

Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Julio - Septiembre / 2020

Núm. 3

Volumen 24

Editorial

Retos para el control del cáncer en Colombia: Ante todo más acción.
Challenges for cancer control in Colombia: Above all, more action.

Luis Viana-González

Artículo especial

Políticas basadas en la evidencia científica: El caso del control del cáncer de mama en Colombia

Evidence-based policies: The case of breast cancer control in Colombia

Carolina Wiesner, Devi Puerto, Sandra Díaz, Oswaldo Sánchez, Raúl Murillo

Original

Adaptación transcultural del componente de síntomas gastrointestinales de la escala Ctae Versión 4.02

Transcultural adaptation of the component of gastrointestinal symptoms of the CTCAE scale version 4.02

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

Prevalencia de tejido mamario denso en una población de Bucaramanga, Colombia

Prevalence of breast dense in a population in Bucaramanga, Colombia

Alejandra Baquero, Luis López, Silvia Vera, Sergio Rosales, Natalia Jaramillo, Miguel Ochoa

Reporte de caso

Tumor desmoplásico de célula pequeña y redonda paratesticular/testicular: reporte de caso y revisión de la literatura

Paratesticular/testicular desmoplastic round small cell malignant tumor: case report and literature review

Handerson Osma, Fernando Contreras, Camilo Vallejo, Carolina Bautista, Vilma Medina, Tatiana Roncancio

Nota técnica

Características operativas de técnicas moleculares empleadas para la detección del virus del papiloma humano en el proyecto ESTAMPA

Operational characteristics of molecular techniques used to detect human papillomavirus in the ESTAMPA project

Johana Lineros, Pilar Romero, Yuli Salgado, Sandra Martínez, Carolina Wiesner



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

CONTENIDO

Editorial

Retos para el control del cáncer en Colombia: ante todo más acción
Luis Viaña-González

96

Artículo especial

Políticas basadas en la evidencia científica: El caso del control
del cáncer de mama en Colombia
Raul Murillo

98

Original

Adaptación Transcultural Del Componente De Síntomas Gastrointestinales
De La Escala Ctcae Versión 4.02

*Ricardo Merchán-Chaverra, María Castro-Muñoz, Magda Gamba-Rincón,
Martha Patricia Rojas-Hurtado, Cielo Almenares-Campo, Ricardo
Sánchez-Pedraza*

108

Prevalencia de tejido mamario denso en una población de Bucaramanga,
Colombia

*Alejandra Baquero, Luis López, Silvia Vera, Sergio Rosales, Natalia
Jaramillo, Miguel Ochoa*

119

Reporte de caso

Tumor desmoplásico de célula pequeña y redonda paratesticular/
testicular: reporte de caso y revisión de la literatura

*Handerson Osma, Fernando Contreras, Camilo Vallejo, Carolina Bautista,
Vilma Medina, Tatiana Roncancio*

125

Nota técnica

Características operativas de técnicas moleculares empleadas para la
detección del virus del papiloma humano en el proyecto ESTAMPA

*Johana Lineros, Pilar Romero, Yuli Salgado, Sandra Martínez, Carolina
Wiesner*

135

Imagen de portada

Abajo: FISH para el gen ESWR1 del paciente. Se ilustran dos señales
independientes (roja, correspondiente a la sonda marcada con
SpectrumOrange; y verde, correspondiente a la sonda marcada con
SpectrumGreen)

CONTENTS

Editorial

- Challenges for cancer control in Colombia: Above all, more action
Luis Viaña-González 96

Artículo especial

- Evidence-based policies: The case of breast cancer control in Colombia
Raul Murillo 98

Original

- Transcultural adaptation of the component of gastrointestinal symptoms of the CTCAE scale version 4.02
Ricardo Merchán-Chaverra, María Castro-Muñoz, Magda Gamba-Rincón, Martha Patricia Rojas-Hurtado, Cielo Almenares-Campo, Ricardo Sánchez-Pedraza 108

- Prevalence of breast dense in a population in Bucaramanga, Colombia
Alejandra Baquero, Luis López, Silvia Vera, Sergio Rosales, Natalia Jaramillo, Miguel Ochoa 119

Case report

- Paratesticular/testicular desmoplastic round small cell malignant tumor: case report and literature review
Handerson Osma, Fernando Contreras, Camilo Vallejo, Carolina Bautista, Vilma Medina, Tatiana Roncancio 125

Nota técnica

- Operational characteristics of molecular techniques used to detect human papillomavirus in the ESTAMPA project
Johana Lineros, Pilar Romero, Yuli Salgado, Sandra Martínez, Carolina Wiesner 135

Imagen de portada

Abajo: FISH para el gen ESWR1 del paciente. Se ilustran dos señales independientes (roja, correspondiente a la sonda marcada con SpectrumOrange; y verde, correspondiente a la sonda marcada con SpectrumGreen)

COMITE EDITORIAL

Editores asociados

María Mercedes Bravo
*Grupo Biología del Cáncer
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia*

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

Enrique Cadena-Piñeres
*Dpto Cirugía, Unidad de
Otorrinolaringología, Facultad de
Medicina, Universidad Nacional de
Colombia. Colombia*

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

Carlos Alfonso Duarte
*Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía
Oncológica, Universidad Militar Nueva
Granada. Colombia*

Carmen García-Macías
*Servicio de Patología Molecular
Comparada, Centro de Investigación del
Cáncer- IBMCC. Universidad de
Salamanca-CSIC. España*

Carlos Arturo Hernández
*Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.
Colombia*

Mónica Molano
*Medical Scientist. The Royal Women's
Hospital. Australia*

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

Jesús Pérez-Losada
*Instituto de Biología Molecular y Celular
del Cáncer (IBMCC) CSIC-Universidad de
Salamanca.
España*

Marion Piñeros
*Cancer Surveillance Section,
International Agency for Research on
Cancer. France*

Sandra Milena Quijano
*Grupo de Inmunobiología y Biología
Celular. Departamento de Microbiología,
Pontificia Universidad Javeriana.
Colombia*

Ricardo Sánchez
*Instituto de Investigaciones Clínicas.
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia.*

Luis Felipe Torres
*Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto
Nacional de Cancerología. Colombia*

Jean Paul Vernot
*Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia*

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*

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

Editora en jefe

Carolina Wiesner Ceballos
*Directora General
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez
*Instituto de Biología Molecular y
Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca/CSIC
España*

Secretaria

María Esperanza Garzón Rodríguez
*Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Corrección de estilo

Carlos David Contreras
Colombia

Revista Colombiana de Cancerología



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología
Julio - Septiembre / 2020

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

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) 4320160 Ext. 4905 - Home page: www.cancer.gov.co, correo electrónico: revista@cancer.gov.co.

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

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

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

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

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología
Avenida 1ra No. 9-85
Apartado aéreo 17158
Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571)(571) 4320160 Ext. 4905

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



EDITORIAL

Retos para el control del cáncer en Colombia: ante todo más acción

Challenges for breast cancer control in Colombia: first of all, more action.

<https://doi.org/10.35509/01239015.712>

La disminución de la mortalidad por cáncer de mama, demostrada en algunos países del mundo, se ha conseguido gracias a la administración de tratamientos oportunos e integrales y a una estrategia de tamización formal que incluye como eje principal a la mamografía: su principal función es el diagnóstico temprano de la enfermedad para lograr reducir la mortalidad por esta causa.

La implementación de estrategias de detección temprana en cáncer de mama en Colombia se intenta ejecutar bajo importantes limitaciones y logísticas de nuestro sistema de salud. Estas estrategias se han venido construyendo de la mano de centros de tratamiento oncológico integral, como el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC), asociaciones científicas y la experiencia de cientos de médicos especialistas en el manejo de dicha enfermedad.

Los actores que están involucrados y comprometidos en el tratamiento del cáncer de mama se sienten agobiados por la frecuencia persistente con la que se siguen diagnosticando y tratando pacientes con cánceres en estadios avanzados de la enfermedad y como, a pesar de las múltiples normas al respecto, a muchas de estas pacientes se les niega la oportunidad de ser diagnosticadas y tratadas a tiempo. En este sentido, resulta frustrante observar la ineficacia del sistema y las múltiples barreras con las que deben luchar para lograr acceder a un servicio oportuno e integral. Actualmente existe en Colombia una fragmentación del proceso de diagnóstico y terapéutico en la que probablemente la búsqueda de un equilibrio económico para las empresas de salud obliga a las mujeres a transitar un recorrido desgastante y demorado para poder llegar al primero y luego al otro, de similares

o peores características, para iniciar un tratamiento adecuado e integral. Dado el mal funcionamiento del sistema, los médicos especialistas en cáncer de mama no solo deben realizar los análisis clínicos de cada paciente, sino que además deben hacer un ejercicio pseudoadministrativo con el fin de optimizar los tiempos de atención e intentar lograr los efectos del tratamiento seleccionado, de acuerdo con las necesidades y características de cada paciente.

Al revisar la normatividad existente en Colombia, por ejemplo, la Resolución 3280 de 2016, entre otras, en relación con estrategias y rutas de atención para cáncer de mama, se evidencia mucho de lo que la detección temprana busca y estaría en capacidad de cumplir. ¿Existe la posibilidad de lograr que esta teoría se haga realidad y se mejoren los procesos y los tiempos de atención!, y así lo han entendido algunas asociaciones científicas, instituciones prestadoras de servicios, contadas EPS y las asociaciones de pacientes que son las representantes de las verdaderas expertas en lo que esta enfermedad significa. La normatividad incluye: procesos de asignación de riesgo y una ruta que lleva, en el papel, a lograr unos resultados adecuados en el tiempo; estrategias de gestión del riesgo de la enfermedad; capacitación del personal de salud y dedicación exclusiva a programas de detección temprana; compromiso de los prestadores en un modelo de atención que den resultados más rápidos; integración rápida y expedita con los centros de manejo integral de cáncer, y pago oportuno a estos y a los prestadores de salud. Estas son medidas que pueden hacer realidad el aumento de la detección temprana en cáncer de mama y una mayor agilidad en el inicio de tratamiento. La viabilidad de estas rutas de atención se ha podido demostrar con éxito, gracias a modelos de detección temprana como los consultorios rosados,

estrategia basada en un ejercicio de gestión del riesgo y de la enfermedad, impulsado por asociaciones científicas con el apoyo del INC.

Otra estrategia importante por cumplir es la búsqueda de la calidad en los procesos de atención y la calidad en las imágenes, como en el Convenio firmado entre el INC, la Asociación Colombiana de Radiología (ACR) y la Asociación Colombiana de Mastología (ACM), para implementar un programa de control de calidad en la mamografía. Igualmente, es necesario promover: el control de calidad de las biopsias, la atención especializada en cáncer mediante la adherencia a las guías de atención, la administración de tratamientos, la rehabilitación y el reingreso a la vida cotidiana.

Estas estrategias están planteadas y aunque no van en contra de la posibilidad de nuevas leyes que puntualicen y hagan cumplir los procesos ya establecidos, necesitan el cumplimiento de las existentes y de aplicarse estas de manera adecuada. Es de esta manera que se mejoraría la oportunidad de vida para las pacientes con esta enfermedad, muy seguramente por la detección temprana como pilar fundamental en la construcción de una nueva realidad para las pacientes con cáncer de mama en Colombia.

Si en la ley y las normas se pueden encontrar las herramientas para lograr una mejoría sustancial en el manejo de muchas enfermedades y en especial en cáncer de mama: ¿por qué no se pueden cumplir las metas esperadas?, ¿por qué no se puede diagnosticar cáncer más temprano? y ¿por qué, si no se cuenta con personal idóneo y de lo mejor en Latinoamérica y el mundo, no se puede prestar una mejor y más oportuna atención a las mujeres?

Antes de crear más leyes y normas, se debería exigir el cumplimiento de las existentes, medir lo que se tiene y, una vez se haga, implementar medidas específicas para el cambio, muchas ya insertas en la normatividad actual en salud del país.

Luis Fernando Viaña González 

Especialista Cirugía de Mama y Tejidos Blandos

Especialista en Cirugía General

Director Científico y Especialista en Unidad de Diagnóstico y Tratamiento Oncoquirúrgico, Cliniseno del Caribe SAS; Cartagena, Colombia

Correo electrónico: luisfviago@yahoo.com

ARTÍCULO ESPECIAL

Políticas basadas en la evidencia científica: El caso del control del cáncer de mama en Colombia

Evidence-based policies: The case of breast cancer control in Colombia

Carolina Wiesner^a , Sandra Díaz^b , Oswaldo Sánchez^c , Devi Puerto^d , Luis Eduardo Bravo^{e,f} , Raúl Murillo^{g,h}

Fecha de sometimiento: 27/01/2020, fecha de aceptación: 17/05/2020

Disponible en internet: 03/06/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.261>

Abstract

Colombia ranks at an intermediate risk level regarding the development of breast cancer, with an age-standardized incidence rate of 44.1 per 100,000 women. Although mammography screening and annual Clinical Breast Examination for women aged 50 to 69 are recommended in Colombia, as well as early detection for symptomatic women regardless of age, mortality from this cause has not been reduced in Colombia. Multiple causes seem to explain this problem: low participation of the target population in mammography screening activities, poor quality of mammography, and access barriers for timely diagnosis and comprehensive treatment. In view of this problem, the House of Representatives approved in first debate last October 3 Bill No. 259 of 2019 “by means of which measures and other provisions for prevention, diagnosis, timely treatment, rehabilitation, and palliative care of breast cancer are set up”. The Colombian National Cancer Institute INC, held a forum on December 9, 2019, aimed at reviewing the scientific support of the content of the bill and contribute to its proper discussion. The purpose of this paper is to present the analysis of the most controversial points from a scientific perspective, as a basis for appropriate decision-making in public health policy.

Keywords: Breast cancer, quality control, early detection, mammography, survival.

Resumen

Colombia tiene un riesgo intermedio a desarrollar cáncer de mama con una tasa de incidencia estandarizada por edad en de 44,1 por 100.000 mujeres. A pesar de que en el país se recomienda la tamización mediante mamografía, en mujeres de 50 a 69 años y examen clínico de mama anual, así como detección temprana para mujeres sintomáticas independientemente de la edad; en Colombia no se ha podido reducir la mortalidad por esta causa. Múltiples causas parecen explicar este problema: baja participación en las actividades de tamización con mamografía por parte de la población objeto; baja calidad de la mamografía, y barreras de acceso para el diagnóstico oportuno y el tratamiento integral. Frente a esta problemática el 3 de octubre fue aprobado en primer debate el proyecto de ley 259 de 2019 Cámara Proyecto de Ley “Por medio de la cual se establecen medidas para la prevención, diagnóstico, tratamiento oportuno, rehabilitación, y cuidados paliativos del cáncer de mama y se dictan otras disposiciones”. A fin de revisar el soporte científico del contenido del proyecto de ley y aportar a su adecuada discusión, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) realizó un foro el 9 de diciembre de 2019. El propósito de este artículo es presentar el análisis de los puntos de mayor controversia desde una perspectiva científica, como base para la adecuada toma de decisiones en materia de políticas de salud pública.

Palabras clave: cáncer de mama, control de calidad, detección temprana, mamografía, supervivencia.

^aDirección General, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^bUnidad Funcional Seno y Tejidos Blandos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^cUnidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^dSubdirección de Investigaciones y Salud Pública, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^eDepartamento de Patología, Universidad Del Valle, Cali, Colombia

^fRegistro Poblacional de Cáncer de Cali, Cali, Colombia

^gCentro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D. C., Colombia

^hFacultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

Introducción

En el mundo, el cáncer de mama es un problema de salud pública, sin embargo, el riesgo de desarrollar cáncer de mama no es similar en todas las regiones. La incidencia de cáncer se concentra en aquellas zonas de mayor desarrollo humano caracterizadas por una mayor expectativa de vida, un mayor nivel de educación y un mayor ingreso bruto per cápita, por lo que las mujeres residentes en países de muy alto índice de desarrollo humano (MAIDH) tienen el mayor riesgo de padecer esta enfermedad (1).

En los países de MAIDH como en Europa, Estados Unidos y Canadá la mortalidad por cáncer de mama se ha podido reducir entre un 25-30% gracias a la implementación de estrategias de tamización, así como de tratamiento oportuno e integral (1,2). En la actualidad existe controversia sobre el peso que tiene la tamización frente al tratamiento y respecto al porcentaje de reducción de la mortalidad por cáncer de mama (3,4,5). El Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos encontró que, en ese país, entre 2000 y 2012, los avances en el tratamiento se asociaron con una mayor contribución que la tamización, respecto a la disminución general de la mortalidad por cáncer de mama para todos los subtipos moleculares, excepto un subtipo agresivo (ER- / ERBB2-) (6).

En Colombia, el cáncer de mama constituye la primera causa de incidencia por cáncer en las mujeres. En 2018, la tasa estimada de incidencia fue 44,1 por 100.000, es decir cerca de 13.380 casos nuevos al año (3). Esta cifra se considera de riesgo intermedio si se compara con la de Estados Unidos con 263.347 casos al año y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 84,8 por 100.000 mujeres. En Colombia, el mayor riesgo de cáncer de mama se concentra en las ciudades capitales y esto se explica porque los procesos de urbanización determinan, además de lo mencionado, una mayor prevalencia de factores de riesgo (dietas ricas en grasa, obesidad, tabaquismo, edad tardía al primer embarazo, baja paridad) (7). Existe controversia en la evidencia sobre la práctica de lactancia materna y el uso de anticonceptivos orales por largos periodos de tiempo (8,9). El principal problema que se observa en el país es que la mortalidad por esta causa no se ha disminuido y, por el contrario, va en aumento (10).

Entre los países de América Latina, tanto Argentina como Chile han logrado disminuir la mortalidad por

cáncer de mama, pues en ambos la mamografía de tamización se realiza a partir de los 50 años. De Chile se resalta el hecho de que además se implementó una ley denominada Ley AUGE que hace énfasis en garantizar la oportunidad diagnóstica para las mujeres con sospecha de cáncer de mama, así como la oportunidad de inicio de tratamiento y la estandarización del tratamiento (11, 12).

El Plan Decenal para el control del cáncer en Colombia 2012-2022 propuso como meta implementar un Programa Nacional de Detección Temprana del Cáncer que incluya el cáncer de mama, a fin de incrementar el diagnóstico de la enfermedad en estadios tempranos (meta 60% con línea de Base 31% 2008), mediante: el incremento en la cobertura de mamografía de tamización bienal al 70% en mujeres de 50 a 69 años y la garantía del acceso oportuno a confirmación diagnóstica y tratamiento en el 100% de las mujeres con mamografías reportadas como BIRADS 4 o más (13).

La Guía de atención integral para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, luego de una exhaustiva revisión de la evidencia científica y de los análisis económicos, de impacto presupuestal y de factibilidad, recomienda realizar tamización de base poblacional organizada mediante mamografía de dos proyecciones, cada dos años en mujeres de 50 a 69 años de edad adicional al examen clínico de la mama anual realizado por personal entrenado. Esta práctica debe ser complementada con detección temprana en mujeres sintomáticas independientemente de su edad, utilizando las estrategias diagnósticas adecuadas que pueden incluir la mamografía o la ecografía. La guía no recomienda realizar tamización de rutina con mamografía en mujeres menores de 50 años. Se considera que la tamización en mujeres de 40 a 49 años debe ser individual y debe tener en cuenta el contexto del paciente incluyendo sus valores en relación con beneficios y daños (14).

Al tener en cuenta estas recomendaciones, el 3 de octubre fue aprobado en primer debate el proyecto de ley 259 de 2019 Cámara - Proyecto de Ley "Por medio de la cual se establecen medidas para la prevención, diagnóstico, tratamiento oportuno, rehabilitación, y cuidados paliativos del cáncer de mama y se dictan otras disposiciones". El proyecto de ley tiene por objeto lo establecido en el título. En sus artículos plantea definir el día nacional de la detección temprana de cáncer de mama e implementar

un programa nacional de detección temprana a cargo de las entidades administradoras de planes de beneficios, los regímenes de excepción, las instituciones públicas y privadas y los entes territoriales. Dentro de este programa propuesto se resalta el hecho que, a diferencia de las recomendaciones previamente definidas en el país, se propone la tamización con mamografía a partir de los 40 años cada dos años hasta cumplir los 50 años y en mujeres mayores de 50 años cada año. El proyecto resalta la importancia de realizar el control de calidad de la tamización de cáncer de mama, así como la obligatoriedad en el cumplimiento de la atención en salud para el diagnóstico y el tratamiento de cáncer de mama. Igualmente, el proyecto hace énfasis en disponer de una red integral de servicios oncológicos para el tratamiento oportuno de cáncer de mama, así como la necesidad de fortalecer de las funciones de inspección, vigilancia y control por parte de la Superintendencia Nacional de Salud en el seguimiento de la ley. El proyecto de ley finaliza con la mención sobre las sanciones previstas en la Ley por el incumplimiento a las ordenes adoptadas, así como la función que tiene la Procuraduría General de la Nación respecto de los informes de vigilancia sobre el estado de cumplimiento de lo ordenado en la mencionada ley (15).

A fin de revisar el soporte científico del contenido del proyecto de ley y aportar a su adecuada discusión, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) realizó un foro el 9 de diciembre de 2019. El propósito de este artículo es presentar el análisis de los puntos de mayor controversia desde una perspectiva científica, como base para la adecuada toma de decisiones en materia de políticas de salud pública.

1. La incidencia de cáncer antes y después de los 50 años

El INC estima el riesgo de cáncer para todo el país con la metodología propuesta por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC, por su sigla en inglés), con base en la información recolectada por los registros de base poblacional de Cali, Pasto, Manizales y Bucaramanga, el Censo Poblacional, y las cifras oficiales de mortalidad divulgadas por el Departamento Nacional de Estadística de Colombia (DANE) (11, 16).

En el marco del Foro, la Sociedad Colombiana de Radiología citó los datos relativos al comportamiento del cáncer de mama notificados al Instituto Nacional de Salud (INS), quien publica boletines del Sistema

de Vigilancia Epidemiológica Nacional (SIVIGILA). Para 2018, se notificaron al INS 2.278 casos nuevos de cáncer de mama y esta institución reporta una tasa de incidencia de 4,5 por 100.000 mujeres (17). El SIVIGILA se basa en un modelo de notificación diseñado para la vigilancia de las enfermedades transmisibles, el cual no coincide con los métodos utilizados para la vigilancia de las enfermedades crónicas que requieren una revisión exhaustiva de todas las posibles fuentes de información (búsqueda activa) sobre la ocurrencia de la enfermedad en un espacio de población dado (18). Esta discusión hizo imperativa la necesidad de revisar en el marco de este foro el uso de las cifras publicadas por el SIVIGILA para cáncer de mama, así como sus objetivos.

