAR LA INGESTA DIETÉTICA EN CINCO CIUDADES COLOMBIANAS

Martha Patricia Rojas Hurtado, Oscar Fernando Herrán Falla

Grupo de Investigación Epidemiológica del Cáncer (Giec), Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Grupo de Investigación Observatorio Epidemiológico de Nutrición y Enfermedades Crónicas, Universidad Industrial de Santander (Uis), Bucaramanga, Colombia

Autor para correspondencia: Martha Patricia Rojas Hurtado

Correo electrónico: mrojas@cancer.gov.co

Palabras clave: Dieta; Neoplasias; Encuestas y cuestionarios Keywords: Diet; Neoplasms; Surveys and Questionnaires

Introducción: La asociación entre la dieta y el desarrollo de enfermedades no transmisibles, incluido el cáncer, se encuentra documentada. Debido a la complejidad en la medición del consumo alimentario, se hace necesario desarrollar y validar instrumentos simplificados que sean específicos para cada contexto sociocultural y económico. Objetivo: Establecer la reproducibilidad en la clasificación de los sujetos según su consumo alimentario y la validez contra recordatorios de la ingesta dietética en las últimas 24 horas (R24H), de cinco cuestionarios de frecuencia de consumo (CFC) desarrollados para medir el consumo usual "en el último año" de nutrientes y alimentos asociados como factores de riesgo o protectores para el desarrollo de diferentes cánceres, en cinco ciudades colombianas. Materiales y métodos: Durante el periodo 2010-2013, se realizó un estudio de tecnología diagnóstica en una muestra seleccionada aleatoriamente de 523 sujetos de ambos sexos y diferentes estratos socioeconómicos; en Barranquilla (102), Bogotá (109), Bucaramanga y área metropolitana (99), Cali (106) y Medellín (107). A cada sujeto se le aplicaron dos veces el R24H (método "Referente") y dos veces el CFC (método "Prueba o Test"), en orden aleatorio y con un intervalo entre entrevistas de mínimo 7 días. Cada CFC tuvo tres secciones; la primera permite aproximarse al consumo de nutrientes, la segunda al consumo de alimentos y la tercera al tipo de cocción y número de comidas/día. El estudio de reproducibilidad y validez de la primera sección de los CFC se realizó con coeficientes de correlación r de Pearson crudos y ajustados por el método de energía residual.

Resultados: Excepto en Bogotá, las proporciones de hombres y mujeres entrevistados en cada ciudad fueron similares y cercanas al 50%. La edad promedio de los sujetos fue de 49,3 años (IC95%: 48,3-50,3), sin diferencias por sexo (p=0,778) o ciudad (p=0,730); el nivel de educación fue diferencial por ciudad (p=0,002), observándose en Medellín el más bajo (43,2% con educación básica primaria o sin educación). La reproducibilidad fue pobre-moderada, tanto para los R24H (mínimo -0,00; máximo 0,72) como para los CFC (mínimo -0,01; máximo 0,72). La validez de los cuestionarios fue pobre (mínimo -0,01; máximo -0,59). Conclusiones: La primera sección de los CFC no es útil

^{d.}Oncocare, Bogotá, D. C., Colombia

para la investigación epidemiológica, lo cual se explica por la alta variabilidad debida a pocas repeticiones en la estimación dietética durante el diseño de los cuestionarios y por fallas en la recolección de los datos.

PEQUEÑOS SUPERHÉROES: PERSONALIZACIÓN DE LAS MÁSCARAS TERMOPLÁSTICAS PARA OFRECER RADIOTERAPIA PEDIÁTRICA SIN SEDACIÓN

Alba Milena Riveros Perez^a, Eduardo Antonio Guerrero Lizcano^a, José Alejandro Esguerra Cantillo^a, Maria Cristina Maldonado Sepulveda^a, Cielo del Carmelo Cantillo Ramirez^a, Axel Danny Simbaqueba Ariza^b, Sara Lucia Albornoz Rodriguez^c, Laura Morales Ramirez^d

- ^a·Oncologo radioterapico Radioterapia Oncología Marly, Bogota Colombia
- Fisico medico Radioterapia Oncología Marly, Bogota Colombia
- ^{c.}Psicologa Infantil Radioterapia Oncología Marly, Bogota Colombia
- ^d Residente Oncología Radioterapica Instituto Nacional de Cancerologí, Bogota Colombia

Autor para correspondencia: Laura Morales Ramírez

Correo electrónico: lauramsrz12@gmail.com

Palabras clave: Radioterapia, Pediatría, Máscaras Keywords: Radiotherapy; Paediatrics, Masks

Introducción: La inmovilización durante la simulación y el tratamiento de pacientes radioncológicos pediátricos constituye un reto, ya que muchos requieren sedación y esta no está disponible de rutina en todos los servicios de oncología radioterápica, constituyéndose en una limitante para acceder al tratamiento.