De otra parte, la Cuenta de Alto Costo (CAC), entidad encargada de generar mecanismos de compensación económica para las aseguradoras de salud (ajuste de la prima básica), a fin de evitar la selección adversa en torno a las enfermedades de alto costo reportó en su publicación de 2018 que le fueron notificados 6.348 casos nuevos de cáncer de mama (19). Las cifras generadas por los dos sistemas de notificación que tiene el país (SIVIGILA y CAC) no coinciden entre sí y tampoco coinciden con las estimaciones de incidencia realizadas a partir de sistemas de vigilancia (RCBP) con las metodologías de cálculo validadas internacionalmente (20). Estas diferencias se explican por las diferencias metodológicas utilizadas las cuales deben revisarse con detenimiento, particularmente frente a la toma de decisiones en materia de salud pública y la decisión de utilizar una u otra fuente de información para dicho propósito.

El sistema de vigilancia global del cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), liderado por la IARC, muestra un incremento en la incidencia de cáncer a nivel mundial con una distribución por edad que varía dependiendo del nivel de ingreso de los países, variación que se encuentra en estrecha relación con la estructura de la pirámide poblacional. Los países de mayores ingresos tienen más casos de cáncer con una menor proporción de casos por debajo de los 50 años (edad media de la menopausia) debido al envejecimiento poblacional. En contraste, los países de bajos ingresos tienen una población más joven, menos casos de cáncer con una mayor proporción de casos por debajo de los 50 años (5).

Una proporción mayor de casos por debajo de los 50 años no significa mayor riesgo a esta edad sino como se anotó, un efecto simple de la pirámide poblacional:

las tasas de incidencia que expresan el número de casos por habitante son invariablemente menores por debajo de los 50 años. El Registro Poblacional de Cáncer de Cali (único de 4 registros validados en el país que tiene información recolectada de forma continua durante más de 20 años) reporta la distribución del riesgo en mujeres menores y mayores de 50 años (5). En la figura 1 se presenta la tendencia temporal en las tasas de incidencia de cáncer de mama por grupos de edad desde 1962. La figura 2 muestra las tendencias en las tasas de mortalidad de cáncer de mama por grupos de edad, entre 1984-2018. Como se puede observar en esta figura las tasas de mortalidad en mujeres menores de 50 años se ha mantenido constante mientras que entre las mayores de 70 años se han incrementado.

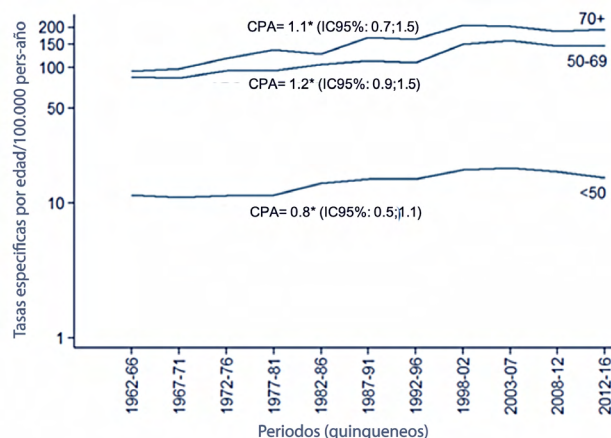


Figura 1. Cali, Colombia. Tendencia temporal en las tasas de incidencia de cáncer de mama por grupos de edad, 1962-2016.

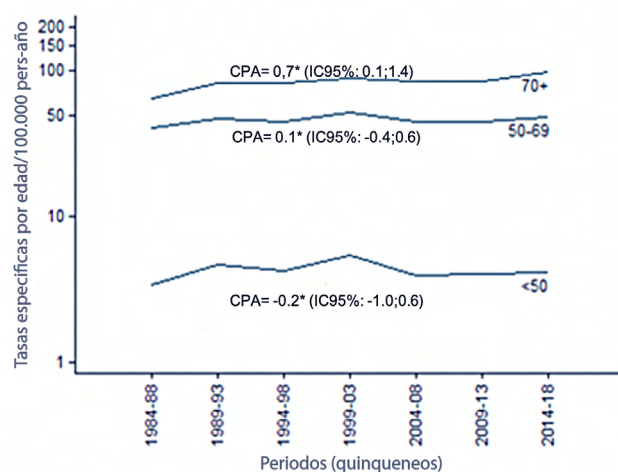


Figura 2. Cali, Colombia. Tendencia temporal en las tasas de mortalidad de cáncer de mama por grupos de edad, 1984-2018.

En este mismo sentido, para 2018, las estimaciones de incidencia del Sistema de Vigilancia de la IARC/OMS para Colombia indican que el 33,1% de los casos nuevos de cáncer de mama ocurren en menores de 50 años y el 18,6% en mujeres de 70 años o más (3), edades no cubiertas por las actuales recomendaciones de tamizaje ni en Colombia ni en la inmensa mayoría de países en el mundo como se discutirá más adelante.

2. La mamografía de tamización

La evaluación global de los beneficios y eventos adversos ocasionados por el tamizaje de cáncer de mama en la población muestran evidencia sobre la reducción de la mortalidad en mujeres de 50-69 años, así como entre 70 y 74 años (6, 21 22, 23).

La evidencia es limitada para el grupo de mujeres de 40-49 años y no hay evidencia por fuera de estos rangos de edad (menores de 40 o mayores de 75). Una de las razones por las que la reducción de mortalidad en menores de 50 años no es clara, se relaciona con el menor desempeño o la menor capacidad de detección de la mamografía por debajo de esta edad, posiblemente asociado a la mayor densidad mamaria antes de la edad de menopausia. Por otro lado, las tasas de falsos positivos son más altas en esta población que en mujeres de 50 a 69 años, lo que aumenta el sobretratamiento y genera ansiedad y angustia por el cáncer de mama, así como consecuencias psicológicas negativas (22).

Por otra parte, los estudios muestran que por debajo de los 50 años la proporción de resultados de falsos positivos de la mamografía es mayor (355 por 100.000 en menores de 50 años versus 242 por 100.000 en mayores de 50 años), lo que induce una mayor proporción de biopsias y procedimientos innecesarios (1 de cada 2,5 versus 1 de cada 7, respectivamente) (5).

Un efecto potencial adicional de la tamización con mamografía es el sobrediagnóstico (estimado en 12,4%) (22) por la detección de tumores indolentes con crecimiento tan lento que si no se hubiese hecho el tamizaje nunca se habrían detectado durante la vida de la mujer, y por tanto nunca habrían afectado su salud, ya que habrían muerto a edad avanzada por causas no relacionadas con el cáncer de mama.

Este riesgo se asocia de manera importante con el diagnóstico de una variedad tumoral, la cual es el carcinoma ductal in situ (CDIS), entidad que solo se incrementó después de la introducción

de la tamización mamográfica y que actualmente representa más del 25% de los cánceres de mama (15). La mayoría de CDIS tiene una tasa de progresión lenta y no llega a cáncer invasivo, sin embargo, las pacientes con este diagnóstico son llevadas a tumorectomía con radioterapia adyuvante y una importante proporción serán llevadas a mastectomía (5, 21, 24)

Algunos estudios basados en datos poblacionales provenientes principalmente de los programas de tamizaje del norte de Europa muestran que el aporte a la reducción de la mortalidad de la mamografía es menor, mientras que la introducción de nuevas alternativas de tratamiento sistémico representa la intervención con mayor impacto independiente del tamizaje, es decir, puede ser la detección de la enfermedad en etapas tempranas a partir de síntomas (25). Este tipo de información llevó a Suiza a suspender su programa de tamización por considerarlo ineficiente; no obstante, debe tenerse en cuenta la cobertura y capacidad de respuesta de los sistemas de salud para tomar decisiones en dicho sentido, condiciones que difieren sustancialmente entre países de altos y bajos ingresos (25). En ausencia de tales condiciones, lo ideal es tener un programa de tamizaje con suficiente cobertura de la población objeto, calidad en las pruebas en la rutina de los servicios, y que garantice el acceso oportuno y apropiado a la confirmación diagnóstica y el tratamiento de la enfermedad.

La Encuesta Nacional de Demografía y Salud se realiza quinquenalmente y permite hacer vigilancia de las acciones de tamización. Esta reportó una cobertura de mamografía cercana a 48% en la población objeto del tamizaje (50 a 69 años), entendida como el antecedente de mamografía de tamizaje en los dos años anteriores a la encuesta; con solo 4 departamentos llegando a coberturas de 50% (26). Pocas mujeres entre 50 a 69 años lo hacen regularmente cada dos años: 30,4% en 2005 (27), 54,8% en 2010 (26) y 52,5% en 2015 (26). Es decir que las metas planteadas en el plan decenal para el control del cáncer no se han cumplido.

En resumen, la evidencia científica acerca de la eficacia de la tamización con mamografía para la reducción de la mortalidad por debajo de los 50 años o por encima de los 75 años es controversial, tal como lo reconocieron todos los participantes en el foro organizado por el INC, incluyendo las sociedades de Radiología, Mastología y Onco-Hematología.

Adicionalmente, los datos disponibles sobre tamización de cáncer de mama en el país indican fuertes deficiencias en el cumplimiento de las recomendaciones existentes. En este escenario, donde la mortalidad por la enfermedad sigue en aumento a expensas principalmente del grupo de edad cubierto por las recomendaciones, el aporte de extender la edad de tamización no es solamente nulo sino potencialmente dañino debido a la carga adicional que impone sobre un programa que no funciona adecuadamente. Ya que a la edad de 40 años, la tamización implica un 63,9% adicional de mujeres para buscar un 20% adicional de tumores, sin la certeza de poder detectarlos debido al menor desempeño de la tamización a esta edad, y también sin la certeza de reducir la mortalidad, además de un incremento de efectos indeseables del tamizaje (falsos positivos y sobre diagnóstico), como ya se anotó.

Son estas las razones por las que muy pocos países en el mundo han adoptado la tamización con mamografía por debajo de los 50 años, sin que se observe diferencia en reducción de la mortalidad frente a quienes no han incorporado dicha recomendación (4).

La calidad de las mamografías de tamización

El INC realizó una evaluación de calidad mamográfica en 39 centros en seis ciudades de Colombia que aceptaron participar. En cada centro visitado se evaluó la infraestructura, los sistemas de adquisición, el procesamiento, la lectura, la protección radiológica y la calidad de las imágenes. Además, se compararon las medidas de todos los parámetros físicos con los estándares nacionales e internacionales. Con base en esta evaluación se encontraron deficiencias significativas en los parámetros de la evaluación, particularmente en las condiciones de almacenamiento de las películas, el cuarto oscuro, el equipo radiológico, el control automático de exposición, los negatoscopios y la calidad de la imagen. Este estudio encontró un 60-100% de no conformidad en estándares nacionales e internacionales, lo cual puso en evidencia la necesidad de programas de aseguramiento para que la calidad mejore (29).

Luego de estos hallazgos, el INC realizó las recomendaciones específicas a cada centro para iniciar un plan de mejora y un año después midió el avance de seguimiento a las recomendaciones

realizadas. Es así como en las seis ciudades de Colombia se realizó una evaluación del control de calidad de las mamografías en una muestra de 28 centros de radiología que prestaban el servicio y que participaron de forma voluntaria. El INC comparó los resultados de la visita inicial con lo registrado un año después en los 28 centros. Los resultados mostraron una mejora significativa en: la calidad de la imagen mamográfica, la adecuación de la infraestructura, la calibración de los equipos de mamografía y las condiciones de visualización de las imágenes. Sin embargo, se observaron deficiencias significativas en algunos de los parámetros de la evaluación particularmente en la calidad de la imagen (30).

En relación con ello, y teniendo en consideración que el tejido glandular es el más sensible a la radiación ionizante, el INC estimó la dosis glandular media (MGD) para estimar el riesgo de exposición en el tejido glandular. Este estudio se realizó en 60 equipos mamográficos localizados en 10 ciudades de Colombia y de manera complementaria, se hizo énfasis en la evaluación de la calidad de la imagen. De acuerdo con los estándares internacionales la MGD debe ser inferior a 2 mGy, que es lo recomendado en una sola proyección. La distribución de la dosis glandular media (MGD) en los mamógrafos evaluados fue de 2,07 mGy para el valor promedio, 2,01 mGy para la mediana (segundo cuartil) y 2,29 mGy para el tercer cuartil. Para la evaluación de la imagen del maniquí, un 62% de todos los equipos no cumplieron con los requerimientos de calidad. Se evidenció que solo en el 50% de los mamógrafos evaluados cumplían con el estándar de seguridad y en un 62% de todos los equipos se evidenció una inconformidad en la calidad de imagen (31).

Dado que la lectura de la mamográfica es observador dependiente y en la mayoría de los países de Europa el radiólogo debe realizar una doble lectura, se hizo un estudio en 11 centros mamográficos de Bogotá, con una muestra de 323 exámenes mamográficos de mujeres asintomáticas de 50 a 69 años, seleccionadas de forma aleatoria y estratificada según su categorización BI-RADS. Se determinó la concordancia de la categorización diagnóstica del sistema BI-RADS en los informes mamográficos entre los radiólogos de los centros mamográficos y el consenso de dos médicos radiólogos expertos del INC. Se encontró una tasa de acuerdo del 54,9% y una índice kappa (k) de 0,21 (IC 95%: 0,14-0,28) en la categorización BI-RADS. El estudio resalta la alta

variabilidad para la interpretación de las imágenes mamográficas por parte de los radiólogos (32).

Todos estos estudios resaltan la necesidad de hacer énfasis en la implementación de un sistema de garantía de calidad para la mamografía de tamización que mejoran la seguridad para las mujeres, la calidad de la imagen, así como la precisión de los resultados de la interpretación. Los países europeos tienen sistemas de control de calidad de las imágenes que, además de realizar una doble lectura por parte de radiólogos, tienen un sistema de auditorías externas. Un ejemplo muy importante de estos sistemas de garantía es el de Holanda, que se considera uno de los más completos (33, 34).

Los retos del tratamiento

El tratamiento del cáncer requiere unos mínimos en calidad y tiempo para el diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, seguimiento, para lograr una mejor supervivencia. El análisis de supervivencia para los últimos 20 años mostró que en Cali hubo una mejoría significativa ($p=0,001$) en la supervivencia neta a 5 años hasta 2000-2004, en comparación con el período 1995-1999, aunque en la década 2005-2016 se observó un estancamiento (35).

Para mejorar la supervivencia de las pacientes diagnosticadas es necesario realizar un trabajo interdisciplinario entre el cirujano especialista en cáncer de mama, el oncólogo clínico y el radioterapeuta, además con los equipos de soporte. La oportunidad es esencial y el tiempo óptimo para inicio de tratamiento adyuvante con quimioterapia después de la cirugía debe ser inferior a 90 días, quienes sobrepasan este tiempo tienen un 34% más de riesgo observado de morir (HR 1,34; IC95% 1,15-1,57) y 27% más riesgo de morir por cáncer de mama (HR 1,27; IC95% 1,05-1,53); por demora aumenta el riesgo de muerte en 4%, los resultados son peores para el subgrupo triple negativo con menor supervivencia global (HR 1,53 IC95% 1,05-1,53) y supervivencia específica (HR 1,53 IC95% 1,17-2 (). También afecta la supervivencia la reducción de la dosis y los tratamientos irregulares que no cumplen con los tiempos establecidos en los protocolos. Esto se evalúa con la denominada intensidad de dosis relativa total IDRT que es la relación entre la dosis real administrada en el tiempo y la dosis planeada en el tiempo multiplicado por 100. Los pacientes con IDRT menor a 85% tienen menor supervivencia ($p=0,0086$) (37).

La European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) ha establecido unas guías de calidad entre sus afiliados en los diferentes aspectos del abordaje, tratamiento y rehabilitación del cáncer de mama y recomienda que el tiempo entre el primer examen diagnóstico en el centro y el primer tratamiento sea menor a 6 semanas (38).

Estudios previos realizados en 2006 en Bogotá, donde se encuentra la mejor oferta de servicios, mostraron que el tiempo promedio para inicio del tratamiento fue mayor a seis meses (193 días con desviación estándar 210 días) y el 37% de las mujeres presentaron demoras mayores a los seis meses (39). Datos más recientes publicados CAC en 2018, muestran una mediana 55 días entre la sospecha médica al diagnóstico y de 68,6 días entre el diagnóstico al tratamiento para un total de 123 días, lo cual muestra que en Colombia no se tiene la oportunidad necesaria para reducir el riesgo de muerte (20). Es importante anotar, además, que los registros no cubren la totalidad de las mujeres con cáncer de mujeres y el subregistro parece estar a favor del régimen contributivo; esto significa que muy probablemente la oportunidad es menor para las mujeres del régimen contributivo como ya se ha encontrado en otros estudios (24).

Además, para alcanzar los objetivos de supervivencia y lograr el éxito en el tratamiento la quimioterapia se debe aplicar en los tiempos establecidos para garantizar la regularidad del tratamiento, con el fin de alcanzar una intensidad de dosis mayor o igual 85%. En Colombia no hay datos sobre la intensidad de dosis.

Es importante para el adecuado tratamiento de las mujeres con cáncer de mama seguir las recomendaciones establecidas por las Guías de Atención Integral (GAI), que en su última versión hizo énfasis en varios puntos que generaban controversias (15). Estos puntos son: la omisión de vaciamiento axilar en pacientes con cáncer de mama temprano y ganglio centinela positivo, las estrategias de manejo hormonal adyuvante de la paciente premenopáusica, omisión de radioterapia adyuvante postcirugía conservadora en pacientes seleccionados con cáncer de mama temprano, la terapia antiHER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o en progresión, la combinación de carboplatino más taxanos en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama triple negativo y, por último,

indicaciones para la solicitud de perfiles de expresión genómica en cáncer de mama infiltrante (13). Es conveniente para el país hacer seguimiento de la adherencia a las guías de tratamiento como sistema de evaluación de la calidad de los tratamientos y una fuente importante para ello podrían ser los registros administrativos.

En la tabla 1 se presentan algunas de los Indicadores calidad de la Sociedad Europea de especialistas en cáncer de mama (EUSOMA).

Tabla 1. Indicadores calidad de la Sociedad Europea de especialistas en cáncer de mama (EUSOMA)

Indicador	Nivel de recomendación
Pacientes remitidos a consejería genética	Nivel IV, Recomendado, mínimo 10%, objetivo: NO
Proporción de pacientes discutidos en junta multidisciplinaria	Nivel III, Mandatorio, mínimo 90%, objetivo 99%
Pacientes con cáncer invasivo y una sola cirugía (sin reconstrucción)	Nivel II, Mandatorio, mínimo 80%, objetivo 90%
Pacientes con cáncer invasivo y una sola cirugía (sin reconstrucción)	Nivel II, Mandatorio, mínimo 80%, objetivo 90%
Paciente con T > 1 cm invasivo, G+ que reciben QT adyuvante	Nivel I, Mandatorio, mínimo 85%, objetivo 95%
Pacientes con Her2 +, T>1cm o G+ tratado con QT y trastuzumab adyuvante	Nivel I, Mandatorio, mínimo 85%, objetivo 95%
Pacientes con Her2+ tratado con QT neoadyuvante y trastuzumab	Nivel I, Mandatorio, mínimo 90%, objetivo 95%

Recomendaciones finales

Este artículo presentó un análisis y una descripción de los puntos más críticos que se realizaron frente la Ley 259 de 2019 Cámara - Proyecto de Ley “Por medio de la cual se establecen medidas para la prevención, diagnóstico, tratamiento oportuno, rehabilitación, y cuidados paliativos del cáncer de mama y se dictan otras disposiciones” como fueron lo relacionado con la incidencia de cáncer en menores de 50 años, la tamización con mamografía por debajo de los 50 años de edad, así como el acceso y la oportunidad al tratamiento integral en pacientes con diagnóstico de cáncer.

A la reunión académica realizada en el Instituto Nacional de Cancerología el 9 de diciembre de 2014 asistieron miembros de la Asociación Colombiana de Mastología, la Asociación Colombiana de Radiología, la Asociación Colombiana de Hemato y Oncología, la Asociación Colombiana de Radioterapia Oncológica, la Asociación de Exalumnos; y, aunque no fue una reunión de consenso, las asociaciones estuvieron de acuerdo en firmar unas recomendaciones sustentadas en el análisis realizado en el marco de la Guía de Atención Integral para cáncer de mama que fue publicado en 2014, el cual recogía la evidencia hasta ese momento (13). En ese sentido, se hizo énfasis en que el principal punto relacionado con el cáncer de mama en Colombia es el hecho que a pesar de haber introducido la mamografía de tamización a la población de mujeres entre 50 a 69 años, el país no ha podido registrar una reducción de la mortalidad. Este punto debería estar claro en el objeto del proyecto y se recalcó que la no reducción de la mortalidad en Colombia está relacionada con la baja cobertura de tamización en el grupo de población objeto, los problemas de calidad de la mamografía, así como el bajo acceso al diagnóstico y el tratamiento oportuno, y en ese sentido deberían enfocarse las estrategias definidas.

Al finalizar el foro, se recomendó no proponer la tamización a mujeres entre 40 a 49 años en Colombia sino mejorar la cobertura y la calidad de la tamización en mujeres mayores de 50 años e incluso ampliar la edad de finalización de tamización de los 69 años hasta los 75 años, teniendo en consideración la expectativa de vida actual de las mujeres. Sin duda, la elevada proporción de casos por fuera de la edad de tamizaje (51,7%) genera preocupación; sin embargo, resulta necesario analizar con detenimiento las razones por las cuales no se cubren dichas edades, las eventuales alternativas para su cobertura y el efecto potencial sobre el sistema de salud de su potencial inclusión, lo que requiere de la revisión de evidencia científica sobre la eficacia y efectividad de la tamización a esas edades, así como de los análisis económicos pertinentes, tal como se hizo para la construcción de la guía nacional previamente descrita y como se discute más adelante. De ninguna forma la toma de decisiones debería basarse en una mirada simplista y sin fundamentación científica en torno a la problemática, como puede ser la tendencia en las propuestas de organizaciones sin capacidad técnica, pero como no debería ocurrir en las propuestas provenientes de profesionales con elevado nivel

de formación y de organizaciones responsables del desarrollo científico de la comunidad médica.

Fue evidente durante el foro que se debe hacer claridad sobre la diferencia que hay entre la mamografía de tamización y la mamografía diagnóstica, por cuanto no hay duda de que toda mujer con síntomas mamarios o, sin importar la edad, debe tener acceso a todas las pruebas diagnósticas que requiera. Precisamente por la falta de claridad en estos conceptos los auditores y los aseguradores pueden incurrir en el error de no autorizar la mamografía diagnóstica en mujeres menores de 50 años con signos clínicos de enfermedad mamaria.

El proyecto de ley en el artículo de las definiciones no incluye la relacionada con el examen clínico como técnica de tamización: por ello se resaltó la utilidad e importancia que tiene el examen clínico de la mama (ECM) anual, incluso para las mujeres mayores de 50 años. Igualmente se recomendó, como lo dice la GAI de mama, promover el ECM anual a partir de los 40 años para toda mujer asintomática y para las sintomáticas sin importar la edad. A los médicos generales no se les autoriza con frecuencia solicitar exámenes a una mujer con signos mamográficos o clínicos de enfermedad mamaria (ecografía mamaria, proyecciones adicionales, biopsias, etc.), lo que resulta en retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento. Para mejorar las habilidades clínicas de los médicos generales y especialistas no oncólogos, el INC puso a disposición el curso virtual sobre detección temprana para cáncer de mama para que pueda ser impartido en todas las facultades de medicina y enfermería dentro de una cátedra de oncología, al igual que para los profesionales que trabajan en la red pública.

Un cuello de botella lo constituye la toma de la biopsia para mujeres que tienen indicación, por lo cual se hace necesario promover la toma de biopsia por personal entrenado. Asimismo, se hizo énfasis en promover el adecuado procesamiento de la anatomía por patólogos entrenados e igualmente la adecuada realización de inmunohistoquímica completa, pues estos dos aspectos son fundamentales a la hora de definir el tratamiento. También se recomendó mejorar los sistemas de referencia y el acceso a los especialistas de los casos sospechosos.

No hubo discusión frente a los retos que tienen los programas de tamización con mamografía respecto al control de calidad. Por ello y con base en los estudios presentados por el INC se recomendó iniciar un programa de control de calidad de mamografías liderado por el INC, la Asociación Colombiana de

Radiología y la Asociación Colombiana de Mastología. Dicho programa debe incluir: un programa de educación continua a radiólogos en interpretación y clasificación de los signos mamográficos, sistemas de autoevaluación y certificación, auditorías internas y externas, y la definición y monitoreo de indicadores de calidad. Igualmente, se recomienda que la tamización para cáncer de mama sea considerada como un servicio y no como un procedimiento, pues así ha quedado definido en la normatividad pasada y la reciente.

En relación al tratamiento del cáncer de mama se expuso la importancia de garantizar la multidisciplinariedad del tratamiento para que las conductas sean tomadas en consultas bidisciplinarias, establecer tiempos óptimos para la estadificación e inicio del primer tratamiento, remisiones a genética y otras especialidades según el caso, verificar y asegurar que el tratamiento sistémico y quirúrgico sea realizado por personal entrenado y por último establecer mecanismos de control que le garanticen a la paciente la continuidad de sus tratamientos.

Las profundas deliberaciones que se realizaron en el foro, antes y después del mismo no tienen otro objetivo que construir entre todos, la salud de todos. Por eso, el INC y las asociaciones científicas no solo aplauden la iniciativa de incidir en el control del cáncer de mama en Colombia, sino que ofrecen todos sus respaldos para fortalecerla pues esta, sin duda, es una prioridad para el país. Así fue definido en el Plan Nacional de Desarrollo 2018-2022 y se espera que sea la oportunidad para hacer visible la problemática que se constituye en una preocupación permanente, particularmente para las mujeres colombianas.

Bibliografía

1. Bray, F. Transitions in Human Development and the Global Cancer Burden. In: Stewart BW, Wild C (Editors). World Cancer Report WHO, International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC Press; 2014.
2. Stewart BW, Wild C, WHO, International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2014. Lyon: IARC Press; 2014.
3. Beau AB, Andersen PK, Vejborg I, Lynge E. Limitations in the Effect of Screening on Breast Cancer Mortality. *J Clin Oncol*. 2018;36(30):2988-94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0270>
4. IARC. Breast cancer Screening Group WHO, editor. Geneva: World Health Organization; 2016.
5. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1438-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600249>
6. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM, et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *JAMA*. 2018;319(2):154-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19130>
7. Colombia, Ministerio de S, Instituto Nacional de C, Pardo Ramos C, Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia, 2017.
8. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017;377(23):2228-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700732>
9. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(1):3-12. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3663-1>
10. Información de cáncer en Colombia [Internet]. Instituto Nacional de Cancerología. 2017. Disponible en: <http://infocancer.co/portal/home>.
11. Bray F, Piñeros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud pública de México*. 2016;58:104-17. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i2.7779>
12. Congreso Nacional de Chile. Ley No 19.966 del 03 de septiembre de 2004. Establece un Régimen de garantías explícitas en Salud.
13. Instituto Nacional de Cancerología Cancerología, Ministerio de Salud y Protección Social; Murillo R, Piñeros M, Wiesner C, Rivera D. Plan Decenal para el control del cáncer. Bogotá: INC; 2012.
14. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias; Instituto Nacional de Cancerología, Fedesalud. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social - Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud (COLCIENCIAS); 2013.
15. Congreso de la República. Proyecto de ley No 259 de 2019 Cámara Proyecto de Ley "Por medio de la cual se establecen medidas para la prevención, diagnóstico, tratamiento oportuno, rehabilitación, y cuidados paliativos del Cáncer de Mama y se dictan otras disposiciones".
16. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia en cáncer en Colombia 2007-2011. INC: Bogotá, 2015.
17. Instituto Nacional de Salud. Cáncer de mama y cuello uterino. Vigilancia epidemiológica Boletín Epidemiológico. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2018.
18. Piñeros M, Znaor A, Mery L, Bray F. A Global Cancer Surveillance Framework Within Noncommunicable Disease Surveillance: Making the Case for Population-Based Cancer Registries. *Epidemiologic Rev*. 2017;39(1):161-9. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx003>

19. Colombia, Federación Colombiana de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población atendida adulta en el SGSS en Colombia. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2018.
20. Bray F, International Agency for Research on C, International Association of Cancer R, World Health O. Planning and developing population-based cancer registration in low-and middle-income settings, 2014.
21. European Commission. European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): European guidelines on breast cancer screening and diagnosis. JOINT RESEARCH CENTRE. 16 Oct 2019 [internet] [consultado el 30 abril de 2020]. Disponible en: https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/EtDs/ECIBC_GLS_EtD_screening_70-74.pdf
22. European Commission ECIBC recommendation on breast cancer screening ages, Bibliography. 15 Oct 2019 [internet] [consultado el 30 abril de 2020]. Disponible en: https://healthcarequality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/Bibliographies/ECIBC_GLS_Bibliography_screening_ages.pdf
23. European Commission. European Commission Initiative on Breast Cancer (ECIBC): European guidelines on breast cancer screening and diagnosis, Evidence profile. JOINT RESEARCH CENTRE. 21 Oct 2019 [internet] [consultado el 30 abril de 2020]. Disponible en: https://healthcarequality.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Guidelines/EvidenceProfiles/ECIBC_GLS_EP_screening_70-74.pdf
24. Hendrick RE. Obligate Overdiagnosis Due to Mammographic Screening: A Direct Estimate for U.S. Women. *Radiology*. 2018;287(2):391-7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017171622>
25. Herrmann C, Vounatsou P, Thurlimann B, Probst-Hensch N, Rothermundt C, Ess S. Impact of mammography screening programmes on breast cancer mortality in Switzerland, a country with different regional screening policies. *BMJ open*. 2018;8(3):e017806. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017806>
26. Asociación Probienestar de la Familia C, Ojeda G, Gómez López C, Martínez Gómez CL. Encuesta nacional de demografía y salud 2015. Bogotá; 2017.
27. Profamilia. Salud sexual y reproductiva en Colombia: resultados encuesta nacional de demografía y salud 2005. Bogotá: Profamilia; 2005.
28. Ojeda G, Ordóñez G M, Ochoa LH, Asociación Probienestar de la familia c, Macro I. Colombia Encuesta nacional de demografía y salud, 2010. [Bogotá]; Calverton (Md.), US: Asociación Probienestar de la Familia Colombiana, Profamilia; ORC Macro International; 2011.
29. Martínez HA, Wiesner C, Arciniegas-Álvarez MA, Poveda-Suárez CA, Puerto-Jiménez DN, Ardila-Hernández IT, et al. La calidad de la mamografía en Colombia: análisis de un estudio piloto. *Anales de Radiología México*. 2013;3:164-74.
30. Martínez HA, Salazar-Hurtado EJ, Poveda-Suárez CA, Puerto-Jiménez DN, Ramírez-Campos F, Roldán-Sánchez OI. Impacto del programa de aseguramiento de la calidad de las mamografías en Colombia. *Anales de Radiología México* 2014;13(4).
31. Martínez HA, Salazar-Hurtado EJ, Puerto-Jiménez DN. Calidad de la imagen y dosis de radiación en mamografía en 10 ciudades de Colombia: resultados del control de calidad en 60 equipos mamográficos. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(1). <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.02.035>
32. Puerto DN, Martínez HA, Montoya LM, Rueda Y, César Poveda CA, Weisner C. Análisis de concordancia en la interpretación de imágenes mamográficas entre médicos radiólogos de Bogotá, D. C. *Revista Medicina*. 2018;40(2).
33. Geertse TD, Holland R, Timmers JM, Paap E, Pijnappel RM, Broeders MJ, et al. Value of audits in breast cancer screening quality assurance programmes. *European radiology*. 2015;25(11):3338-47. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3744-x>
34. Roland H, Henny R, Jan H. The Dutch Population-Based Mammography Screening: 30-Year Experience. *Breast Care*. 2007;2:12-8. <https://doi.org/10.1159/000099249>
35. Allemanni C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
36. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients with Breast Cancer. *JAMA*. 2016;2(3):322-9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3856>
37. Loibl S, Skacel T, Nekljudova V, Luck HJ, Schwenkglenks M, Brodowicz T, et al. Evaluating the impact of Relative Total Dose Intensity (RTDI) on patients' short and long-term outcome in taxane- and anthracycline-based chemotherapy of metastatic breast cancer- a pooled analysis. *BMC cancer*. 2011;11:131. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-131>
38. Biganzoli L, Marotti L, Hart CD, Cataliotti L, Cutuli B, Kuhn T, et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2017;86:59-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.017>
39. Piñeros M, Sánchez R, Cendales R, Perry F, Ocampo R, Armando O. Características sociodemográficas, clínicas y de la atención de mujeres con cáncer de mama en Bogotá. *Rev Colomb Cancerol*. 2008;12(4):181-90G

ARTÍCULO ORIGINAL

Adaptación transcultural del componente de síntomas gastrointestinales de la escala CTCAE versión 4.02

Transcultural adaptation of the component of gastrointestinal symptoms of the CTCAE scale version 4.02

Ricardo Alfonso Merchán-Chaverra^a , María Carolina Castro-Muñoz^a, Magda Rocío Gamba-Rincón^a , Martha Patricia Rojas-Hurtado^b , Cielo Almenares-Campo^c, Ricardo Sánchez-Pedraza^{a,d} 

Fecha de sometimiento: 18/06/2019, fecha de aceptación: 21/04/2020

Disponible en internet: 29/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.51>

Abstract

Objective: To carry out the translation and transcultural adaptation of the gastrointestinal symptoms component (GIS) of the CTCAE, scale version 4.02, in outpatient patients treated with chemotherapy at the National Cancer Institute, Bogotá (Colombia).

Methods: It was performed a manual search of scales on electronic media, in English or Spanish languages, which will evaluate the presence and intensity of GIS in oncological patients. The selection of the items was made by an informal consensus of a technical committee, which verified the concordance between the main GIS described in the literature and those included in the scale, all of which could affect the nutritional status. For transcultural adaptation, there were followed the steps and recommendations of the ISPOR Handbook, as well as those of the EORTC quality of life group. The pilot test was conducted in 30 patients selected for convenience, who met the inclusion criteria.

Results: 52% were men; the average age was 54.2 years (+/-15.3 years). The most frequent cancers were: colorectal (28%), stomach (16%) and breast (12%). The 14 GIS included in the scale were experienced by all patients, so they were retained, and no other addition was required. The average time of application of the instrument was 5 minutes, and 90% of the participants considered it appropriate.

Conclusions: A 14-item instrument was generated to measure GIS in cancer patients who undergo outpatient chemotherapy, which is of fast application and uses a language that is easily understood by patients. Its clinimetrics properties remain to be defined.

Keywords: Drug Therapy; Neoplasms; Symptom Assessment; Digestive Signs and Symptoms; Ambulatory Care

Resumen

Objetivo: Realizar la traducción y adaptación transcultural del componente de síntomas gastrointestinales (SGI) de la escala CTCAE versión 4.02 en pacientes ambulatorios tratados con quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá.

Métodos: Se realizó una búsqueda manual en medios electrónicos de escalas en idioma inglés o español que evaluarán la presencia, frecuencia o intensidad de SGI en pacientes oncológicos. La selección de los ítems fue efectuada por consenso informal de un comité técnico, el cual verificó la concordancia entre los principales SGI descritos en la literatura y los incluidos en la escala, ya que estos podrían afectar el estado nutricional. Posteriormente, para la adaptación transcultural, se siguieron los pasos y recomendaciones del manual ISPOR y del grupo de calidad de vida EORTC. La prueba piloto se efectuó en 30 pacientes seleccionados por conveniencia, quienes cumplieron los criterios de inclusión.

^aFacultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

^bGrupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^cGrupo Área de Enfermería Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^dInstituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

Resultados: El 52% eran hombres; la edad promedio fue de 54,2 años (+/- 15,3 años). Los cánceres más frecuentes fueron: colorrectal (28%), estómago (16%) y mama (12%). Los 14 SGI incluidos en la escala fueron experimentados por todos los pacientes, por lo cual se conservaron, y no se requirió adicionar ningún otro. El tiempo promedio de aplicación del instrumento fue de 5 minutos y el 90% de los participantes lo consideró adecuado.

Conclusiones: Se generó un instrumento de 14 ítems para medir SGI en pacientes oncológicos ambulatorios sometidos a quimioterapia, el cual es de rápida aplicación y utiliza lenguaje de fácil comprensión para el paciente. Aunque todavía quedan por definir sus propiedades clinimétricas.

Palabras clave: Tratamiento farmacológico; Neoplasias; Evaluación de síntomas; Signos y síntomas digestivos; Atención ambulatoria

Introducción

Gracias al impacto que la quimioterapia ha tenido sobre la supervivencia de las personas con cáncer, este es uno de los tratamientos más utilizados para dicha enfermedad. El uso de la quimioterapia se puede dar en cualquier etapa del tratamiento, desde la neoadyuvancia hasta el soporte paliativo (1,2). Sin embargo, la acción de los agentes antineoplásicos utilizados en quimioterapia no está limitada a las células tumorales, sino que afecta también a las células normales (3). En consecuencia, se observan efectos tóxicos importantes sobre diversos órganos. Los agentes quimioterapéuticos más tóxicos son los citostáticos, que afectan no solo a las células neoplásicas sino también a las de la médula ósea, el tracto digestivo y el folículo piloso, entre otras (4,5).

Más del 90% de los medicamentos de quimioterapia disponibles causa complicaciones de tipo gastrointestinal, y de estos, aproximadamente el 30% pueden causar síntomas gastrointestinales graves (6). Entre los síntomas más comunes, relacionados con el uso de agentes quimioterapéuticos, están náusea y vómito (4), disgeusia, mucositis, queilitis, glositis, estomatitis, esofagitis, diarrea, estreñimiento e íleo paralítico (4,5,7,8). Los síntomas de la toxicidad gastrointestinal no suelen ser duraderos, aunque algunos tratamientos de quimioterapia combinada ejercen efectos gastrointestinales intensos y prolongados (4).

Si bien los nuevos tratamientos quimioterapéuticos que bloquean dianas moleculares específicas han demostrado ser beneficiosos en el tratamiento de diferentes tipos de tumores, también ejercen actividad sobre las células normales, dando lugar a efectos adversos con un amplio espectro, como los gastrointestinales, debido a que el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) se sobreexpresa con frecuencia en la mucosa gastrointestinal normal (9).

Desde hace varias décadas se reconoce que el estado nutricional de los pacientes con cáncer se ve afectado no solo por la enfermedad, sino también por los diferentes tipos de tratamiento, entre ellos la quimioterapia y sus efectos secundarios (10). Síntomas gastrointestinales como vómito, náusea, mucositis, queilosis, glositis, estomatitis, esofagitis y estreñimiento, que son causados por diferentes agentes quimioterapéuticos, pueden disminuir o inhibir el consumo de alimentos en el paciente; la diarrea, otro síntoma secundario común, puede aumentar las pérdidas de nutrientes (5,11). Al parecer, otro síntoma que impacta de manera relevante la ingesta de alimentos es la sensación de saciedad temprana (12-14). Todos estos síntomas llevan a alteración del estado nutricional, que en el paciente oncológico implica estancias hospitalarias más prolongadas, menor respuesta terapéutica, mayores complicaciones asociadas al tratamiento para el cáncer (4,14) y aumento de la morbilidad (15).

Actualmente, el método utilizado para ajustar la dosis de los medicamentos antineoplásicos está basado en el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés), que tiene en cuenta la altura y el peso de los pacientes, sin tomar en consideración las proporciones de masa grasa, masa libre de grasa y agua corporal total (9).

La evaluación de la toxicidad gastrointestinal posterior al tratamiento quimioterapéutico del paciente oncológico es esencial para instaurar medidas orientadas a evitar el deterioro del estado nutricional secundario a síntomas gastrointestinales y con ello favorecer la tolerancia y la adherencia al tratamiento para mejorar la calidad de vida del paciente (5). Dicha evaluación requiere del uso de instrumentos válidos y confiables, como una escala que permita determinar la presencia e intensidad de tales síntomas y que a la vez se constituya en una herramienta útil para los profesionales de la salud, para identificar de manera sencilla y objetiva la necesidad de intervención médica o nutricional.

En oncología no existe una escala diseñada exclusivamente para medir síntomas gastrointestinales. Son utilizados los cuestionarios EORTC QLQ-C30 (16) y FACIT-G (17), los cuales fueron desarrollados para evaluar calidad de vida en pacientes con cáncer y contienen pocos ítems relacionados con sintomatología gastrointestinal. Otras escalas como la ECOG y la escala de Karnofsky miden principalmente la capacidad funcional del paciente, mientras que la escala Rotterdam Symptom Checklist (RSCL, por sus siglas en inglés) es un cuestionario compuesto por 39 ítems, que dentro de los síntomas gastrointestinales solo evalúa náusea, vómito, boca seca, falta de apetito, acidez estomacal y estreñimiento (18). Finalmente, el Inventario de Síntomas MD Anderson (MDASI, por sus siglas en inglés) está compuesto por 19 ítems que se agrupan en dos escalas: afectación de los síntomas al estilo de vida (6 ítems) e intensidad de los síntomas (13 ítems), esta última únicamente para náusea, vómito y sequedad bucal (18,19). Por lo tanto, si se quiere aplicar un instrumento para evaluar de manera adecuada los efectos gastrointestinales secundarios a quimioterapia, se hace necesario generar una nueva escala a partir de la población objetivo o adoptar escalas disponibles en otros idiomas, lo cual exige efectuar su traducción y adaptación transcultural (20). Aunque es muy atractivo elaborar un instrumento nuevo, su construcción y validación consumen mucho tiempo y recurso humano. Es por ello que se recomienda, en la medida de lo posible, usar instrumentos ya existentes (21).

Actualmente, en Colombia no se dispone de instrumentos validados que permitan evaluar exclusivamente sintomatología gastrointestinal en pacientes oncológicos ambulatorios tratados con quimioterapia. El objetivo de este estudio fue realizar la traducción y adaptación transcultural del componente de síntomas gastrointestinales de la escala Terminología común para los eventos adversos en pacientes con cáncer (CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.02 en pacientes ambulatorios que recibieron tratamiento quimioterapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá. Los resultados de este estudio se enmarcan en un proyecto de investigación aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología, tal como consta en el acta N° 026 del 21 de septiembre de 2011.

Materiales y métodos

Selección de escalas disponibles

Se realizó una búsqueda manual en medios electrónicos de diferentes escalas en idioma inglés o español que evaluarán no solo la presencia de síntomas gastrointestinales en el paciente oncológico, sino también su frecuencia o intensidad. La mayoría de las escalas encontradas fueron diseñadas para la medición de calidad de vida en pacientes oncológicos y en general incluían pocos ítems relacionados con los síntomas de interés (EORTC QLQ-C30, ECOG, FACT-G, la escala de Karnofsky y el cuestionario RSCL) (16,18,19,22,23). En el proceso de búsqueda se encontró la escala desarrollada por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, conocida como CTCAE versión 4.02 (24), que se consideró la más completa pues contenía todos los ítems asociados al sistema gastrointestinal y a desórdenes metabólicos y nutricionales, por lo que esta evalúa tanto presencia como frecuencia o intensidad de los mismos.

Selección de los ítems

El objetivo de esta etapa fue identificar y seleccionar los ítems a incluir a partir de la escala CTCAE versión 4.02, la cual permite notificar la presencia y medir la frecuencia o gravedad de eventos adversos asociados al tratamiento antineoplásico.

La identificación y selección de los ítems se efectuó por medio de un consenso informal, realizado por un comité técnico conformado por seis profesionales con experiencia en el área clínica oncológica, siendo estos un médico epidemiólogo experto en validación de escalas, dos enfermeras especialistas en enfermería oncológica y tres nutricionistas dietistas. Los ítems fueron seleccionados teniendo en cuenta tres aspectos: a) la revisión de literatura sobre los principales síntomas gastrointestinales descritos en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia (4,5,8,11-13,25,26); b) la concordancia entre los síntomas gastrointestinales encontrados en la revisión de la literatura y los existentes dentro de la escala CTCAE versión 4.02 (24), y c) la posibilidad de los síntomas de repercutir sobre el estado nutricional de los pacientes. El proceso finalmente resultó en la selección de 14 de 118 ítems o síntomas gastrointestinales secundarios o asociados al tratamiento con quimioterapia citotóxica, que cumplieron simultáneamente con los tres cri-

terios de selección. Los síntomas seleccionados, en orden, fueron: náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, xerostomía, disfagia, mucositis, queilitis, disgeusia, saciedad precoz, distensión abdominal, flatulencia, anorexia y dolor abdominal.

Traducción de ítems seleccionados

El proceso de la adaptación transcultural se realizó siguiendo los pasos y recomendaciones del manual ISPOR (por sus siglas en inglés) y del grupo de calidad de vida EORTC (por sus siglas en inglés) (27,28). Como primer paso se contactó a los desarrolladores del instrumento, quienes informaron que este era de uso libre, por tanto, se dio curso al proceso de traducción y adaptación del mismo.