Objetivo: Se propone la personalización de la máscara termoplástica como estrategia no farmacológica para humanizar el tratamiento, evitar la sedación y aumentar la oportunidad de acceder al tratamiento con radioterapia en pacientes oncológicos pediátricos.

Materiales y métodos: Se reporta el caso de un paciente masculino de 4 años que consultó a la institución en el 2017 por cuadriparesia por compresión medular cervical de origen metastásico tratada con laminectomía descompresiva y resección de metástasis (RO), y al que se le indicó adyuvancia con radioterapia sobre el lecho quirúrgico. El paciente tenía historial de tolerancia para la toma de resonancias magnéticas, pero al realizar la simulación tuvo miedo y no colaboró con el procedimiento, por lo que se le realizó valoración por psicologíaoncologiapediátrica y se usó una estrategia psicológica que logró evitar la sedación en la simulación. Después de la manufactura de la máscara termoplástica se permitió su secado por 24 horas, se delineó la cara de superhéroe con lápiz de grafito, se pintó con pinturas acrílicas y laca acrílica de secado rápido para dar una apariencia plástica. La máscara se usó durante la radioterapia con IMRT, administrando 30 Gy en 10 sesiones, entre el 30 de noviembre de 2017 y el 13 de diciembre de 2017. Con esta estrategia se logró excelente adherencia y el paciente no presentó complicaciones durante los procedimientos.

Resultados: La personalización de la máscara de inmovilización disminuyó la ansiedad del niño y se logró

que el tratamiento de radioterapia se transformará de una experiencia traumática a un juego de rol que el niño, sus familiares y el equipo de trabajo disfrutó. Los controles de imágenes diarios no mostraron diferencias ni requirió interrupción del tratamiento por petición del paciente o por movimientos inesperados. La tolerancia fue excelente y como única toxicidad se presentó hiporexia grado I.

Conclusiones: En el caso expuesto se evidencia el impacto de estrategias no farmacológicas para evitar la sedación durante radioterapia del paciente pediátrico. El uso de máscara termoplástica decorada con el rostro de un superhéroe favorece la adherencia al tratamiento. Dado que son pocos los servicios que pueden ofrecer sedación para el tratamiento, al no requerir sedación se puede permitir mayor oportunidad de acceso al tratamiento radioterápico de los niños en Colombia.

RABDOMIOSARCOMA PRIMARIO DE CONJUNTIVA EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO

José Alejandro Esguerra-Cantillo, Angelina Álvarez-Londoño, Laura Morales-Ramírez

Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia:

José Alejandro Esguerra Cantillo
Correo electrónico: jaecrt@gmail.com

Palabras clave: Rabdomiosarcoma; Preescolar;

Radioterapia

Keywords: Rhabdomyosarcoma; Child, Preschool;

Radiotherapy

Introducción: Los rabdomiosarcomas son neoplasias con un alto grado de malignidad que surgen del mesénquima embrionario. Las principales localizaciones de este tumor son: cabeza y cuello (45%), tronco (40%) y extremidades (15%). El 25-30% de los rabdomiosarcomas de cabeza y cuello aparecen en la órbita; sin embargo, su origen a partir de la conjuntiva es raro, con pocos reportes de casos publicados en la literatura.

Objetivo: Describir el proceso diagnóstico, el tratamiento y los resultados clínicos de un caso de rabdomiosarcoma de conjuntiva.

Metodología: Se presenta el caso de una niña de 5 años de edad con diagnóstico de rabdomiosarcoma embrionario primario de conjuntiva, tratada con cirugía y quimioterapia. Luego de haber finalizado el tratamiento se dejó en seguimiento con controles por oftalmología oncológica y hematoncológica pediátrica cada seis meses con resonancia magnética de órbitas.