Traducción directa:

De los ítems o síntomas seleccionados del documento original CTCAE versión 4.02, se realizaron dos traducciones del inglés (idioma original de la escala) al español, de manera independiente por dos personas calificadas para este fin (un traductor certificado por el Ministerio de Educación Nacional de Colombia y un nativo de país de habla inglesa). Luego de este proceso, el comité técnico analizó la equivalencia de las dos traducciones y generó por consenso una versión del documento en idioma español.

Traducción inversa:

La versión del documento en español, generada en la etapa previa, se tradujo nuevamente al inglés (idioma original de la escala) de manera independiente por dos personas expertas en traducciones científicas (un traductor oficial vinculado con el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia y un experto en traducciones científicas). Estos traductores tenían desconocimiento de la estructura de la versión original.

Revisión de las versiones resultantes de la traducción inversa:

El comité técnico analizó ambas traducciones y procedió teniendo en cuenta dos criterios: 1. En caso de encontrar dos traducciones idénticas, no se efectuó ningún cambio. 2. En caso de identificar diferencias entre las dos traducciones, se eligió la traducción más ajustada a la versión original en inglés para asegurar la equivalencia semántica al contexto cultural colombiano. Como resultado de

este paso, se generó por consenso una nueva versión del componente de sintomatología gastrointestinal de la escala CTCAE versión 4.02, adaptada al contexto cultural colombiano y equivalente a la versión original. Para facilitar la aplicación del instrumento en cada uno de los ítems, se incorporaron preguntas orientadoras para facilitar la manera de explorar cada uno de los síntomas.

Todo el anterior proceso se ilustra en la figura 1.

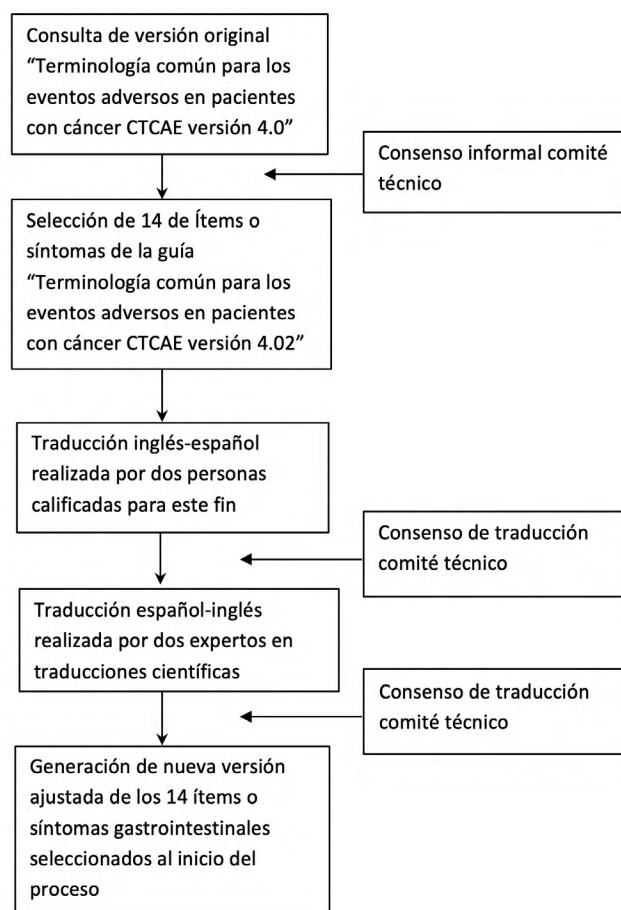


Figura 1. Proceso de selección y traducción de ítems.

Prueba piloto al instrumento

Selección de los participantes

En la fase preliminar o piloto de la adaptación transcultural del componente de síntomas gastrointestinales de la escala CTCAE Versión 4.02, se trabajó con una muestra de 25 pacientes que asistieron en forma ambulatoria al programa "Hospital Día" del Instituto

Nacional de Cancerología (Bogotá, Colombia) entre noviembre de 2012 y enero de 2013. Estos fueron seleccionados con criterio no probabilístico, de conveniencia, entre quienes presentaban las siguientes características: a) tener diagnóstico confirmado de cáncer, b) ser mayor de edad, c) estar en tratamiento quimioterapéutico o próximo a iniciar quimioterapia, d) haber aceptado participar voluntariamente en este componente del estudio.

Realización de la prueba piloto

Los objetivos de la prueba piloto fueron: a) verificar que los ítems seleccionados sí reflejaran los síntomas gastrointestinales experimentados por los pacientes, b) determinar la comprensión de los ítems y la necesidad de explicación por parte del entrevistador, c) establecer el tiempo promedio empleado para contestar el total de preguntas, d) determinar la dificultad para responder las preguntas, e) evaluar el eventual grado de confusión, molestia u ofensa que pudieran generar los ítems, f) recibir sugerencias del paciente sobre la utilización de palabras más fácilmente comprensibles o el refraseo de ítems que facilitara la comprensión. Para documentar cada uno de los anteriores puntos se diseñó un formato que, para cada uno de los ítems, consideraba las respuestas y comentarios aportados por el paciente.

La aplicación, tanto del instrumento de medición de síntomas gastrointestinales como del formato de comprensión, fue efectuada por un profesional en salud nutricionista-dietista. El desarrollo de la prueba piloto se efectuó en cuatro momentos diferentes, así: 1) La primera prueba de aplicación de ambos componentes se realizó en 10 pacientes y generó la primera serie de modificaciones técnicas. 2) La segunda aplicación consistió en aplicar los formatos modificados a 10 pacientes diferentes (todos ellos para primera quimioterapia) y derivó en una segunda serie de ajustes técnicos. 3) La tercera aplicación se efectuó en 5 pacientes diferentes, en quienes se utilizaron los formatos doblemente modificados, la cual evidenció problemas de comprensión en dos síntomas. 4) La cuarta aplicación, efectuada en 5 pacientes (4 diferentes y 1 repetido), verificó y ajustó los problemas de comprensión evidenciados en la fase previa. Como resultado final de los cuatro pasos realizados se logró obtener la escala definitiva.

Resultados

Traducción de los ítems

Al realizar la traducción de los ítems solo se encontró una discordancia en el síntoma swelling, para el cual se propusieron los términos “hinchazón” o “saciedad precoz”. Posterior a la aplicación de la prueba piloto, el comité técnico estableció para este síntoma la denominación “sentirse lleno rápidamente”, como se muestra en el Anexo 1.

En la traducción inversa del español colombiano al inglés no se encontraron discordancias que hicieran necesaria la revisión de la traducción del cuestionario.

Caracterización de los pacientes

Trece (52%) de los pacientes eran del sexo masculino; con media de edad de 54,2 años (desviación estándar $\pm 15,3$ años). Los cánceres más frecuentes entre los pacientes fueron: colorrectal (28%), estómago (16%), mama (12%), linfomas y cérvix (8% cada uno). El nivel de escolaridad mayormente observado fue el de educación básica primaria (68%); el 88% de los pacientes tenían tratamiento exclusivo con quimioterapia (tabla 1).

Prueba piloto

Todos los síntomas gastrointestinales de la escala fueron experimentados en menor o mayor medida por todos los pacientes, es decir, ningún síntoma de la escala estuvo fuera del objeto de evaluación; así mismo, los pacientes no manifestaron algún otro síntoma gastrointestinal particular que ameritara su evaluación o inclusión en la escala. Adicionalmente, se reportaron los siguientes datos de importancia:

- Para el 100% de los pacientes fueron comprensibles los términos referentes a los síntomas: náusea, vómito, estreñimiento, diarrea, anorexia y dolor abdominal.
- Todos los encuestados necesitaron explicación por parte del entrevistador, debido al desconocimiento del significado de los términos referentes a los síntomas: xerostomía, disfagia, mucositis, queilitis y saciedad precoz. Debido a lo anterior, luego de la prueba piloto estos términos se reemplazaron por las palabras: boca seca;

dificultad para pasar; inflamación, placas o llagas al interior de la boca; inflamación o grietas en los extremos de los labios; sentirse lleno rápidamente.

- Dado que cada pregunta formulada para evaluar cada síntoma gastrointestinal indagaba por la presencia y por la frecuencia o intensidad de este, debido a que hubo confusión en algunos participantes respecto a la palabra “intensidad”, como resultado de la prueba piloto se decidió eliminar esta palabra de la escala definitiva y centrar la pregunta en la presentación o en la frecuencia del mismo.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

	n	porcentaje
Género		
Masculino	13	52
Femenino	12	48
Edad	Media = 54,2 años (DE = 15,3 años)	
Nivel de escolaridad		
Ninguno	1	4
Primaria	17	68
Secundaria	6	24
Universitario	1	4
Localización del tumor		
Colorrectal	7	28
Estómago	4	16
Mama	3	12
Linfoma	2	8
Cérvix	2	8
Testículo	1	4
Óseo	1	4
Senos paranasales	1	4
Ovario	1	4
Próstata	1	4
Esófago	1	4
Sarcoma	1	4
Tipo de tratamiento		
Quimioterapia	22	88
Quimioterapia más radioterapia	3	12

- El 28% de los pacientes evaluados presentaban patología oncológica colorrectal y habían recibido quimioterapia como esquema adyuvante posterior a la realización de una colostomía. Derivado de lo anterior, como resultado de la prueba piloto se consideró pertinente adicionar en la escala definitiva, en la medición del síntoma de “diarrea”, el número de veces que la bolsa colectora se llenaba.
- Se determinó que el tiempo promedio de aplicación del instrumento fue 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.

Cabe aclarar que, tanto en la escala original como en la formulación inicial de la versión adaptada de la escala, seis de los síntomas gastrointestinales (vómito, diarrea, estreñimiento, disfagia, mucositis oral y anorexia) incluían la categoría de respuesta “muerte”. Sin embargo, producto de la primera prueba de aplicación, el comité técnico acordó que la medición de los síntomas sería tipo Likert, con puntuación de cero hasta tres según la presencia o severidad del mismo, excluyendo a la categoría “muerte” debido a que las preguntas fueron reformuladas para ser aplicadas en primera persona a cada paciente. Las modificaciones realizadas a la escala luego de cada momento de aplicación durante la prueba piloto fueron las siguientes:

- Momento 1. Se ajustaron las definiciones de los síntomas para hacerlos más comprensibles. Para la pregunta ¿Cuál es la intensidad de las náuseas? se retiraron de las opciones de respuesta las palabras “desnutrición o deshidratación”. Para la pregunta ¿Cuál es la intensidad del vómito? se modificó en las opciones de respuesta la frase “separado por 5 minutos” por “separado por al menos 5 minutos”. Adicionalmente, en seis de los síntomas se retiró la opción de respuesta “Muerte”, dada la aplicación presencial del instrumento (lo cual se explicó antes). Para la pregunta “¿Ha presentado sequedad en la boca (xerostomía) en los últimos 7 días?” se retiraron de las opciones de respuesta los términos tendientes a cuantificar la cantidad de saliva en ml/min y se cambió la frase “saliva seca” por “boca seca”. En la pregunta “¿Cuál es la intensidad de la mucositis oral?” se ajustó la opción de respuesta dejando “Presenta dolor” en lugar de “Presencia de dolor”. En la pregunta

relacionada con saciedad precoz, se modificaron la formulación del ítem y su estructura de medición (Anexo 1).

- Momento 2. Los términos técnicos (xerostomía, disfagia, mucositis, queilitis, disgeusia y saciedad precoz) fueron reemplazados por su respectiva definición para facilitar su comprensión. Adicionalmente, el sistema utilizado para calificar la intensidad fue presentado de una manera más concreta (Anexo 1).
- Momento 3. Se detectaron dos síntomas (estreñimiento y dolor abdominal) que fueron considerados como confusos por algunos pacientes. Por tal razón, estos síntomas fueron seleccionados para ser nuevamente evaluados en una fase posterior.
- Momento 4. En este momento los participantes validaron la comprensión de los síntomas escogidos en el paso anterior y se generó la versión final del instrumento (Anexo 1).

Discusión

Existe la necesidad de disponer de escalas o cuestionarios de práctica clínica adaptados a nuestra cultura para evaluar diversos aspectos de salud en pacientes con cáncer. Hasta donde tenemos conocimiento, en nuestro país, en el área de nutrición en pacientes oncológicos, no existen instrumentos adaptados transculturalmente y validados para medir síntomas gastrointestinales asociados a tratamiento quimioterapéutico. En 2017 se publicó la Guía de práctica clínica para la atención y el soporte nutricional del paciente oncológico adulto hospitalizado, pero esta no contempla la medición de síntomas gastrointestinales (29).

Este estudio sería el primero que se realiza en el país para disponer de un instrumento que permita medir de manera válida y confiable los síntomas gastrointestinales secundarios al tratamiento quimioterapéutico en pacientes ambulatorios.

En el diseño o adaptación de un instrumento de valoración en el ámbito clínico, el proceso de selección de ítems o síntomas es el primer paso, y es el más importante; luego, por medio de este, se efectúan las pruebas preliminares en sujetos con características muy similares a las de la población en la que se quiere aplicar el instrumento.

Después de realizar la adaptación transcultural del componente de síntomas gastrointestinales de la escala CTCAE versión 4.02 en pacientes ambulatorios tratados con quimioterapia, se considera que esta herramienta posee un gran potencial de uso en el ámbito clínico y de investigación, dado que los avances alcanzados respecto al tratamiento del cáncer indican la disminución de las tasas de mortalidad de los pacientes oncológicos y el incremento de los periodos libres de enfermedad o de recaída tumoral (30), sin que se logre evitar que los pacientes padezcan los efectos tóxicos y las secuelas asociadas con los tratamientos antineoplásicos suministrados.

Mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedad oncológica es una prioridad de los cuidados integrales, que puede alcanzarse a través de evaluaciones sistemáticas y frecuentes, que permitan detectar oportunamente las necesidades y problemas del paciente. Tales evaluaciones deberán estar soportadas en la adecuada comunicación y monitorización de los cambios en la sintomatología gastrointestinal con potencial para repercutir en el estado nutricional y en las respuestas a los tratamientos contra el cáncer (31).

Además, durante el proceso de adaptación de esta escala, la participación de pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con quimioterapia y de profesionales de la salud expertos en el tema fue un insumo valioso para asegurar la inclusión de los síntomas gastrointestinales más relevantes dentro de la escala que se estaba adaptando (4,5,8,11-13,15,25,26).

Durante el proceso, los pacientes pudieron comprender el significado de cada síntoma, dar cuenta de sus experiencias y de la frecuencia o intensidad de los mismos. Se cumplió entonces el objetivo planteado al ejecutar la prueba piloto, el de evaluar la pertinencia de la traducción y adaptación transcultural de una escala que pretende indagar de forma completa y sencilla sobre la sintomatología gastrointestinal que experimentan los pacientes oncológicos ambulatorios tratados con quimioterapia, empleando un lenguaje fácil de entender y adaptado a nuestro medio. Esto último se refuerza por el hecho de que más del 70% de los pacientes tenían niveles educativos bajos (básica primaria o ninguna).

El propósito de la prueba piloto de la escala de evaluación de síntomas gastrointestinales no solo consistió en establecer y cuantificar su presentación, sino también

en promover una comunicación adecuada entre el paciente y el profesional de la salud, requerida para orientar un manejo médico y nutricional más acertado en este tipo de pacientes (32).

El hecho de haber trabajado con una muestra conformada principalmente por pacientes con bajo nivel educativo, lleva a pensar que en esta podrían coexistir variables socioculturales con una distribución diferente a la que presentarían en la población en la que se pretende aplicar la escala en un futuro, lo cual puede ser una limitación de este estudio.

Aunque este estudio se basó en la versión 4.02 de la escala CTCAE, la versión actualmente disponible (V 5.0) cuenta con los mismos ítems incluidos en la presente adaptación transcultural y solo cambian las categorías relacionadas con el manejo de un síntoma específico (vómito) (33).

Como se mencionó, no tenemos información de que en el país se hayan desarrollado o validado instrumentos para medir síntomas gastrointestinales secundarios al tratamiento quimioterapéutico en pacientes ambulatorios. En el contexto colombiano existen varios reportes de adaptaciones transculturales de instrumentos utilizados para medir diferentes dimensiones en pacientes con cáncer (34-40). En dichos estudios es un común denominador que, en el primer paso del proceso de adaptación transcultural (paso de traducciones), las discrepancias entre las traducciones, tanto directas como inversas, son escasas. Esto contrasta con la fase de estudio piloto, en la cual se suelen plantear ajustes especialmente relacionados con los términos técnicos asociados con síntomas (35,37). Comparado con lo publicado en otras adaptaciones transculturales en pacientes con cáncer en Colombia, resulta llamativo que en los estudios que no incorporan la exploración de síntomas clínicos (39), en la fase de estudio piloto los pacientes no refieren mayores dificultades en la comprensión de la escala; este hallazgo debe tenerse en cuenta al momento de diseñar instrumentos que incorporen características clínicas que, aunque en el ámbito del personal de salud se manejan utilizando términos técnicos aparentemente de fácil comprensión, al ser aplicados a los pacientes deben someterse a un proceso de ajuste para que estos los puedan comprender fácilmente.

El siguiente paso, correspondiente a la validación de la escala de evaluación y seguimiento de sintomatología gastrointestinal, requiere un proceso más complejo en cuanto al tamaño de la muestra

y los procedimientos de análisis estadístico para determinar sus propiedades de medición.

Fuentes de financiación

Este trabajo ha sido desarrollado con apoyo financiero del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

Responsabilidades éticas

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación los pacientes incluidos aceptaron participar de manera voluntaria.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes.

Bibliografía

1. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6611>
2. Ravi R, Haider G, Ahmed K, Sami A, Zahoor S, Lata R. Amenorrhea after chemotherapy in breast cancer patient. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2020;32(1):73-7.
3. American Cancer Society. Principios de la quimioterapia: Un análisis exhaustivo de las técnicas y su papel en el tratamiento del cáncer. Am Cancer Soc [Internet]. 2013;30. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002996-pdf.pdf>
4. García-Luna PP, Parejo-Campos J, Pereira-Cunill JL. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. *Nutr Hosp.* 2006;21(Supl.3):10-7.
5. Krause MV, Mahan LK, Escott-Stump S. Nutrición y dietoterapia de Krause [Internet]. McGraw-Hill Interamericana; 2005. Disponible en: <https://books.google.com.mx/books?id=5QOQAQAACAAJ>
6. Xue H, Sawyer MB, Wischmeyer PE, Baracos VE. Nutrition modulation of gastrointestinal toxicity related to cancer chemotherapy: from preclinical findings to clinical strategy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(1):74-90. <https://doi.org/10.1177/0148607110377338>
7. Lancheros L, Gamba M, González H, Sánchez R. Caracterización de la evolución del estado nutricional de pacientes con cáncer de mama en tratamiento quimioterapéutico. *Rev Colomb Cancerol.* 2004;8(2):11-22.

8. Zorlini R, Akemi Abe Cairo A, Salete Costa Gurgel M. Nutritional status of patients with gynecologic and breast cancer. *Nutr Hosp*. 2008;23(6):577-83.
9. Boussios S, Pentheroudakis G, Katsanos K, Pavlidis N. Systemic treatment-induced gastrointestinal toxicity: incidence, clinical presentation and management. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2012;25(2):106-18.
10. Donaldson SS, Lenon RA. Alterations of nutritional status: impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer*. 1979;43(5 suppl):2036-52.
11. Gaviria AM, Vinaccia S, Riveros MF, Quiceno JM. Calidad de vida relacionada con la salud, afrontamiento del estrés y emociones negativas en pacientes con cáncer en tratamiento quimioterapéutico. *Psicol desde el Caribe*. 2007;20:50-75.
12. Grosvenor M, Bulcavage L, Chlebowski RT. Symptoms potentially influencing weight loss in a cancer population. Correlations with primary site, nutritional status, and chemotherapy administration. *Cancer*. 1989;63(2):330-4. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890115\)63:2<330::AID-CNCR2820630221>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890115)63:2<330::AID-CNCR2820630221>3.0.CO;2-U)
13. Novoa-Gómez MM, Cruz-Walteros CA, Rojas-Serrano L, Wilde Winz K. Efectos secundarios del tratamiento de cáncer de próstata localizado, en calidad de vida y ajuste marital. *Univ Psychol*. 2003;2(2):169-86.
14. Hernández AG. Tratado de nutrición: Nutrición humana en el estado de salud. 1a ed. Sevilla: Editorial Acción Médica; 2010.
15. Tartari RF, Busnello FM, Nunes CHA. Nutritional Profile of Patients Submitted to Chemotherapy in a Tertiary Outpatient Clinic. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 2010;56(1):43-50. Available from: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_56/v01/pdf/07_artigo_perfil_nutricional_paciente_oncologico.pdf
16. Johnson C, Aaronson N, Blazeby JM, Bottomley A, Fayes P, Koller M, et al. EORTC QUALITY OF LIFE GROUP Guidelines for Developing Questionnaire Modules. 2011 [cited 2017 May 2]; Available from: http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/archives/guidelines_for_developing_questionnaire-final.pdf
17. 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>
18. Agra Y, Badía X. Evaluación de las propiedades psicométricas de la versión española del Rotterdam Symptom Checklist para medir calidad de vida en personas con cáncer (*). *Rev Esp Salud Publica*. 1999;73(1):35-44. <https://doi.org/10.1590/S1135-57271999000100005>
19. de Haes JC, van Knippenberg FC, Neijt JP. Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist. *Br J Cancer*. 1990;62(6):1034-8. <https://doi.org/10.1038/bjc.1990.434>
20. Sánchez R, Echeverry J. Validación de escalas de medición en salud. *Rev salud pública*. 2004;6(3):302-18. <https://doi.org/10.1590/S0124-00642004000300006>
21. Velarde-Jurado E, Avila-Figueroa C. Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. *Salud pública Méx*. 2002;44(5):448-63. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342002000500010>
22. Sánchez R, Ballesteros M, Ortiz N. Análisis de la validez de contenido de la escala FACT-G mediante técnicas de escalamiento multidimensional. *Rev Colomb Cancerol*. 2010;14(4):225-33. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(10\)70085-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(10)70085-8)
23. Sánchez R, Venegas M, Otero J, Sánchez O. Adaptación transcultural de dos escalas para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer en Colombia: EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR23; Transcultural. *Rev Colomb Cancerol*. 2009;13(4):205-12. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(09\)70119-2](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(09)70119-2)
24. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.02 (CTCAE) [internet]. 2009 [cited 2017 Apr 14]. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/Archive/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_8.5x11.pdf
25. Dias V, Coelho S, Ferreira F. O grau de interferência dos sintomas gastrintestinais no estado nutricional do paciente com câncer em tratamento quimioterápico. *Rev Bras Nutr Clin*. 2006;21:211-8.
26. Flores LT, Bennett AV, Law EB, Hajj C, Griffith MP, Goodman KA. Patient-Reported Outcomes vs. Clinician Symptom Reporting During Chemoradiation for Rectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012;5(4):119-24. https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.4_suppl.646
27. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for Patient-Reported Outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
28. Kuli D, Bottomley A, Velikova G, Greimel E, Koller M. EORTC Quality of Life Group Translation Procedure 2017. Fourth Edition. *Eur Organ Res Treat Cancer*. 2017.
29. Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica para la atención y el soporte nutricional del paciente oncológico adulto hospitalizado. Guía para profesionales de la salud. [internet]. 2017. 31 p. Disponible en: https://intranet.cancer.gov.co/Guias_y_Protocolos/GUIAS/Atencion_soporte_nutricional/GUIA_atencion_soporte_nutricional_Pacientes.pdf
30. Crawford S. Anti-inflammatory/antioxidant use in long-term maintenance cancer therapy: a new therapeutic approach to disease progression and recurrence. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(2):52-68. <https://doi.org/10.1177/1758834014521111>
31. Castañeda de la Lanza C, O'Shea C. GJ, Narváez Tamayo MA, Lozano Herrera J, Castañeda Peña G, Castañeda de la Lanza JJ. Calidad de vida y control de síntomas en el paciente oncológico. *Gac Mex Oncol* [internet]. 2015;14(3):150-6. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665920115000449> <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2015.07.007>

32. Brown V, Sitzia J, Richardson A, Hughes J, Hannon H, Oakley C. The development of the Chemotherapy Symptom Assessment Scale (C-SAS): a scale for the routine clinical assessment of the symptom experiences of patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Int J Nurs Stud*. 2001;38(5):497-510. [https://doi.org/10.1016/S0020-7489\(00\)00106-1](https://doi.org/10.1016/S0020-7489(00)00106-1)
33. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) [Internet]. Principles and Practice of Clinical Trial Medicine. 2008. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123736956000223>
34. Fontibón L, Ardila S, Sánchez R. Adaptación transcultural del cuestionario PedsQL Cancer Module version 3.0 para su uso en Colombia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2017;46(3):161-7. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.07.003>
35. Ibáñez C, Sierra F, Sánchez R. Adaptación transcultural del cuestionario EORTC QLQ-OES18 para medir calidad de vida en pacientes con cáncer de esófago en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2013;17(2):69-76.
36. Molina B, Rodríguez L, Valdelamar A, Sánchez R. Traducción y adaptación transcultural de la escala FACIT-Pal para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(1):18-25. <https://doi.org/10.35509/01239015.13>
37. Muñoz S, Sánchez R, Del Toro L. Adaptación transcultural al español de la escala Distress Management del NCCN versión 2.2018 para su utilización en pacientes oncológicos en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2019;23(4):144-51. <https://doi.org/10.35509/01239015.12>
38. Sánchez R, Zárate C. Adaptación transcultural de la escala Caregivers Quality Of Life Index-Cancer para cuidadores en Colombia. *RevCES Psico*. 2018;11(1):134-43. <https://doi.org/10.21615/cesp.11.1.10>
39. Sierra F, Sánchez R, Ibáñez C. Adaptación transcultural de la escala Daily Spiritual Experience Scale para su uso en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2013;17(4):149-57. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(13\)70162-8](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(13)70162-8)
40. Valdelamar J, Sánchez R. Traducción y adaptación transcultural de la escala Life Orientation Test-Revised (LOT-R) para medir optimismo disposicional en cuidadores de pacientes con cáncer en Colombia. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2017;35(2):216-24. <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v35n2a06>

Anexo 1. Escala de síntomas gastrointestinales

1. ¿Ha tenido náuseas en los últimos siete días?	0) No 1) Ha tenido náuseas, pero sigue comiendo igual. 2) Ha tenido náuseas, y ha comido menos. 3) No ha podido comer nada o casi nada, o ha necesitado asistencia médica.
2. ¿Ha tenido vómito en los últimos siete días?	0) No 1) De una a dos veces al día. 2) De tres a cinco veces al día. 3) Seis o más veces al día, o ha necesitado asistencia médica.
3. ¿Ha presentado estreñimiento en los últimos siete días?	0) No 1) Estreñimiento leve que no le produce mayores molestias. 2) Debido al estreñimiento ha cambiado su alimentación (por ej. aumenta el consumo de líquidos o come más frutas y verduras); o ha usado productos o medicamentos para poder hacer del cuerpo. 3) Ha presentado un estreñimiento tan grave que incluso podría necesitar asistencia médica.
4. ¿Ha tenido diarrea en los últimos siete días?	0) No 1) Hasta 4 veces / Se llena la bolsa de colostomía hasta 4 veces con respecto a lo normal. 2) De 5 a 6 veces / Se llena la bolsa de colostomía de 5 a 6 veces con respecto a lo normal. 3) 7 o más veces, no alcanza a ir al baño o no lo puede controlar, o ha necesitado asistencia médica / Se llena la bolsa de la colostomía 7 o más veces con respecto a lo normal, o ha necesitado asistencia médica.
5. ¿Ha presentado sequedad en la boca en los últimos siete días?	0) No 1) Tiene la boca seca o la saliva espesa, pero sigue comiendo igual. 2) Continúa con resequead en la boca y por esta razón ha cambiado su alimentación (por ej. toma abundantes líquidos o consume alimentos muy blandos o en puré). 3) Debido a la sequedad en la boca no ha podido comer adecuadamente o ha necesitado atención médica.

6. ¿Ha presentado dificultad para pasar los alimentos en los últimos siete días?	0) No 1) Presenta molestias al pasar los alimentos, pero sigue comiendo igual. 2) Presenta molestias al pasar alimentos y por esta razón ha comido menos. 3) Debido a la dificultad para pasar alimentos no ha podido comer nada o ha necesitado atención médica.
7. ¿Ha tenido inflamación, placas y/o llagas al interior de la boca en los últimos siete días?	0) No 1) Presenta dolor, pero sigue comiendo igual. 2) Debido al dolor ha comido menos o ha cambiado la consistencia de los alimentos (por ej. consume líquidos, alimentos muy blandos o en puré). 3) Debido al dolor no ha podido comer o ha necesitado atención médica.
8. ¿Ha presentado inflamación o grietas en los extremos de los labios en los últimos siete días?	0) No 1) Tiene molestias, pero sigue comiendo igual. 2) Tiene molestias que han llevado a que coma menos o a cambiar la consistencia de los alimentos (por ej. consume alimentos muy blandos o en puré). 3) Debido a las molestias no ha podido comer o ha necesitado atención médica.
9. ¿Ha presentado disminución o cambios en el sabor de los alimentos en los últimos siete días?	0) No 1) La comida le sabe diferente, pero sigue comiendo igual. 2) La comida le sabe diferente o no le sabe a nada o tiene mal sabor y por esta razón ha comido menos o ha tenido que cambiar su alimentación. 3) Debido a las molestias no ha podido comer o ha necesitado atención médica.
10. ¿Ha sentido que al comer se siente lleno rápidamente en los últimos siete días?	0) No 1) Se come todo, aunque a veces tenga que hacer pausas o descansos para terminar la comida. 2) Por sentirse lleno rápidamente ha comido menos. 3) Por sentirse lleno rápidamente no ha podido comer nada o casi nada, o ha necesitado asistencia médica.
11. ¿Ha sentido el estómago inflamado o hinchado en los últimos siete días?	0) No 1) Tiene molestias, pero sigue comiendo igual. 2) Tiene molestias, y por esta razón ha comido menos. 3) Debido a las molestias no ha podido comer nada o casi nada o ha necesitado atención médica.
12. ¿Ha presentado gases abdominales en los últimos siete días?	0) No 1) 1 vez al día. 2) 2 a 3 veces al día. 3) 4 o más veces en el día o ha necesitado atención médica.
13. ¿Ha presentado dolor abdominal en los últimos siete días?	0) No 1) Ha presentado dolor abdominal que no le produce mayores molestias y sigue comiendo igual. 2) Debido al dolor abdominal ha comido menos. 3) Ha presentado dolor abdominal grave y por esta razón no ha comido nada o casi nada, o ha necesitado atención médica.
14. ¿Ha tenido disminución del apetito o ha perdido las ganas de comer en los últimos siete días?	0) No 1) Ha perdido las ganas de comer, pero sigue comiendo igual. 2) Ha perdido las ganas de comer y por esta razón ha comido menos. 3) Ha perdido las ganas de comer y por esta razón no ha comido nada o casi nada, o ha necesitado atención médica.

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de tejido mamario denso en una población de Bucaramanga, Colombia

Prevalence of breast dense in a population in Bucaramanga, Colombia

Alejandra Baquero-Serrano^a , Luis López-Martínez^a , Silvia Vera-Campos^b , Sergio Rosales-Rueda^c , Natalia Jaramillo-Botero^d , Miguel Ochoa-Vera^e

Fecha de sometimiento: 10/09/2019, fecha de aceptación: 10/09/2019

Disponible en internet: 29/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.94>

Abstract

Objective: To establish the prevalence of dense breast tissue in a group of women aged over 50 years, who were studied with mammography in the city of Bucaramanga (Colombia).

Methods: A retrospective descriptive study was conducted from January 2014 to August 2015; 10.110 mammograms of patients aged over 50 years were reviewed. Subsequently, a review of the literature in the main databases was made.

Results: From 10.110 mammograms that were performed, 4.448 were found to be positive for dense breast tissue. 39,69% had heterogeneously dense breast tissue, and 4,29% extremely dense breast tissue, for a total result of 43,9% patients with positive dense breast tissue.

Conclusion: Breast density is an independent risk factor for breast cancer, being of medium importance compared with other factors. As the breast density increases, the overlap of the radiopaque breast tissue that can hide and delay the diagnosis of an underlying cancer is generated. The high prevalence of dense breast tissue that we found in this population suggests the need of complementing screening with other imaging methods.

Keywords: Mammography; Breast; Diagnosis; Mass Screening.

Resumen

Objetivo: Establecer la prevalencia de mujeres mayores de 50 años con mamas densas estudiadas por mamografía en el área de Bucaramanga.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo durante el periodo comprendido entre enero de 2014 y agosto de 2015, en el que se revisaron 10.110 mamografías de pacientes mayores de 50 años. Posteriormente, se hizo una revisión de la literatura en las principales bases de datos.

Resultados: De las 10.110 mamografías realizadas, 4.448 fueron encontradas como positivas para mama densa. De estas, el 39,69% correspondió a tejido mamario heterogéneamente denso y el 4,29%, a tejido mamario extremadamente denso, para un total de 43,9% de los casos estudiados.

Conclusión: La densidad mamaria es un factor de riesgo independiente de cáncer de mama, considerado de mediana importancia frente a otros factores. A medida que incrementa la densidad mamaria, se genera la superposición del tejido mamario radio-opaco que puede ocultar y llegar a retardar el diagnóstico de un cáncer subyacente. Dada la alta prevalencia de tejido mamario denso encontrado en la población estudiada, se sugiere complementar el tamizaje con otros métodos de imágenes.

Palabras clave: Mamografía; Mama; Diagnóstico; Tamizaje masivo

^aDepartamento Radiología e Imágenes Diagnósticas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga - UNAB, Bucaramanga, Colombia

^bFacultad de Ciencias de la Salud, Universidad Industrial de Santander - UIS, Bucaramanga, Colombia

^cFacultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

^dDepartamento de Radiología e Imágenes Diagnósticas, Servicio de Radiología, Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Colombia

^eGrupo de Investigaciones Clínicas, FOSCAL, Bucaramanga, Colombia

Introducción

El tejido mamario está formado por componentes glandulares epiteliales, que los conductos lobulares ductales terminales, así como componentes estromales, incluido el tejido conjuntivo fibroso de soporte dentro del estroma inter e intralobular (1). En la actualidad, varios estudios han mostrado que el tejido denso se asocia con un riesgo elevado de cáncer de mama (2,3), aunque el nivel de riesgo es en gran parte desconocido porque muchos factores influyen en la densidad del tejido, como la edad y las hormonas, y tratamientos como quimioterapia y radiación (4).

La densidad mamaria es la proporción entre la grasa y el tejido fibroglandular de la mama (1). Los diferentes patrones de densidad del parénquima mamario fueron descritos por primera vez por Leborgne en 1953 y posteriormente, en 1976, clasificados por Wolfe como posibles factores de riesgo para cáncer de mama debido a su efecto de enmascaramiento en la detección de esta patología (5-7), así como factores de riesgo primarios por sí mismos.

El método más utilizado para clasificar los hallazgos mamográficos es el sistema Breast Imaging Reporting and Data System, el cual permite estandarizar la terminología y la sistemática del informe mamográfico clasificándola en cuatro patrones: 1) mayoritariamente grasa; 2) áreas dispersas de densidad fibroglandular; 3) heterogéneamente densas; y 4) extremadamente densas (2,8).

La realización de la mamografía como método de tamizaje ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de mama. Sin embargo, la sensibilidad global de este método, que va del 75 al 85%, puede llegar a disminuir hasta un 30-50% en mujeres con senos densos (9). Por lo tanto, se ha evaluado la realización de técnicas complementarias como la ecografía, la resonancia magnética y la tomosíntesis (10).

La legislación estatal estadounidense establece que el concepto de densidad mamaria sea incluido de forma explícita en los informes mamográficos que se dan a las pacientes con tejido mamario denso, dada la asociación de senos densos con mayor riesgo de cáncer de mama, las limitaciones de la mamografía en la detección de cáncer en mujeres con senos densos y la necesidad de posibles pruebas diagnósticas adicionales (11,12), siendo los radiólogos los principales responsables de comunicar esta información a los pacientes.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de mamas densas en mujeres mayores de 50 años en el área de Bucaramanga.

Materiales y métodos

Se efectuó un estudio descriptivo retrospectivo donde se tomaron las mamografías realizadas en la clínica Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL) en el periodo comprendido desde el primero de enero de 2014 hasta el 31 de agosto de 2015.

Se revisaron todos los informes mamográficos realizados a pacientes mayores de 50 años que asistieron a realización de mamografía como método de tamizaje y diagnóstico, con un total de 10.110 pacientes. Se analizaron los informes mamográficos que fueron realizados de una manera cualitativa, siguiendo la estadificación hecha por el American College of Radiology basada en el Breast imaging Reporting and Data System (BIRADS) y se incluyeron para el estudio las pacientes que se encontraban dentro de alguno de los siguientes patrones: mamas extremadamente densas y heterogéneamente densas (anteriormente clasificados como tejido glandular denso moderado o severo).

La institución encargada aportó los datos necesarios a través de sus historias clínicas electrónicas, previa evaluación y aprobación por parte del comité de ética institucional. Para la elaboración de la base de datos se realizó en software Microsoft Excel.

Esta investigación no realizó intervención alguna o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Adicionalmente, este estudio se apega a las normas éticas elaboradas en la Declaración de Helsinki modificada (Brasil, 2013) y el Informe de Belmont, teniendo en cuenta los principios bioéticos de beneficencia, justicia y respeto a los demás.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre el primero de enero de 2014 y el 31 de agosto de 2015 acudieron 10.110 pacientes mayores de 50 años a realizarse una mamografía a la Clínica FOSCAL de Bucaramanga. Para estos 10.110 pacientes se encontró que 4.448 de los informes radiológicos reportaban mamas con algún patrón de densidad, lo que corresponde a casi la mitad de la población de estudio (tabla 1).

De las mamografías analizadas se encontró que el patrón heterogéneamente denso fue significativamente mayor en comparación con el patrón mamario extremadamente denso (tabla 2) (figs. 1 y 2). Sin embargo, la distribución del patrón de densidad fue similar para los diferentes grupos de edad, siendo la edad de 50-60 años la de mayor porcentaje de mamas densas, con una disminución significativa del riesgo a mayor edad (figura 3).

Adicionalmente, al analizar la clasificación BIRADS de las 4.448 mamografías se encontró una mayor frecuencia del BIRADS 2, correspondiente a más del 50% de los casos (figura 4).

Tabla 1. Caracterización de la población.

Densidad	Casos	Porcentaje
Sin mamas densas	5.662	56,01%
Mamas densas	4.448	43,99%

Tabla 2. Número de casos según el patrón de densidad.

Patrón	Casos	Porcentaje
Heterogéneamente denso	4.015	39,69%
Extremadamente denso	433	4,29%
Total	4.448	43,99%

Discusión

El cáncer de mama surge de las células epiteliales; el número y el estado de proliferación de estas células pueden influir tanto en la densidad radiológica de la mama como en la probabilidad de desarrollar cáncer. A su vez, el colágeno y la matriz estromal son productos de células estromales que pueden facilitar la invasión tumoral (2).

En un estudio de metaanálisis realizado por Mc Cormak et al. (13), el riesgo relativo asociado con mamas densas fue de 2,92 para mamas heterogéneamente densas y de 4,64 para mamas extremadamente densas. El riesgo relativo de cáncer en mujeres con tejido mamario heterogéneamente denso comparado con el de la mujer promedio es de aproximadamente 1,2, y el riesgo relativo en mujeres con mamas extremadamente densas se eleva a 2,1 (14).

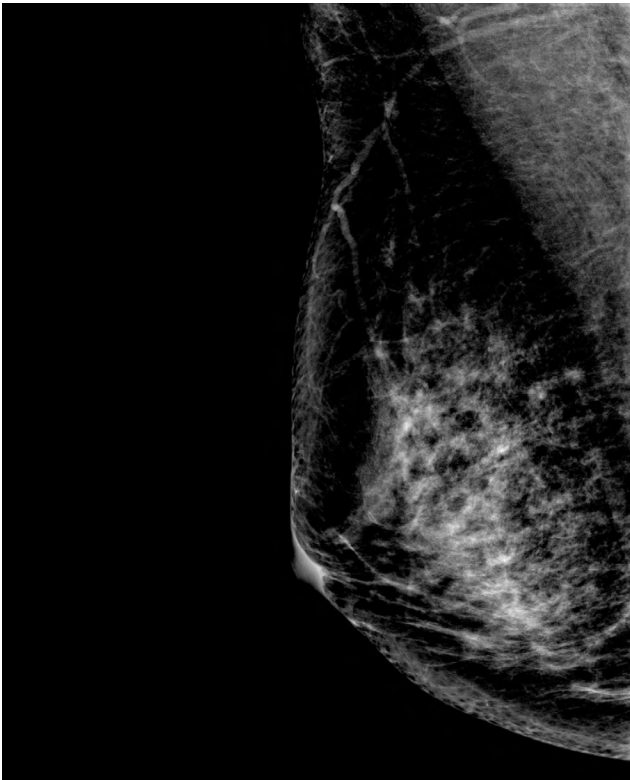


Figura 1. Mama heterogéneamente densa.

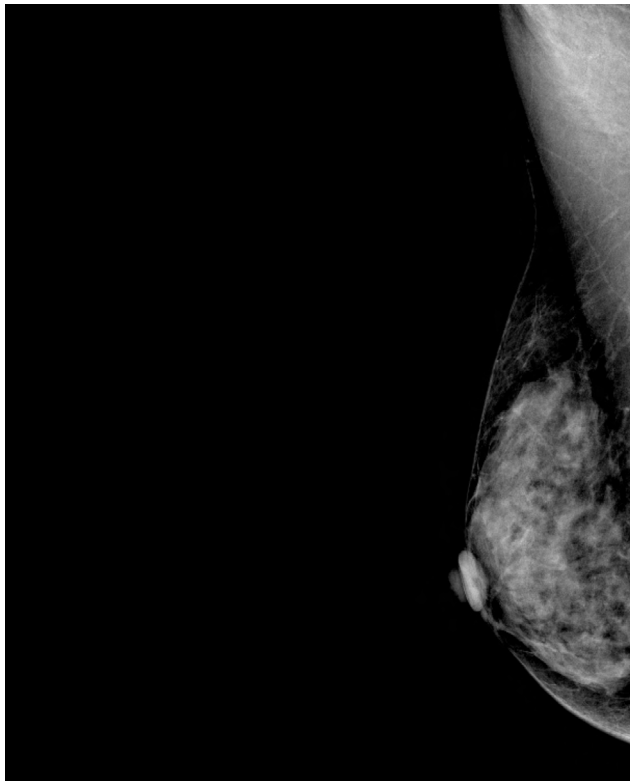


Figura 2. Mama extremadamente densa.

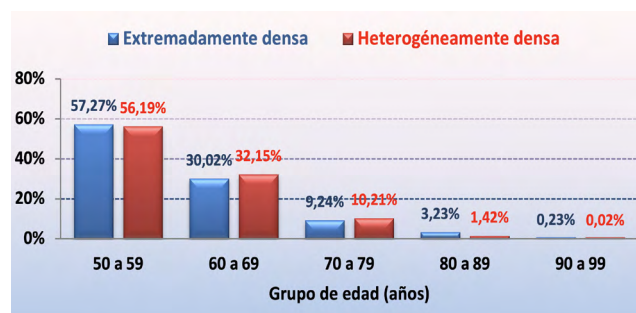


Figura 3 . Densidad de la mama por grupos de edad.

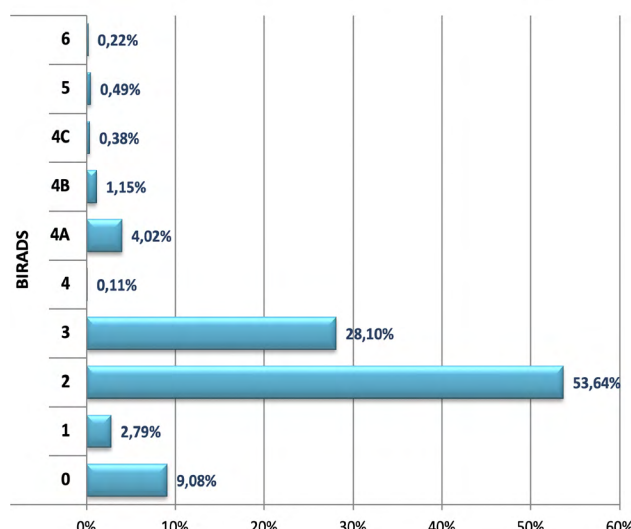


Figura 4. Porcentaje de mamas densas según BIRADS.