Resultados: Dos años después de haber finalizado el manejo, la paciente se encuentra libre de enfermedad. El rabdomiosarcoma de conjuntiva es una lesión rara, con pocos casos reportados previamente. Las entidades clínicas y patológicas para considerar en el diagnóstico diferencial en estos casos son varias. En el caso reportado los hallazgos histopatológicos y la positividad de los diferentes marcadores de inmunohistoquímica permitió realizar un diagnóstico definitivo del rabdomiosarcoma. El excelente pronóstico de esta patología probablemente esté ligado al diagnóstico temprano de la enfermedad y a

la administración oportuna de un tratamiento radical. **Conclusión:** Es primordial poder identificar el rabdomiosarcoma de conjuntiva a partir de sus características clínicas e histopatológicas para lograr un diagnóstico temprano y brindar un manejo adecuado al paciente.

REDUCCIÓN DE LA PREVALENCIA DE VPH 16/18 EN MUJERES JÓVENES VACUNADAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH), DESPUÉS DE CINCO AÑOS DE IMPLEMENTADA LA VACUNA

Alba Lucía Combita, Viviana Reyes, Devi Puerto, Cristina Lozano, Raúl Murillo, Nubia Muñoz, Gustavo Hernández, Carolina Wiesner

Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Alba Lucía Combita

Correo electrónico: acombita@cancer.gov.co

Palabras clave: Vacuna; VPH, Monitoreo; Infección Keywords: Vaccine, HPV, Monitoring; Infections

RESUMEN

Introducción: La reducción en la prevalencia de la infección hacia los tipos de virus del papiloma humano (VPH) incluidos en la vacuna en mujeres jóvenes ofrece una oportunidad de monitorear los efectos tempranos del programa de vacunación. En Colombia, la vacuna contra el VPH fue incluida en el Programa Nacional de Inmunización en el 2012 como una estrategia para la prevención primaria del cáncer del cuello uterino.

Objetivo: En este estudio se evaluó el impacto a corto plazo de la vacunación a través de la medición de la prevalencia de las infecciones tipo específica de VPH en un grupo de mujeres jóvenes de 18-25 años vacunadas y no vacunadas en Manizales.

Materiales y métodos: Se incluyeron mujeres jóvenes a través de diferentes estrategias de comunicación realizadas en instituciones de salud, centros de educación superior y tecnológica. Se tomaron muestras cervicales para el análisis citológico y la detección del ADN tipo específico usando la técnica de Linera Array. La prevalencia de la infección por VPH en 1.451 mujeres vacunadas se comparó con la prevalencia de 951 mujeres no vacunadas.

Resultados: La prevalencia de los genotipos incluidos en la vacuna de VPH (6, 11, 16 y 18) fue significativamente menor en las mujeres vacunadas comparado con las mujeres no vacunadas: 5,4% (78/1451) vs. 17,1% (163/951), p < 0,001). Esta reducción fue completa en las mujeres que recibieron 3 dosis y del 97,5% en las mujeres con 2 dosis de vacuna. Igualmente, se observó una menor prevalencia en las mujeres vacunadas antes de iniciar la actividad sexual: 2,2% vs. 8,1%. Finalmente, se observó un incremento estadísticamente significativo en otros tipos de VPH de alto riesgo no incluidos en la vacuna principalmente VPH 39 y VPH 59.

Una menor prevalencia de citologías anormales fue observada en el grupo de mujeres vacunadas vs. las no vacunadas (5,2% vs. 9,2%, respectivamente). No se observaron lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) asociadas a VPH 16, sin embargo, un número significativo

de estas fueron asociadas a VPH 59 en las mujeres vacunadas (33,3% vs. 9,1% vacunadas vs. no vacunadas, respectivamente) (p = 0,07).

Conclusiones: Cinco años después de la introducción del programa de vacunación contra el VPH en Colombia, es evidente una disminución en los genotipos dirigidos a la vacunación. Las variables como la edad, el número de dosis (al menos dos) y la aplicación de la vacuna antes del inicio sexual aumentan la efectividad de la vacuna.

RELACIÓN ENTRE CALIDAD DE VIDA Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON LINFOMA

Ricardo Sánchez, Adriana Valdelamar, Leonardo José Enciso

Grupo Área Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Ricardo Sánchez Pedraza

Correo electrónico: rsanchezpe@unal.edu.co

Palabras clave: Calidad de vida; Linfoma; Encuestas y

cuestionarios; Estudios de validación

Keywords: Quality of Life; Lymphoma; Surveys and

Questionnaires; Validation Studies

Introducción: Los desenlaces reportados por pacientes, incluida la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), son una reconocida medida de los efectos del cáncer y de su tratamiento. Altos niveles de CVRS en pacientes con cáncer, incluido el linfoma, se han relacionado con menor mortalidad.