La densidad mamaria es un factor de riesgo independiente de cáncer de mama, considerado de mediana importancia frente a otros factores como la edad, el estado menopáusico, hormonal o el riesgo familiar (2); sin embargo, tiene una importancia estadística significativa ya que afecta a casi el 50% de la población (8).

A medida que incrementa la densidad mamaria se genera la superposición del tejido mamario radio-opaco que puede ocultar y llegar a retardar el diagnóstico de un cáncer subyacente. Según el Breast Cancer Surveillance Consortium, la sensibilidad de la mamografía disminuye del 85,7%-88,8% en pacientes con tejido fibrograsoso, al 62,2%-68,1% en pacientes con tejido extremadamente denso (15,16). Por esta razón, se ha planteado la necesidad de realizar pruebas complementarias como la tomosíntesis, la ultrasonografía y la resonancia magnética en mujeres con densidad mamaria extrema.

La mamografía es la técnica de elección en el tamizaje para cáncer de mama, ya que ha demostrado reducción de la mortalidad. Al momento no hay organizaciones médicas ni guías clínicas que recomienden el cribado complementario con ecografía de modo sistemático. La American Cancer Society recomienda el uso de la resonancia magnética como herramienta de cribado en mujeres con riesgo superior al 20-25% (17). No obstante, la aplicación de técnicas adicionales es controvertida, debido al aumento en la tasa de biopsias, lo cual se asocia con mayores costos (1), por lo que se propone la aplicación individual en función del riesgo general de la paciente.

A pesar de la reducida sensibilidad de la mamografía en mujeres con tejido mamario denso, no existe reemplazo para esta como herramienta de visualización. Se recomienda su uso en todas las mujeres en edad de tamizaje, independiente de la densidad mamaria y el riesgo de cáncer de mama (1). Investigaciones recientes han demostrado el aumento de la sensibilidad y especificidad de la mamografía al usarla junto con la tomosíntesis, tanto en el tamizaje como en el diagnóstico. Así mismo, se ha demostrado que esta mejora incrementa la precisión en las categorías de densidad mamaria (10,18,19).

En este estudio se encontró que la prevalencia de tejido mamario denso fue de 43,9%, resultado similar a los reportados en la literatura, con prevalencias que oscilan alrededor del 50% de la población en diferentes países (1,4,17,20), lo cual, dada la importancia y la información previamente mencionada, corresponde a una cifra considerablemente elevada y que debe ser tomada en cuenta al momento del estudio de cada paciente.

Se presentaron las siguientes limitantes:

- La clasificación usada para describir los hallazgos mamográficos (BIRADS), a pesar de ser la más utilizada y estudiada actualmente a nivel mundial, es de tipo cualitativo y depende de la experiencia de los radiólogos que la interpretan, lo que puede llevar a presentar variabilidad interobservador.
- En este estudio no se consideraron factores que pueden modificar la densidad mamaria tales como: factores hormonales y reproductivos, índice de masa corporal o estatus socioeconómico de las pacientes. Es importante informar a las mujeres sobre la densidad del tejido mamario y

las variaciones que puede tener según múltiples factores externos como el incremento en el índice de masa corporal, el uso de tamoxifen, la terapia de reemplazo hormonal, la variación en el peso y los cambios en la dieta (8).

Se requieren investigaciones dirigidas a optimizar las modalidades de imagen complementarias a la mamografía, los intervalos de tamizaje y la determinación de los riesgos individuales y familiares, para desarrollar una estrategia óptima en el tamizaje en cáncer de mama en mujeres con densidad mamaria heterogéneamente densa y extremadamente densa (10).

En conclusión, la prevalencia de mama densa es considerablemente alta, lo cual dificulta la valoración y la adecuada interpretación de la mamografía, y puede llegar a enmascarar lesiones sospechosas de malignidad. Además, es un factor de riesgo por sí solo para cáncer de mama y debe ser conocido por los médicos y el personal encargado de los estudios de tamizaje, y cuya información por parte del radiólogo es un factor decisivo para lograr un adecuado seguimiento en los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Bibliografía

- Winkler NS, Raza S, Mackesy M, Birdwell RL. Breast density: clinical implications and assessment methods. *Radiographics*. 2015; 35(2): 316-24. <https://doi.org/10.1148/rg.352140134>
- Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res*. 2011; 13(6):223. <https://doi.org/10.1186/bcr2942>
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062790>
- Nazary S, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast cancer*. 2018;25(3):259-67. <https://doi.org/10.1007/s12282-018-0857-5>
- Hooley RJ. Breast density legislation and clinical evidence. *Radiol Clin North Am*. 2017;55(3):513-26. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2016.12.006>
- Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer*. 1976;37(5):2486-92. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197605\)37:5<2486::AID-CNCR2820370542>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197605)37:5<2486::AID-CNCR2820370542>3.0.CO;2-8)
- Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1976;126(6):1130-7. <https://doi.org/10.2214/ajr.126.6.1130>
- Freer P. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015; 35(2): 302-15. <https://doi.org/10.1148/rg.352140106>
- Bae MS, Moon WK, Chang JM, Koo HR, Kim WH, Cho N, et al. Breast cancer detected with screening US: reasons for nondetection at mammography. *Radiology*. 2014;270(2):369-77. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130724>
- Yi A, Chang JM, Shin SU, Chu AJ, Cho N, Noh DY, et al. Detection of noncalcified breast cancer in patients with extremely dense breasts using digital breast tomosynthesis compared with full-field digital mammography. *Br J Radiol*. 2019;92(1093):20180101. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180101>
- Dehkordy S, Carlos R. Dense breast legislation in the United States: state of the states. *J Am Coll Radiol*. 2013;10(12):899-902. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2013.09.007>
- Hornym, CohenAB, DuszakRJr, ChristiansenCL, ShwartzM, Burgess JF Jr. Dense breast notification laws: impact on downstream imaging after screening mammography. *Med Care Res Rev*. 2020;77(2):143-54. <https://doi.org/10.1177/1077558717751941>
- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034>
- Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, Miglioretti DL, Weyrich MS, Thompson JH, et al. Supplemental screening for breast cancer in women with dense breasts: a systematic review for the U.S. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):268-78. <https://doi.org/10.7326/M15-1789>
- Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, Kerlikowske K, Rosenberg R, Rutter CM, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. *Ann Intern Med*. 2003;138(3):168-75. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-3-200302040-00008>
- Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, Geller BM, Yankaskas BC, Lehman CD, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):493-502. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00005>
- Carreira Gómez MC, Estrada Blan MC. Mama densa, ¿qué debemos saber? Implicaciones en el cribado. *Radiología*. 2016;58(6):421-6. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2016.08.002>
- Noroozian M, Hadjiiski L, Rahnama-Moghadam S, Klein KA, Jeffries DO, Pinsky RW, et al. Digital breast tomosynthesis is comparable to mammographic spot views for mass characterization. *Radiology*. 2012; 262(1):61-8. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101763>

19. Destounis S. Role of Digital breast tomosynthesis in screening and diagnostic breast imaging. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2018;39(1):35-44. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2017.08.002>
20. Jo HM, Lee EH, Ko K, Kang BJ, Cha JH, Yi A, et al. Prevalence of women with dense breasts in Korea: results from a nationwide cross-sectional study. *Cancer Res Treat*. 2019;51(4):1295-301. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.297>

REPORTE DE CASO

Tumor desmoplásico de célula pequeña y redonda paratesticular/testicular: reporte de caso y revisión de la literatura

Paratesticular/testicular desmoplastic round small cell malignant tumor: case report and literature review

Handerson Osma-Charris^a , Fernando Contreras-Mejía^a, Camilo Vallejo-Yepes^a, Carolina Bautista-Saiz^b , Vilma Medina-Boada^c , Tatiana Roncancio-Velandia^c

Fecha de sometimiento: 17/04/2020, fecha de aceptación: 26/05/2020
Disponible en internet: 20/08/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.691>

Abstract

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is an aggressive and rare malignant neoplasm. It mainly affects young men in their twenties and thirties. Patients with it have a poor prognosis, with a 5-year survival rate of up to 30%. It generally presents as a mass in the abdominal cavity, often multifocal. A multimodal approach is recommended for its treatment, with surgery, chemotherapy, and radiotherapy. Just over 20 cases of testicular/paratesticular DSRCT have been reported in the literature. Below, we present an illustrative case in this location, we discuss the case and review the literature.

Keywords: Desmoplastic Small Round Cell Tumor; Sarcoma; Small Cell Sarcoma; Ewing Sarcoma; Testicular Neoplasms; Drug Therapy.

Resumen

El tumor desmoplásico de célula redonda y pequeña (TDCRP) es una patología neoplásica maligna agresiva y poco común. Afecta predominantemente a hombres entre la segunda y tercera década de la vida. Los pacientes que la padecen tienen un pronóstico pobre, con una supervivencia global a 5 años de hasta el 30%. Por lo general se presenta como una masa en la cavidad abdominal, frecuentemente multifocal. Para su tratamiento se recomienda un enfoque multimodal con cirugía, quimioterapia y radioterapia. Poco más de 20 casos de TDCRP a nivel testicular/paratesticular se han reportado en la literatura. A continuación, se presenta un caso ilustrativo en esta localización, se discute el caso y se realiza revisión de la literatura.

Palabras clave: Tumor desmoplásico de células pequeñas redondas; Sarcoma; Sarcoma de células pequeñas; Sarcoma de Ewing; Neoplasias testiculares Quimioterapia.

Introducción

El tumor desmoplásico de célula redonda y pequeña (TDCRP) es una neoplasia maligna muy poco frecuente, de alta agresividad y de origen histológico desconocido (1). Fue descrita por primera vez por Gerald et al. en 1989 (2) y posteriormente se reportó para su diagnóstico la alta especificidad que tiene la detección del gen de fusión EWSR1-WT1 (3). Afecta predominantemente a hombres adolescentes o adultos jóvenes, a menudo tiene un comportamiento indolente u oligosintomático y se

diagnostica frecuentemente en etapas avanzadas, lo que les confiere a los pacientes un pronóstico pobre (4). Se ha descrito una tasa de supervivencia a 5 años entre un 15% a 30% (5). La mayoría se presenta como una masa en la cavidad abdominal y la pelvis, a menudo multifocal y con diseminación a lo largo de las superficies serosas (6). El peritoneo, el retroperitoneo, el omento y el mesenterio están frecuentemente comprometidos al momento del diagnóstico. También puede haber compromiso a distancia en hígado, pulmón y hueso (7,8).

^a Departamento Oncología clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Departamento de Patología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá, D. C., Colombia

^c Departamento de Genética y Oncología molecular, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Los sitios de presentación del primario menos frecuentes son: el sistema nervioso central, los senos paranasales, el pulmón, la pleura, los huesos, los tejidos blandos, el riñón y las glándulas salivales (9). El compromiso primario por este tumor a nivel paratesticular es muy raro y para su tratamiento se recomienda un enfoque multimodal que incluye tratamiento quirúrgico para el control local junto con radioterapia y/o quimioterapia multiagente (6,10-13).

A continuación, se presenta el caso de un paciente de 40 años con TDCRP paratesticular con compromiso ganglionar retroperitoneal atendido en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, Colombia; al cual se le brindó tratamiento quirúrgico con citorreducción completa y quimioterapia adyuvante con esquema VAC-IE. Se discute el caso, los diagnósticos diferenciales, los potenciales tratamientos y la literatura concerniente a esta poca frecuente localización del tumor.

Presentación del caso

Paciente masculino de 40 años, portador de marcapaso desde los 33 años por bloqueo AV de tercer grado, sin historia familiar de cáncer. En 2007 presentó dolor inguinoescrotal izquierdo, por lo que fue sometido a resección de una lesión en el epidídimo en otra ciudad, sin estudio anatomopatológico. Permaneció asintomático hasta principios de 2016, cuando notó crecimiento del testículo izquierdo asociado a dolor. Acudió a una institución de salud en su ciudad de origen, donde le realizaron una ecografía testicular y encontraron un tumor en la cola del epidídimo de 23 mm de diámetro. En agosto de 2018 se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica y se evidenció una lesión ocupante de espacio en la bolsa escrotal izquierda, con marcadores oncofetales alfafetoproteína y BHCG negativos (α -fetoproteína: 6,1 ng/ml, BHCG: <0,1 mUI/ml).

Se realizó epididimectomía y resección de un nódulo en la cola de este. La anatomía patológica revisada en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) reportó un TDCRP, con estudios de inmunohistoquímica positivos para citoqueratina AE1/AE3, CK7 y CD57, positividad focal para EMA, desmina y enolasa y un índice de proliferación Ki67 del 20%; las tinciones con calretinina, CK5/6, miogenina, cromogranina, CD56, sinaptofisina, CEA, CD117, CD30, CK20, WT1, p63, glipican, CD99, OCT 3/4, CD34 y Sall4 fueron

negativas (fig. 1). Se realizó FISH con una sonda que detecta todos los rearrreglos que involucran el gen EWSR1 (22q12) con otros cromosomas, incluida la t(11;22), que resultó positiva (fig. 2).

Fue valorado por el grupo de Urología Oncológica del INC, con una TAC abdominopélvica que reveló dos adenomegalias paraaórticas inferiores a la arteria renal izquierda con ejes cortos de 16 y 11 mm y ganglios ilíacos bilaterales de tamaño y morfología normal. Asimismo, se realizó una tomografía de tórax que evidenció cuatro nódulos subcentimétricos, la mayoría de localización subpleural (fig. 3).

Fue llevado a orquiectomía radical izquierda, escrotoectomía y linfadenectomía retroperitoneal, encontrando el testículo izquierdo de apariencia normal, fuertemente adherido al escroto y con fibrosis, el epidídimo engrosado, un conglomerado ganglionar paraaórtico infrarrenal de 3 cm de diámetro, ganglios interaortocavos y paracavos de apariencia macroscópica normal y vasos gonadales bilaterales de apariencia normal. No se encontraron otros hallazgos positivos. Fue dado de alta a los pocos días con adecuada evolución postoperatoria.

El reporte de la patología indicó un testículo izquierdo comprometido por TDCRP de 2 cm de diámetro mayor, grado histológico 3 de la clasificación FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte le Cancer), con hasta 20 mitosis atípicas por 10 campos de gran aumento, 10% de necrosis tumoral, invasión linfovascular presente e infiltración de la túnica albugínea y de los tejidos blandos peritesticulares. No se identificó el epidídimo y los bordes de sección estaban libres de tumor. Se encontraron siete de nueve ganglios paraaórticos comprometidos por metástasis, con extensión extraganglionar y dieciséis ganglios interaortocavos y cinco paracavos libres de metástasis.

Con estos hallazgos se decidió brindar quimioterapia adyuvante con esquema VAC-IE, que inició a las 12 semanas del procedimiento quirúrgico. Fue valorado por el grupo de oncología radioterápica de la institución, considerando que no se beneficiaba de radioterapia. En el último control de marzo de 2020 completó 10 ciclos de quimioterapia, sin toxicidad limitante y sin signos de recaída por tomografías (fig. 3). A la fecha de publicación de este manuscrito, el paciente se encuentra en buen estado general y libre de enfermedad.

Discusión

El TDCRP paratesticular es una presentación poco común de esta neoplasia, con poco más 20 casos reportados en la literatura (13). Al igual que su contraparte abdominal, afecta predominantemente a hombres entre la segunda y la tercera década de la vida. El paciente más joven reportado en la literatura tenía 14 años y el de mayor edad tenía 64 años (13,14). Nuestro paciente tenía 40 años al momento del diagnóstico. De los 20 casos descritos por Sedig et al. en su reporte, el dolor y la sensación de masa testicular fueron los síntomas predominantes de presentación, al igual que en el paciente relacionado en este trabajo (13). Los síntomas descritos en primarios de otras localizaciones incluyen pérdida de peso, dolor y distensión abdominal, constipación, dolor lumbar y anorexia, que el paciente analizado no tenía (15).

La histogénesis del TDCRP se desconoce, no obstante, dadas sus características inmunofenotípicas y la alta prevalencia en cavidades serosas se cree que pueden tener origen en la célula mesotelial (10). Otros autores han propuesto su desarrollo a partir de una célula progenitora con potencial de diferenciación multifenotípica (16). Sin embargo, este caso originado en el testículo no apoya la primera teoría.

Microscópicamente el TDCRP se caracteriza por nidos y cordones de células pequeñas redondas y azules en un estroma celular desmoplásico, ocasionalmente con pseudorosetas; las células tienden a presentar escaso citoplasma eosinófilo con bordes celulares poco definidos y núcleos redondos, ovalados o alargados, con cromatina finamente dispersa y uno o dos pequeños nucleolos; las figuras mitóticas son frecuentes y ocasionalmente anormales (17). Puede haber necrosis o comedonecrosis y cambios metaplásicos. El diagnóstico diferencial incluye: sarcoma de Ewing, neuroblastoma, tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, carcinoma de células pequeñas, linfoma y neuroblastoma (18). La presencia de diferenciación y coexpresión de marcadores epiteliales, mesenquimales y neurales (citokeratinas, vimentina, desmina, y enolasa neuronal específica) en la misma célula, y ocasionalmente la presencia de un patrón punteado perinuclear en la inmunotinción con desmina sugiere fuertemente el diagnóstico de TDCRP (17,19,20). La biopsia de este caso analizado tenía positividad para marcadores epiteliales (CK 7, CK AE1/AE3 y EMA), mesenquimales (desmina) y de diferenciación neuronal (CD57). (fig. 1).

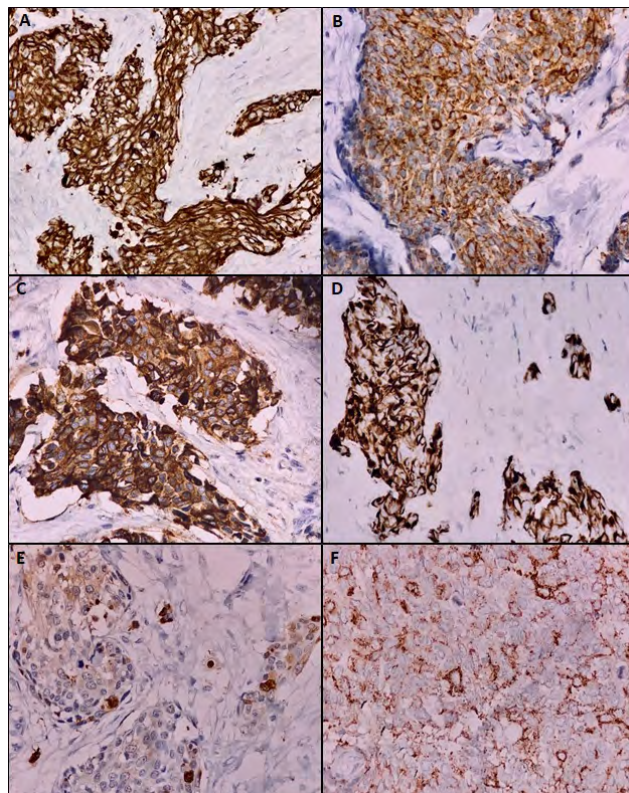


Figura 1. Inmunoperfil del TDCRP del paciente. Inmunotinción fuerte para CK AE1/AE3 (A) y CK7 (B); focal para EMA (C), desmina (D), enolasa (E); y débil para CD57 (F); 40x.

La presencia del gen de fusión EWSR1-WT1, producto de la translocación cromosómica recíproca t(11;22) (p13;q12), tiene una especificidad que supera el 90% y por tanto es considerada por muchos autores como patognomónica del TDCRP (3,17). Su producto es una proteína quimérica de 59 kDa que tiene una fuerte propiedad de activación transcripcional para alrededor de 35 genes que codifican factores de crecimiento, reguladores transcripcionales y proteínas transmembrana responsables de regular la adhesión celular, la migración y la metástasis (8,21). Los rearrreglos del gen EWSR1 pueden detectarse por técnica FISH, aunque idealmente se debe realizar RT-PCR para detectar el transcripto de fusión EWSR1-WT1, ya que es más específica y ayuda en el diagnóstico diferencial, aunque la sensibilidad parece ser similar para ambos estudios y puede alcanzar un 92% (17,22). Nuestro paciente en particular tenía rearrreglos del gen EWSR1 detectados por FISH. No obstante, a pesar de que no fue posible realizar la secuenciación completa del gen de fusión EWSR1-WT1 por RT-PCR, los hallazgos histopatológicos en conjunto con los resultados del FISH soportan fuertemente el diagnóstico de un TDCRP.

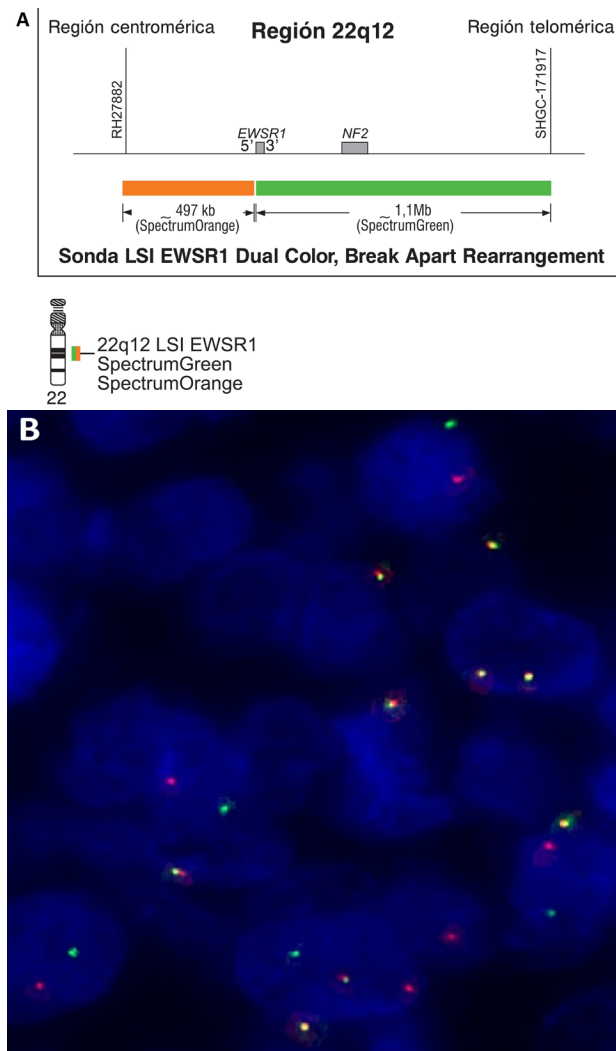


Figura 2. Rearreglo del gen EWSR1 por FISH. (A). Descripción de la sonda utilizada: Ysis EWSR1 Break Apart FISH Probe (Ref. 03N59-020 - Abbott Molecular). La prueba consiste de una mezcla de 2 sondas FISH de ADN. La primera tiene una longitud de 497 kb, está marcada con SpectrumOrange y cubre el extremo 5' del gen EWSR1, extendiéndose e incluyendo el intrón 4. La segunda, con una longitud de 1 100 kb, está marcada con SpectrumGreen y cubre el extremo 3' del gen EWSR1. Los puntos de ruptura del gen EWSR1 se encuentran desde los intrones 7 al 10. Esta sonda detecta todos los rearrreglos que involucra este gen con otros cromosomas incluidos la t(11;22). (B). FISH para el gen EWSR1 del paciente. Se ilustran dos señales independientes (roja, correspondiente a la sonda marcada con SpectrumOrange; y verde, correspondiente a la sonda marcada con SpectrumGreen) dentro del núcleo de las células tumorales, correspondientes a los rearrreglos del gen EWSR1 en la región 22q12. La señal del alelo no translocado se ilustra de color amarillo. Nomenclatura según ISCN 2016: nuc ish (EWSR1x2)(5' EWSR1 sep 3' EWSR1)x2 [200]. Imagen (A) tomada y modificada de: <https://www.molecular.abbott/int/en/chromosome/22.html>. (B). Proporcionada con permiso del Laboratorio de Biología Molecular del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Los estudios de imagen de elección sugeridos para el abordaje diagnóstico, la estadificación y el seguimiento del TDCRP incluyen un TAC de tórax y abdominopélvico (8,23), que pueden revelar nódulos o masas de tejidos blandos lobuladas intraabdominales con reforzamiento homogéneo o heterogéneo del medio de contraste (8,24). Asimismo, la TAC de tórax es más confiable que el PET en la representación de metástasis pulmonares (8). Los estudios tomográficos también pueden revelar compromiso ganglionar hasta en la mitad de los pacientes y, ocasionalmente, ascitis (8). Otros órganos como el pulmón, la pleura y los ganglios linfáticos mediastinales también pueden estar comprometidos y se ha descrito la presencia de enfermedad metastásica multifocal hasta en el 90% de los pacientes, siendo el hígado el órgano visceral más frecuentemente afectado (25). Otros estudios como la resonancia magnética nuclear de abdomen pueden revelar siembras metastásicas en la cavidad peritoneal y presencia de necrosis hemorrágica intralesional, que sin embargo no ayuda a diferenciar el TDCRP de otros tumores (1,24). El PET/CT tiene una exactitud diagnóstica del 97,4%, con sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de 96,1%, 98,6%, 98% y 97%, respectivamente, por lo que algunos grupos sugieren que debe ser parte de la estadificación inicial (26,27). Puede ser de utilidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, e igualmente se ha demostrado que tiene un impacto en el cambio de tratamiento cuando se utiliza en conjunto con la TAC (8,27).

La presencia de enfermedad metastásica ganglionar retroperitoneal, mediastinal y cervical, así como lesiones metastásicas hepáticas, peritoneales, en páncreas, pulmonares y óseas se han descrito en los pacientes con TDCRP paratesticular (1,10,13,25,28-35). El paciente analizado, en contraste, tenía enfermedad ganglionar retroperitoneal en las tomografías iniciales, que posteriormente se confirmó histopatológicamente (fig. 3); esto refleja que, a pesar de la gran agresividad del tumor, algunos casos pueden diagnosticarse de manera temprana, con enfermedad regional.

Dado que es un tumor poco usual, la 8ª edición del Manual de Estadificación del AJCC (American Joint Committee on Cancer) no incluye estadificación para esta histología, a excepción de algunas recomendaciones para los primarios peritoneales, especialmente el reporte del diámetro de la masa tumoral más grande, propuesta también por el grupo del MD Anderson Cancer Center (MDACC) (26,36). Por otra parte, Hayes-Jordan et al. han propuesto un sistema aún no validado de cuatro estadios

para esta neoplasia: estadio 1, pacientes con enfermedad limitada, localizada en uno o dos sitios en el abdomen o en un solo sitio en cualquier otra localización; estadio 2, pacientes con cualquier cantidad de enfermedad peritoneal extensa; estadio 3, pacientes con metástasis hepáticas y enfermedad peritoneal, y estadio 4, pacientes con enfermedad peritoneal, hepática y por fuera de la cavidad abdominal, incluyendo nodos linfáticos (37,38).

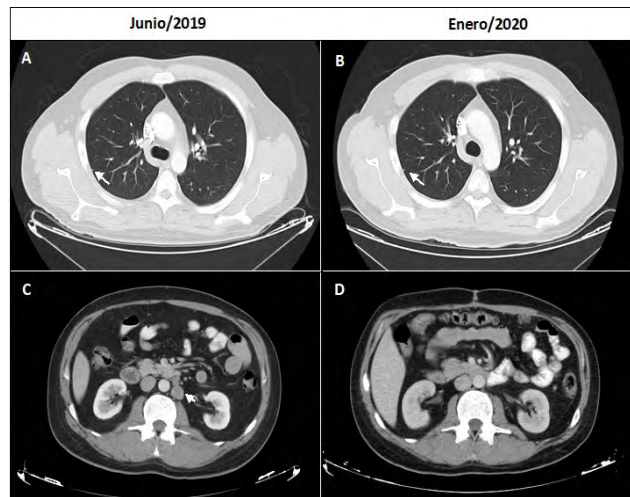


Figura 3. Seguimiento tomográfico del paciente. (A) Tomografía de tórax del paciente cercano al inicio de tratamiento. Se ilustra uno de los nódulos pulmonares subcentimétricos, de 2,6 mm (flecha). (B) Tomografía de tórax siete meses después del procedimiento quirúrgico, con nódulos subcentimétricos estables (flecha). (C) TAC abdominopélvico del paciente antes del último procedimiento quirúrgico. Se ilustran dos adenomegalias localizadas paraaórticas inferiores a nivel de la arteria renal izquierda con ejes cortos de 16 y 11 mm (flecha). (D) Seguimiento tomográfico de abdomen, sin signos de recaída retroperitoneal.

Debido a su rareza y datos prospectivos limitados, el tratamiento del TDCRP es un reto (39). No hay una sola estrategia de tratamiento óptima e independientemente del abordaje, no se han logrado tasas de supervivencia importantes a largo plazo, siendo el pronóstico en general pobre, especialmente para los que tienen compromiso metastásico (18,20). Las tasas de supervivencia pueden ser incluso inferiores a los de los pacientes con sarcoma de Ewing. No obstante, algunos autores aducen que los TDCRP paratesticulares pueden diagnosticarse en una etapa más temprana de la enfermedad debido a su localización, y por tanto tener un mejor pronóstico que los de otras zonas (32,34). Las series de caso han encontrado tasas de supervivencia del 40% entre 2,5 a 3 años para esta localización (34).

Hoy en día se recomienda una estrategia de tratamiento multimodal que incluye: quimioterapia intensiva multiagente, cirugía citorreductora agresiva con objetivo de llevar a resección R0 y terapia de radiación abdominal total, así como quimioterapia de consolidación (37,40). Esta estrategia ha demostrado mejorar los desenlaces de los pacientes, logrando tasas de supervivencia global alrededor de 25% a 5 años (26,41,42). El objetivo del manejo quirúrgico es remover > 90% del tumor (6). Series de caso han evidenciado que este abordaje se lleva a cabo en el 47% al 67% de los pacientes (26,37,43,44). En otro análisis retrospectivo, la supervivencia global a 3 años fue del 58% para los que recibieron cirugía de debulking (11).

La mayoría de estos pacientes reciben regímenes de quimioterapia multiagente que incluyen diversas combinaciones de platino, antraciclinas, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina, ifosfamida y etopósido, entre otros, y pueden ser utilizados en un contexto neoadyuvante, adyuvante, o como parte del manejo paliativo de enfermedad metastásica (6,26,44,45). Un reporte de 10 casos de TDCRP no pretratados en los que se utilizó quimioterapia a altas dosis con esquemas alternantes de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina (VAC) en los ciclos 1,2,3 y 6 e ifosfamida y etopósido (IE) los ciclos 4,5 y 7, un esquema conocido como P6, encontró actividad en nueve pacientes, con tasas de remisión completa de hasta 38 meses en siete de ellos (46).

En una serie retrospectiva de 187 pacientes atendidos en el MDACC en un transcurso de dos décadas, el esquema VAC/IE, con conocido beneficio en sarcoma de Ewing, fue el más comúnmente utilizado en el tratamiento multimodal, y en conjunto con otros como VAI (vincristina, actinomicina D, ifosfamida), VIDE (vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etopósido), demostró tasas de supervivencia a cinco años que aumentaron de un 5% a un 25% (26). El 90% de los pacientes recibió quimioterapia y un porcentaje similar logró un beneficio clínico, con tasas de respuestas prequirúrgicas de hasta 52% (26). Regímenes de quimioterapia de inducción a base de ifosfamida y adriamicina con o sin agentes de platino han demostrado tasas de respuesta objetiva y de control de enfermedad de 71% y 91%, respectivamente (44).

La actividad de la trabectedina ha sido limitada en estos pacientes (47). Regímenes de segunda línea como temozolomide/irinotecan, ciclofosfamida/topotecan, ciclofosfamida/vinorelbine y gemcitabina/docetaxel

se han utilizado como quimioterapia de segunda línea o de rescate (26). Pazopanib, sunitinib y afatinib demostraron tener actividad clínica en algunas series de caso (48-50). Otras terapias target como ganitumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor 1 del factor de crecimiento insulínico (IGF-1R), también demostró actividad a expensas de respuestas parciales (con tasas de respuesta global del 6%) y enfermedad estable (47%) en un estudio fase 2 (51). Inhibidores de mTOR como temsirolimus poseen actividad limitada en monoterapia, sin embargo se demostró actividad en pacientes con tumores de la familia Ewing y TDCRP altamente pretratados en combinación con cixutumumab, un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 dirigido contra IGF-1R (52,53).

Otros receptores potencialmente susceptibles de terapia target son Her-2/neu, c-kit, PDGFR, GD3, VEGFR-2 y el receptor de andrógenos, algunos de ellos con resultados favorables en ensayos preclínicos (54-56). La inmunoterapia con terapias anti CTLA-4 y anti PD-1 ha sido muy poco estudiada en pacientes con TDCRP, y a pesar que ha sido descrita como una potencial estrategia terapéutica, a la fecha de realización de este manuscrito no se han reportado pacientes tratados con estas moléculas (57). Algunos hallazgos de estudios preclínicos indican que a pesar de la alta expresión de PD-1 en las células tumorales, la expresión de PD-L1 es muy limitada y disminuye aún más en el momento de la recurrencia (58). Actualmente, no hay ensayos clínicos con inmunoterapia en curso para pacientes con este tipo de tumor (consultado en www.clinicaltrials.gov).

La radioterapia adyuvante abdominal total (WART) en pacientes con TDCRP se ha utilizado de manera muy variable en un 15% a 50% en las diferentes series, sin embargo a través del tiempo su uso ha aumentado de manera importante (26,37,41). Se ha asociado con mejores desenlaces, especialmente una mayor tasa de control local, aunque con resultados discordantes entre las series y sin mejoría consistente en la supervivencia global en análisis multivariados (6, 26, 37, 59-61). Puede también ser útil en el control de síntomas y mejoría de la calidad de vida (62). Debe utilizarse en pacientes cuidadosamente seleccionados, y en lo posible en el marco de un ensayo clínico, dadas las preocupaciones concernientes a la toxicidad que podría incluso sobrepasar el potencial beneficio de esta (26,61).

La quimioterapia hipertérmica intraoperatoria (HIPEC) se ha utilizado en algunas instituciones, puede

proveer beneficio en el control de la enfermedad microscópica residual y cuando se añade a la cirugía de debulking mejora las tasas de supervivencia global en comparación con únicamente manejo quirúrgico para enfermedad abdominal, con medianas de supervivencia que pueden alcanzar los entre 19 y 63 meses (38,40,41,63). Hayes-Jordan et al. reportaron dos casos de niños exitosamente tratados con cirugía citorreductora luego de haber recibido seis ciclos de quimioterapia a base de irinotecan y temozolomide, alcanzando resección R0. Durante la misma los pacientes recibieron perfusión peritoneal hipertérmica continua (CHPP) a 40 °C con cisplatino 100 mg/m², adicionalmente WART y seis ciclos de quimioterapia adyuvante con el mismo esquema; ambos se encontraban vivos y libres de recaída a los seis y diez meses de seguimiento (64,65). En un ensayo fase 2 reciente, el grupo del MDACC estudió la cirugía citorreductora con HIPEC con cisplatino en pacientes pediátricos con sarcomas abdominales, de los cuales catorce tenían TDCRP. Se encontraron tasas de supervivencia global superiores para los pacientes con este tipo de tumor en comparación con otras histologías (44,3 vs. 12,5 meses, $p = 0,0013$), con una tasa de supervivencia a tres meses de 79% y medianas de supervivencia libres de recaída también superiores en comparación con otros tumores (14,9 vs. 4,5 meses, $p = 0,0012$) (66). Sin embargo, el 35% de los pacientes presentaron complicaciones serias incluyendo infecciones de herida quirúrgica, infecciones urinarias y fístulas enterocutáneas (66).

Un grupo francés también reportó su experiencia en 38 pacientes, de los cuales cinco de 23 intervenidos quirúrgicamente recibieron HIPEC con oxaliplatino e irinotecan intraperitoneal en conjunto con 5-fluorouracilo endovenoso, sin que esta haya tenido impacto en la supervivencia global (60). Ensayos fase 1 y análisis retrospectivos han encontrado también actividad de HIPEC en estos pacientes, con hallazgos similares en los desenlaces (26,38). Su beneficio parece ser limitado en pacientes con enfermedad extraperitoneal (37,39). En una serie retrospectiva de 100 pacientes de los cuales 27 tenía compromiso metastásico, 51 de 80 pacientes que recibieron quimioterapia upfront fueron intervenidos quirúrgicamente y 17 de ellos recibieron quimioterapia intraperitoneal. La supervivencia a 3 y 5 años fue del 35% y 4%, respectivamente y 7 pacientes se consideraron curados; los factores asociados a cura fueron sexo femenino, PCI <12, estadio I de la clasificación MD Anderson, citorreducción completa, y terapia de radiación abdominal total. Ni la HIPEC ni la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria aumentaron las tasas de curación (59).

La mayoría de los casos reportados en la literatura de TDCR paratesticular o testicular recibieron tratamiento quirúrgico, tanto en el escenario de enfermedad localizada como en el metastásico, acompañados por quimioterapia multiagente (13,34). Ninguno de los pacientes encontrados en esta revisión recibió radioterapia adyuvante. Nuestro caso en particular recibió tratamiento quirúrgico citorreductor completo R0, sin complicaciones postquirúrgicas. Asimismo, actualmente se encuentra recibiendo ciclos alternantes de quimioterapia adyuvante con esquema VAC/IE, del cual completa diez ciclos, sin signos de recaída en las últimas imágenes tomográficas de enero de 2020 (fig. 3). Teniendo en cuenta que no se trataba de un primario abdominal y que el compromiso metastásico en abdomen estaba representado por adenopatías retroperitoneales, se consideró que no había beneficio de ofrecer HIPEC ni WART.

Otras terapias multimodales que incluyen ablación de médula ósea con tiotepa y carboplatino, etopósido y trasplante autólogo o rescate de células madre periféricas pueden tener un papel en el manejo de esta patología. Se han reportado a la fecha un solo paciente con TCRD paratesticular en el que se utilizó esta estrategia, sin evidencia de enfermedad durante el seguimiento (10). Sin embargo, los resultados han sido controversiales en primarios de otras localizaciones, alcanzando excelentes tasas de supervivencia a largo plazo en algunos estudios, pero éxito limitado en otros, por lo que por ahora se considera tiene un beneficio limitado para estos pacientes (10,46,67,68).

En conclusión, el TDCRP es una neoplasia maligna muy poco frecuente y más aún en la región testicular/paratesticular. La correlación histopatológica, en conjunto con el hallazgo citogenético patognomónico de la t(11;22)(p13;q12) detectando rearrreglos del gen EWSR1 por FISH y el transcripto de fusión EWSR1-WT1 por RT-PCR, soportan el diagnóstico. Su tratamiento debe ser multimodal, con cirugía y, por lo menos, quimioterapia pre y/o postoperatoria con esquemas que en general incluyen vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida y etopósido. La WART y la HIPEC solo se han utilizado luego de la cirugía de debulking abdominal, pero no tiene indicación en los primarios testiculares/paratesticulares. El trasplante de médula ósea o de células madre periféricas tiene beneficio limitado en estos pacientes. Terapias target como pazopanib y sunitinib han demostrado actividad y la evidencia de inmunoterapia aún se encuentra limitada a ensayos preclínicos.

Agradecimientos

A nuestros pacientes por ser nuestra fuente de motivación en el día a día.

Bibliografía

1. Zhang G, Zhu Y, Gan H, Ye D. Testicular desmoplastic small round cell tumor: a case report and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2014;12:227. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-227>
2. Gerald W, Rosai J. Case 2. Desmoplastic small cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr Pathol*. 1989;9(2):177-83. <https://doi.org/10.3109/15513818909022347>
3. Ladanyi M, Gerald WL. Specificity of the EWS/WT1 gene fusion for desmoplastic small round cell tumour. *J Pathol*. 1996;180(4):462. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199612\)180:4<462::AID-PATH694>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199612)180:4<462::AID-PATH694>3.0.CO;2-Y)
4. Gerald W, Ladanyi M, de Alava E, Cuatrecasas M, Kushner BH, LaQuaglia MP, et al. Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22)(p13;q12): desmoplastic small round-cell tumor and its variants. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3028-36. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.9.3028>
5. Antonescu C, Gerald W, Magid M, Ladanyi M. Molecular variants of the EWS-WT1 gene fusion in desmoplastic small round cell tumor. *Diagn Mol Pathol*. 1998;7(1):24-8. <https://doi.org/10.1097/00019606-199802000-00005>
6. Zhang J, Xu H, Ren F, Yang Y, Chen B, Zhang F. Analysis of clinicopathological features and prognostic factors of desmoplastic small round cell tumor. *Pathology oncology research: POR*. 2014;20(1):161-8. <https://doi.org/10.1007/s12253-013-9679-0>
7. Gerald W, Miller H, Battifora H, Miettinen M, Silva E, Rosai J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(6):499-513. <https://doi.org/10.1097/0000478-199106000-00001>
8. Bulbul A, Fahy B, Xiu J, Rashad S, Mustafa A, Husain H, et al. Desmoplastic small round blue cell tumor: a review of treatment and potential therapeutic genomic alterations. *Sarcoma*. 2017;1278268. <https://doi.org/10.1155/2017/1278268>
9. Al-Ibraheemi A, Broehm C, Tanas M, Horvai A, Rubin B, Cheah A, et al. Desmoplastic small round cell tumors with atypical presentations: a report of 34 cases. *Int J Surg Pathol*. 2019;27(3):236-43. <https://doi.org/10.1177/1066896918817140>
10. Cummings O, Ulbright T, Young R, Dei T, Fletcher C, Hull M. Desmoplastic small round cell tumors of the paratesticular region. A report of six cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(2):219-25. <https://doi.org/10.1097/0000478-199702000-00013>
11. Lal D, Su W, Wolden S, Loh K, Modak S, LaQuaglia M. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg*. 2005;40:251-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.09.046>
12. Kadem S, Habash S. Paratesticular desmoplastic small round cell tumor as an incidental finding during imaging of an obstructed inguinal hernia in an old-age patient. *Saudi Surg J*. 2018;6:108-10. <https://doi.org/10.1002/pbc.26631>