Metodología: Estudio de cohorte prospectiva en el que se incluyen 121 pacientes con diagnóstico de linfoma. Se efectuó medición de variables en línea de base (sociodemográficas y clínicas, incluida la CVRS medida con el cuestionario FACIT-Lym). Posteriormente se realizó seguimiento contactando al paciente o a los familiares presencial o telefónicamente cada 2 meses. Se midió como desenlace la muerte por cualquier causa.

Resultados: La edad tuvo una media de 58,2 años (DE=17,3), 66 pacientes fueron mujeres (54,6%). La mayoría pertenecen a estratos socioeconómicos 2-3. La escolaridad tuvo una media de 8,4 años (DE=4,3 años). Las ocupaciones más frecuentes fueron "hogar" y "cesante". En cuanto al estado civil, 68 pacientes tenían pareja estable (56,2%). El índice de Charlson tuvo una mediana de 2 (RIC=1). En el análisis bivariado se encontró asociación estadísticamente significativa entre mortalidad y las variables "enfermedad ulcerosa", "diabetes complicada" 'puntaje de Charlson", y puntaje de tres subescalas de la FACIT-Lym: componente físico, componente emocional y componente de linfoma. En los modelos multivariables se mantiene la asociación muerte - supervivencia con las subescalas de bienestar físico (HR = 0,93; p = 0,018; 95% CI: 0,88 a 0,99) y de bienestar relacionado con el linfoma (HR = 0.96; p = 0.04; 95% CI: 0.93 a 1).

Conclusión: Se encuentra asociación entre dominios de CVRS (bienestar físico y bienestar relacionado con linfoma) y mortalidad por cualquier causa. Los hallazgos pueden ser de utilidad clínica al alertar sobre riesgo de pronóstico desfavorable en pacientes con linfoma y bajos niveles de CVRS.

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN UN HOSPITAL DE AMÉRICA DEL SUR

Alejandro González-Motta, Laura Morales, José Alejandro Esguerra, Eduardo Guerrero, Alex Álvarez, Martha Cotes-Mestre, Luis Guzmán, Ana María Osorio, Angelina Álvarez

Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Alejandro González Motta

Correo electrónico: Alejo.g.motta@gmail.com

Palabras clave: Radioterapia; Cáncer de mama; América

Latina

Keywords: Radiotherapy; Breast Neoplasms; Latin

America

Introducción: El cáncer de mama es en la actualidad la primera causa de morbilidad y de mortalidad asociada al cáncer en la mujer. Aproximadamente un 30% de esas pacientes reciben un tratamiento subóptimo debido a: procedencia de zonas apartadas a los centros de radioterapia y presencia de enfermedades concomitantes que llevan a dificultades que les impiden asistir diariamente a la terapia. Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de la experiencia con radioterapia intraoperatoria (RIO) en pacientes con cáncer de mama con estadio temprano y bajo riesgo de recaída.

Objetivo: Describir los resultados clínicos de una cohorte de pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron RIO.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de las pacientes tratadas con radioterapia intraoperatoria durante el periodo 2009-2017. Se describen variables y con el método de Kaplan-Meier se calculó la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global.

Resultados: Se encontraron 14 pacientes con cáncer de mama tratados con radioterapia intraoperatoria como dosis única o refuerzo. La mediana de edad de las pacientes fue de 65 años. Mediana de seguimiento de 15,8 meses. El 93% de las pacientes eran luminal A. El promedio del tamaño tumoral fue de 1,5 cm (rango entre 0,8-2,5). La supervivencia global y libre de recaída a 2 años fue del 100%. El 43% de las pacientes recibió RIO como único tratamiento radioterápico adyuvante.

Conclusión: Se requiere de continuar el seguimiento para determinar los desenlaces a largo plazo de este grupo de pacientes que hasta el momento han presentado excelentes resultados. Se plantea la realización de un estudio fase II para la administración de RIO exclusiva en pacientes de bajo riesgo.

TUMORES DE MAMA ASOCIADOS A LA RADIOTERAPIA: SERIE DE CASOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Mauricio García, Nelson Buelvas, Sara Mendoza, Angelina Álvarez, José Esguerra, Dary Hernández

Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia:

Mauricio García

Correo electrónico: cifigueredon@unal.edu.co

Palabras clave: Neoplasias de la mama; Radioterapia;

Neoplasias inducidas por radiación

Keywords: Breast Neoplasms; Radiotherapy; Neoplasms,

Radiation-Induced

Introducción: El impacto de la radioterapia está dirigido al control local y regional con mejoría de las tasas de supervivencia global. La toxicidad por este tratamiento en la mayoría de los casos es transitoria, sin embargo, estas reacciones adversas pueden ser permanentes y abarcar desde lesiones benignas hasta segundos primarios, incluyendo los sarcomas radio inducidos.

Objetivo: Describir las características histológicas y el manejo que se brindó a una serie de pacientes con cáncer de mama que presentaron una segunda neoplasia radioinducida.

Materiales y métodos: Se describen las características clínicas y de tratamiento de siete casos de pacientes que desarrollaron segundos tumores asociados a la radioterapia en el contexto de un cáncer de mama previo en el Instituto Nacional de Cancerología ESE.

Resultados: En esta serie, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y el diagnóstico del sarcoma radioinducido varió entre los 5 años y los 10 años, con un promedio de 6,7 años. Cinco de los siete casos correspondieron a sarcomas, un caso correspondió a una lesión vascular angiosarcomatosa muy bien diferenciada con C-MYC negativo (lesión benigna) y el caso restante carcinomas basocelulares. De los cinco sarcomas identificados, dos fueron sarcomas pleomórficos con componente osteoide, otros dos fueron angiosarcomas de alto grado y el restante era un carcinosarcoma de alto grado. Las pacientes con sarcomas fueron llevadas a resección local amplia de la lesión, a dos pacientes se les ofreció quimioterapia adyuvante después de la cirugía, a dos pacientes se les ofreció radioterapia advuvante, con dosis de 30 y 45 Gy respectivamente. Hasta la fecha de la recolección de datos todas las pacientes se mantenían vivas, pero tres de las cinco pacientes con sarcomas presentaban progresión a pleura o pulmón.

Conclusiones: Aunque los sarcomas radioinducidos son una entidad clínica poco frecuente, son los tumores segundos primarios más asociados a la exposición a radioterapia, seguidos de pulmón, tiroides y esófago. Teniendo en cuenta esto, es necesario conocer esta entidad clínica para establecer un seguimiento cuidadoso a largo plazo en pacientes que hayan sido expuestas a radiación, de modo que se pueda realizar una detección temprana y se brinde un tratamiento eficaz.

VALIDEZ DE CONTENIDO Y CONSISTENCIA INTERNA DE LA ESCALA FACIT-PAL PARA EVALUAR LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD EN COLOMBIA

Bilena Molina Artetaa, Ricardo Sánchez Pedrazab, Adriana Valdelamar Jiménezb

^{a.}Grupo cuidados paliativos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia b. Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Bilena Molina Arteta

Correo electrónico: bmolinaa@cancer.gov.co

Palabras clave: Calidad de vida; Cuidados paliativos; Encuestas y cuestionarios; Estudios de validación Keywords: Quality of Life; Palliative Care; Surveys and

Questionnaires; Validation Studies

Introducción: A diferencia de otros desenlaces clínicos tradicionales como el control de síntomas, la respuesta al tratamiento y la supervivencia, la calidad de vida relacionada con la salud toma relevancia en casos donde no se encuentran diferencias sustanciales entre opciones terapéuticas en un momento clínico específico; por esta razón, surge como un desenlace que diferencia y permite escoger entre diferentes opciones terapéuticas. En la investigación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer avanzado en cuidados paliativos, se han desarrollado diferentes instrumentos que permiten medir este constructo.

Objetivo: Validar la escala Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - palliative Care (FACIT-Pal) para medir la calidad de vida en pacientes con diferentes tipos de cáncer en Colombia.

Métodos: A 306 pacientes con diagnóstico de mama, próstata, gástrico, pulmón y geniturinario avanzado, que reciben cuidados paliativos en un centro de referencia en Colombia (entre 18 y 96 años), les fue aplicado la escala FACIT-Pal. Se evaluó la validez de contenido con técnicas de análisis factorial exploratoria y confirmatoria y la consistencia interna mediante alfa de Cronbach.

Resultados: El análisis factorial confirmó una estructura de cinco dimensiones y el análisis confirmatorio mostró aceptable ajuste del modelo. Se encontró alta consistencia interna con valores de alfa de Cronbach de la escala global de 0,81.

Conclusión: La escala Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - palliative Care (FACIT-Pal) es un instrumento válido y confiable para medir calidad de vida en pacientes colombianos. Se recomienda efectuar estudios adicionales para confirmar los hallazgos reportados durante la evaluación de la sensibilidad al cambio de esta escala en población colombiana.