13. Sedig L, Geiger J, Mody R, Jasty-Rao R. Paratesticular desmoplastic small round cell tumors: A case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12).
14. Huang Y, Huang W, Mao W, Gong W, Gu C. Paratesticular desmoplastic small round cell tumor: report of a case. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2009 Aug;38(8):559-60.
15. Morani A, Bathala T, Surabhi V, Yedururi S, Jensen CT, Huh W, et al. Desmoplastic small round cell tumor: imaging pattern of disease at presentation. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(3):W45-W54. <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20179>
16. Gerald W, Rosai J. Desmoplastic small cell tumor with multi phenotypic differentiation. *Zentralbl Pathol*. 1993;139(2):141-51.
17. Thway K, Noujaim J, Zaidi S, Miah A, Benson C, Messiou C, et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Pathology, Genetics, and Potential Therapeutic Strategies. *Int J Surg Pathol*. 2016;24(8):672-84. <https://doi.org/10.1177/1066896916668637>
18. He L, Wen S, Hu X, Guo C, Yi C. Primary desmoplastic small round cell tumor of the testis: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2013;6(2):565-7. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1421>
19. Chang F. Desmoplastic small round cell tumors: cytologic, histologic, and immunohistochemical features. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(5):728-32.
20. Ordonez N. Desmoplastic small round cell tumor: I: a histopathologic study of 39 cases with emphasis on unusual histological patterns. *The American journal of surgical pathology*. 1998;22(11):1303-13. <https://doi.org/10.1097/0000478-199811000-00001>
21. Ito E, Honma R, Imai J, Azuma S, Kanno T, Mori S, et al. A tetraspanin-family protein, T-cell acute lymphoblastic leukemia associated antigen 1, is induced by the Ewing's sarcoma-Wilms' tumor 1 fusion protein of desmoplastic small round-cell tumor. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2165-72. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63573-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63573-0)
22. Mohamed M, Gonzalez D, Fritchie K, Swansbury J, Wren D, Benson C, et al. Desmoplastic small round cell tumor: evaluation of reverse transcription-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization as ancillary molecular diagnostic techniques. *Virchows Arch*. 2017; 471(5):631-40. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2207-y>
23. Ostermeier A, McCarville M, Navid F, Snyder S, Shulkin B. FDG PET/CT imaging of desmoplastic small round cell tumor: findings at staging, during treatment and at follow-up. *Pediatr Radiol*. 2015;45(9):1308-15. <https://doi.org/10.1007/s00247-015-3315-y>
24. Thomas R, Rajeswaran G, Thway K, Benson C, Shahabuddin K, Moskovic E. Desmoplastic small round cell tumour: the radiological, pathological and clinical features. *Insights Imaging*. 2013;4(1):111-8. <https://doi.org/10.1007/s13244-012-0212-x>
25. Cliteur VP, Suzhai K, Baelde HJ, van Dam J, Gelderblom H, Hogendoorn P. Paratesticular desmoplastic small round cell tumour: An unusual tumour with an unusual fusion; cytogenetic and molecular genetic analysis combining RT-PCR and COBRA-FISH. *Clin Sarcoma Res*. 2012;2(1):3. <https://doi.org/10.1186/2045-3329-2-3>
26. Subbiah V, Lamhamedi-Cherradi S, Cuglievan B, Menegaz B, Camacho P, Huh W, et al. Multimodality treatment of desmoplastic small round cell tumor: chemotherapy and complete cytoreductive surgery improve patient survival. *Clin Cancer Res*. 2018;24(19):4865-73. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0202>
27. Arora V, Price A, Fleming S, Sohn M, Magnan H, LaQuaglia M, et al. Characteristic imaging features of desmoplastic small round cell tumour. *Pediatr Radiol*. 2013;43(1):93-102. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2485-0>
28. Prat J, Matias-Guiu X, Algaba F. Desmoplastic small round-cell tumor. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(3):306-7. <https://doi.org/10.1097/0000478-199203000-00012>
29. Rais H, Elmansouri F, Belaabidia B, Essadki O, Oussehal A, Sarf I. Paratesticular desmoplastic small round cell tumour: Case report with literature review. *Cancer Radiother*. 2010;14(2):111-4. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2009.09.008>
30. Thuret R, Renaudin K, Leclerc J, Battisti S, Bouchot O, Theodore C. Uncommon malignancies: Case 3. Paratesticular desmoplastic small round-cell tumor. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6253-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.07.006>
31. Yue X, Wang J, Tian Y, Wang K. Paratesticular desmoplastic small round cell tumor with metastasis: A report of two cases. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014;30(2):104-5. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2013.01.018>
32. Farhat F, Culine S, Lhomme C, Duvillard P, Soutié P, Michel G, et al. Desmoplastic small round cell tumors: results of a four-drug chemotherapy regimen in five adult patients. *Cancer*. 1996;77(7):1363-6. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960401\)77:7<1363::AID-CNCR21>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7<1363::AID-CNCR21>3.0.CO;2-Z)
33. Ordonez N, el-Naggar A, Ro J, Silva E, Mackay B. Intra-abdominal desmoplastic small cell tumor: a light microscopic, immunocytochemical, ultrastructural, and flow cytometric study. *Hum Pathol*. 1993;24(8):850-65. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(93\)90135-4](https://doi.org/10.1016/0046-8177(93)90135-4)
34. Roganovich J, Bisogno G, Cecchetto G, D'Amore ES, Carli M, et al. Paratesticular desmoplastic small round cell tumor: case report and review of the literature. *J Surg Oncol*. 1999;71(4):269-72. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199908\)71:4<269::AID-JSO13>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199908)71:4<269::AID-JSO13>3.0.CO;2-M)
35. Manjula M, Pawar Y. Primary desmoplastic small round cell tumor of the testis: First case in India and review of the literature. *J Can Res Ther*. 2015;11(3):650. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.138210>
36. Amin M, Edge S, Greene F, Byrd D, Brookland R, Washington M, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017. p543.
37. Honoré C, Amroun K, Vilcot L, Mir O, Domont J, Terrier P, et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor: multimodal treatment combining chemotherapy, surgery, and radiotherapy is the best option. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1073-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4123-6>
38. Hayes-Jordan A, Green H, Fitzgerald N, Xiao L, Anderson P. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic

- intraperitoneal perfusion. *J Pediatric Surg.* 2010;45:1000-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.034>
39. Tun A, Thein W, Guevara E. Optimal Multimodal Treatment for Desmoplastic Small Round Cell Tumors-Reply. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1301-2. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2149>
40. Hayes-Jordan A, Green H, Lin H, Owusu-Agyemang P, Fitzgerald N, Arunkumar R, et al. Complete cytoreduction and HIPEC improves survival in desmoplastic small round cell tumor. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(1):220-4. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3269-y>
41. Kushner B, LaQuaglia M, Wollner N, et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1526-31. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.5.1526>
42. Lettieri C, Garcia-Filion P, Hingorani P. Incidence and outcomes of desmoplastic small round cell tumor: results from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Cancer Epidemiol.* 2014;2014:680126. <https://doi.org/10.1155/2014/680126>
43. Hayes-Jordan A, Anderson P. The diagnosis and management of desmoplastic small round cell tumor: a review. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(4):385-9. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e3283477aab>
44. Assi T, Le Cesne A, Nassif E, Cavalcanti A, Faron M, Ibrahim T, et al. Adriamycin and ifosfamide-based regimen as induction chemotherapy in desmoplastic small round cell tumors: Results of a retrospective single-center study on 34 patients. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 8):viii589. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy299.038>
45. Scheer M, Vokuhl C, Blank B, Hallmen E, von Kalle T, Mütter M, et al. Desmoplastic small round cell tumors: multimodality treatment and new risk factors. *Cancer Med.* 2019;8(2):527-42. <https://doi.org/10.1002/cam4.1940>
46. Bisogno G, Ferrari A, Rosolen A, Alaggio R, Scarzello G, Garaventa A, et al. Sequential intensified chemotherapy with stem cell rescue for children and adolescents with desmoplastic small round-cell tumor. *Bone Marrow Transplantation.* 2010;45(5):907-11. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.248>
47. Verret B, Honoré C, Dumont S, Terrier P, Adam J, Cavalcanti A, et al. Trabectedin in advanced desmoplastic round cell tumors: a retrospective single-center series. *Anticancer Drugs.* 2017;28(1):116-9. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000435>
48. Frezza A, Benson C, Judson I, Litiere S, Marreaud S, Sleijfer S, et al. Pazopanib in advanced desmoplastic small round cell tumours: a multi-institutional experience. *Clin Sarcoma Res.* 2014;4:7. <https://doi.org/10.1186/2045-3329-4-7>
49. Shi C, Feng Y, Zhang L, Ding D, Yan M, Pan L. Effective treatment of apatinib in desmoplastic small round cell tumor: a case report and literature review. *BMC Cancer.* 2018;18:338. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4135-x>
50. Italiano A, Kind M, Cioffi A, Maki R, Bui B, et al. Clinical activity of sunitinib in patients with advanced desmoplastic round cell tumor: a case series. *Target Oncol.* 2013;8(3):211-3. <https://doi.org/10.1007/s11523-012-0251-8>
51. Tap W, Demetri G, Barnette P, Desai J, Kavan P, Tozer R, et al. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1849-56. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.2359>
52. Thijs A, van der Graaf W, van Herpen C. Temsirolimus for metastatic desmoplastic small round cell tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(7):1431-2. <https://doi.org/10.1002/pbc.22755>
53. Naing A, LoRusso P, Fu S, Hong D, Anderson P, Benjamin R, et al. Insulin growth factor-receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with refractory Ewing's sarcoma family tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18(9):2625-31. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0061>
54. Fine R, Shah S, Moulton T, Yu I, Fogelman D, Richardson M, et al. Androgen and c-Kit receptors in desmoplastic small round cell tumors resistant to chemotherapy: novel targets for therapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology.* 2007;59(4):429-37. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0280-z>
55. Magnan H, Chou T, LaQuaglia M, et al. Elevated expression of VEGFR-2 and VEGFA in desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) and activity of bevacizumab and irinotecan in a xenograft model of DSRCT. *J Clin Oncol.* 2009;27:15s-suppl; abstr 10016.
56. Loktev A, Shipley J. Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT): emerging therapeutic targets and future directions for potential therapies. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;11:1-5. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.17383922>
57. van Erp AEM, Versleijen-Jonkers Y, Hillebrandt-Roeffen M, van Houdt L, Gorris M, van Dam L, et al. Expression and clinical association of programmed cell death-1, programmed death-ligand-1 and CD8+ lymphocytes in primary sarcomas is subtype dependent. *Oncotarget.* 2017;8(41):71371-84. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19071>
58. Wedekind M, Haworth K, Arnold M, Stanek J, Lee D, Cripe T. Immune profiles of desmoplastic small round cell tumor and synovial sarcoma suggest different immunotherapeutic susceptibility upfront compared to relapse specimens. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(11):e27313. <https://doi.org/10.1002/pbc.27313>
59. Honoré C, Delhorme JB, Nassif E, Faron M, Ferron G, Bompas E, et al. Can we cure patients with abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor? Results of a retrospective multicentric study on 100 patients. *Surg Oncol.* 2019;29:107-12. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.04.002>
60. Honoré C, Atallah V, Mir O, Orbach D, Ferron G, LePéchoux C, et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: Is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0171639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171639>
61. Pinnix CC, Fontanilla HP, Hayes-Jordan A, Subbiah V, Bilton S, Chang E, et al. Whole Abdominopelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy for Desmoplastic Small Round Cell Tumor after Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):317-26. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1985>
62. Osborne E, Briere T, Hayes-Jordan A, Levy LB, Huh W, Mahajan H, et al. Survival and toxicity following sequential multimodality treatment including whole abdominopelvic radiotherapy for patients with desmoplastic small round cell tumor. *Radiother Oncol.* 2016;119(1):40-4. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.10.016>

63. Dufresne A, Cassier P, Couraud L, Marec-Bérard P, Meeus P, Alberti L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: current management and recent findings. *Sarcoma*. 2012;2012:714986. <https://doi.org/10.1155/2012/714986>
64. Kallianpur A, Shukla N, Deo S, Yadav P, Mudaly D, Yadav R, et al. Updates on the multimodality management of desmoplastic small round cell tumor. *J Surg Oncol*. 2012;105(6):617-21. <https://doi.org/10.1002/jso.22130>
65. Hayes-Jordan A, Anderson P, Curley S, Herzog C, Lally K, Green H, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for desmoplastic small round cell tumor. *J Pediatr Surg*. 2007;42:E29-32. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.05.047>
66. Hayes-Jordan A, Coakley B, Green H, Xiao L, Fournier K, Herzog C, et al. Desmoplastic small round cell tumor treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: results of a phase 2 trial. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(4):872-7. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6333-9>
67. Mazuryk M, Paterson A, Temple W, Arthur K, Crabtree T, Stewart D. Benefit of aggressive multimodality therapy with autologous stem cell support for intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *Bone Marrow Transplantation*. 1998;21(9):961-3. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701220>
68. LaQuaglia M, Brennan M. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surg Oncol*. 2000;9:77-81. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(00\)00024-4](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(00)00024-4)

NOTA TÉCNICA

Características operativas de técnicas moleculares empleadas para la detección del virus del papiloma humano en el proyecto ESTAMPA

Operational characteristics of molecular techniques used to detect human papillomavirus in the ESTAMPA project

Johana Andrea Lineros-Hurtado^a , Pilar Romero-Romero^b , Yuly Milena Salgado-Lerma^a , Sandra Liliana Martínez-Fierro^a , Carolina Wiesner Ceballos^c

Fecha de sometimiento: 27/02/2020, fecha de aceptación: 27/04/2020
Disponible en internet: 31/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.106>

Abstract

The development and innovation of new technologies has improved the detection of high-risk human papillomavirus infection. Hybrid capture II is an assay that is based on hybridization and chemiluminescence. Cobas HPV Test is a qualitative PCR and Aptima HPV Assay allows to detect the expression of messenger RNA of the high-risk HPV E6 / E7 oncoproteins. These techniques have advantages, in comparison, with conventional cytology that is routinely used for the detection of cervical cancer. In the ESTAMPA study, 13,691 prosecutions were carried out that allowed to identify that for the planning of research projects or for the implementation of HPV screening tests, it is necessary to analyze the advantages and disadvantages of market tests.

Keywords: Human Papillomavirus, Papillomavirus Infections, Uterine Cervical Neoplasms, Human Papillomavirus DNA Tests.

Resumen

El desarrollo y la innovación de nuevas tecnologías ha permitido mejorar la detección de la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo. La captura de híbridos II es un ensayo que se basa en hibridación y quimioluminiscencia. Cobas VPH Test es una PCR cualitativa y Aptima VPH Assay permite detectar la expresión de ARN mensajero de las oncoproteínas E6/E7 del VPH de alto riesgo. Estas técnicas presentan ventajas en comparación con la citología convencional, que se utiliza como prueba de rutina para la detección temprana del cáncer de cuello uterino. En el estudio ESTAMPA se realizaron 13.691 procesamientos que permitieron identificar que para el planteamiento de proyectos de investigación o para la implementación de pruebas de tamizaje de VPH es necesario analizar las ventajas y desventajas de las pruebas del mercado.

Palabras clave: Papillomavirus Humano, Infecciones por Papillomavirus, Neoplasias del Cuello Uterino, Captura de Híbridos 2, Pruebas de ADN del Papillomavirus Humano.

Introducción

La citología convencional (CCU) fue por años la única prueba para el tamizaje del cáncer de cuello uterino (CaCu) y permite determinar si hay algún tipo de lesión en el cuello uterino. Sin embargo, presenta algunas limitaciones dado que es operador dependiente y para la lectura influyen: la calidad de la muestra, las características del extendido, la fijación de la lámina, la

presencia de células inflamatorias o detritus celulares que afectan la sensibilidad de la prueba, entre otros (1,2).

Teniendo en cuenta las limitaciones de la CCU y gracias a los avances tecnológicos se logró la implementación de pruebas moleculares para la detección del ADN del virus del papiloma humano (VPH), que es el principal agente causal para el desarrollo de CaCu; estas

^a Grupo de Prevención y Detección Temprana del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^b Subdirección General de Investigación, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

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

permiten saber si una mujer presenta infección por VPH, incluso antes de observar alguna lesión.

Las pruebas de VPH son analizadas a través de equipos semiautomatizados o automatizados que evitan los sesgos que dependen del observador y además tienen una mayor sensibilidad. Actualmente, las pruebas moleculares para la detección del VPH se han implementado en diferentes centros de diagnóstico e investigación; entre las técnicas que sobresalen se encuentran: Captura de híbridos II (Qiagen), Cobas 4800 (Roche), Cervista (Hologic), Aptima (Hologic), CareHPV (Qiagen), Onclarity (BD), entre otras (1,3-5).

En 2012, el Grupo de Prevención e Implementación, Sección de Detección Temprana y Prevención (PRI/EDP) de la Agencia Internacional para el Control del Cáncer (IARC) planteó un estudio multicéntrico de tamizaje y triage para cáncer de cuello uterino con pruebas del virus de papiloma humano (ESTAMPA), cuya finalidad fue reclutar 50.000 mujeres de diferentes países para estimar las características de desempeño de múltiples técnicas, solas o en combinación, para

la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG) histológicamente confirmadas en mujeres entre 30 y 64 años que resulten positivas en la prueba del VPH (6).

En Colombia, el proyecto se desarrolló en dos instituciones, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá y la Universidad de Antioquia. El reclutamiento inició en 2012 y hasta 2018 se reclutaron 11.000 mujeres en Soacha-Cundinamarca (a través del INC). A todas las participantes se les realizó la detección del VPH por una o dos tecnologías, en total, se emplearon 3 tecnologías durante el desarrollo del estudio y se realizaron 13.691 procesamientos. Se detectaron 1.714 mujeres con prueba positiva (15,6 %), siendo CHII la de mayor positividad (fig. 1).

El objetivo de esta nota técnica es describir la experiencia operativa de la implementación de técnicas moleculares en el laboratorio de ADN-VPH del INC para el desarrollo de un estudio multicéntrico de tamizaje y de triage de cáncer de cuello uterino (Estampa) en Soacha-Cundinamarca.

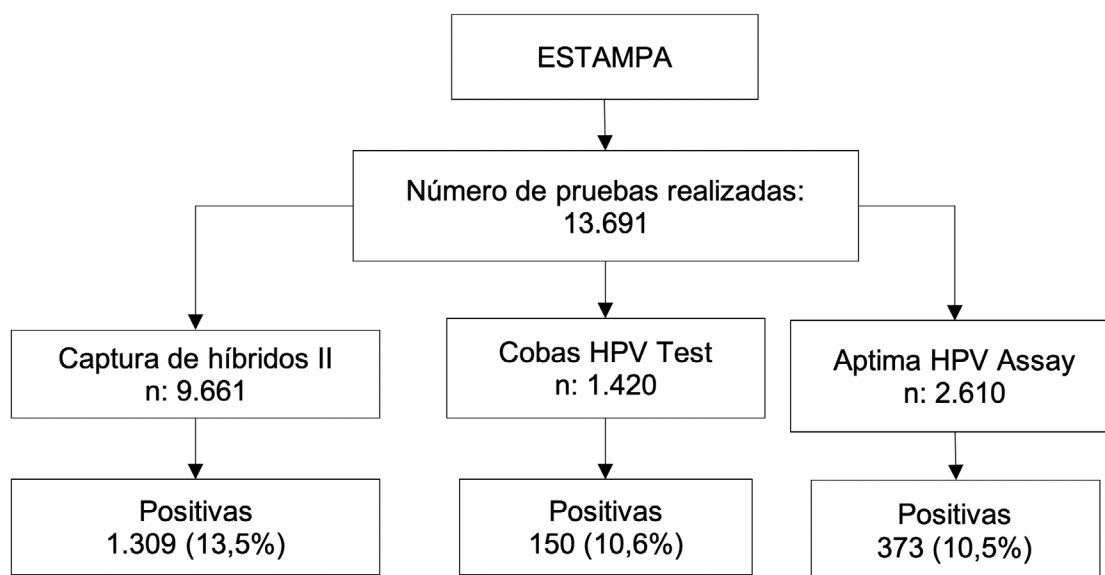


Figura 1. Pruebas moleculares para detección de virus del papiloma humano realizadas durante el proyecto: ESTAMPA.

Fuente. Fuente: Elaboración propia.

2. Experiencia en el Laboratorio

2.1 Obtención y conservación

La muestra se toma con un cepillo que recolecta células exocervicales y endocervicales; esta muestra es tomada por personal capacitado (principalmente

enfermeras) y en algunos sitios por auxiliares de enfermería con capacitación en toma de muestras del VPH. La muestra debe ser recogida en medios con solución conservante como: STM, PreservCyt o SurePath (tabla 1).

STM es el medio recomendado por Qiagen (casa comercial) para la realización de la prueba de CHII, sin embargo, como el proyecto requería la realización de otras pruebas de triage se decidió tomar las pruebas en el medio PreservCyt que permite procesar CHII, Aptima, Cobas 4800 y obtener un mayor volumen de

muestra. El medio PreservCyt contiene componentes que interfieren con la técnica de CHII por lo que se debe realizar una conversión previa al montaje, esta permite sedimentar, resuspender y desnaturalizar células cervicales que luego serán procesadas para determinar la presencia o la ausencia del VPH (7).

Tabla 1. Muestras cervicouterinas en medio STM, PreservCyt o SurePath

	Almacenamiento	Ventajas	Desventajas
STM	2 semanas a temperatura ambiente + 1 semana a 4 °C + 3 meses a -20 °C (medio original). - Postdenaturación -20 °C máximo 3 meses.	La denaturación no implica alta manipulación de la muestra	- Solo se tiene 1 ml de muestra. - No permite realizar citología en base líquida. - No se puede procesar por cobas 4800
PreservCyt	- Meses a temperatura ambiente, no debe congelarse (medio original). - Postdenaturación -20 °C máximo 3 meses	- Permite realizar varias pruebas de triage (cobas, CHII y Aptima). - Permite realizar citología en base líquida. - Volumen de muestra 20mL. - No requiere conversión para cobas	Alta manipulación de la muestra en la etapa de conversión para CHII
PSurePath	- Semanas a temperatura ambiente (medio original). - Postdenaturación -20 °C máximo 3 meses	- Permite realizar citología en base líquida. - Volumen de muestra (20 mL).	- Alta manipulación de la muestra en la etapa de conversión. - Para las dos tecnologías se debe realizar un pretratamiento a la muestra

2.2 Técnicas empleadas

Captura de híbridos II

Es una técnica in vitro donde se realiza la hibridación de ácidos nucleicos con amplificación de la señal y utiliza la quimioluminiscencia para la detección cualitativa de ADN de 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) en muestras cervicouterinas (7). El procesamiento de la muestra incluye: desnaturalización, hibridación del ADN-ARN viral, conjugación de anticuerpos y degradación del sustrato quimioluminiscente para determinar la presencia o la ausencia del ADN viral (3,7-9).

Al seguir el protocolo se evidenció que la técnica es estable, sin embargo, involucra un gran número de pasos que requieren la intervención del operador, así como diferentes equipos que pueden ser una limitante para laboratorios pequeños, proyectos con poco número de muestras y personal poco capacitado. Adicionalmente, al emplear varios equipos, estos pueden ser sensibles a la contaminación. Por ejemplo, el lavador de placas se puede contaminar y hacer que se pierdan los reactivos empleados o durante la desnaturalización se pueden perder células que contengan copias del virus, lo que puede disminuir la posibilidad de detectar quimioluminiscencia.

2.3 Cobas® HPV Test

Es una prueba cualitativa, automatizada y cerrada que emplea extracción del ADN viral y celular, para luego realizar una amplificación por PCR de las secuencias de ADN diana y utiliza pares de cebadores complementarios específicos del VPH. La técnica identifica 14 genotipos de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y reporta individualmente los genotipos 16 y 18; dependiendo el genotipo se requiere entre 300 y 1.000 copias/mL para la detección del virus (10).

En el estudio fue importante que la técnica contara con un control de B- globina para evaluar la integridad de la muestra y verificar los procesos de extracción, amplificación y detección (3,10); esto descartó la posibilidad de un volumen insuficiente de células cervicales en la muestra. Durante los montajes se presentaron inconvenientes relacionados con: el equipo (puntas cerradas que no dispensaron el reactivo), el personal (mal sellado de la placa durante el cambio

de equipo) y la infraestructura (cambios de voltaje o caídas parciales del servicio eléctrico que cancelaban los montajes).

2.4 Aptima HPV Assay

Es una técnica cualitativa in vitro, semiautomatizada que permite detectar la expresión del ARN mensajero (mRNA) de las oncoproteínas E6 y E7 presentes en los 14 tipos de VPH de alto riesgo (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68) y no discrimina los genotipos (11).

Esta técnica fue desarrollada por un laboratorio extrahospitalario que presentó inconvenientes logísticos y operacionales relacionados con: puntualidad en la entrega de resultados, falta de reactivos y posibilidad del cierre de la oferta del servicio por parte de la casa comercial, debido a la actualización de la tecnología (tabla 2).

Tabla 2. Características de Captura de Híbridos II, Cobas® HPV Test y Aptima HPV Assay

Características	Captura de Híbridos II (Qiagen)	Cobas® HPV Test (Roche)	Aptima HPV Assay (Hologic)
Plataforma	Rapid Capture System (automatizado)	Cobas 4800 System	Panther System
Genotipos detectados	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.	16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68.
Tecnología de detección	Amplificación de la señal y su posterior visualización por medio de quimioluminiscencia (una reacción química que produce luz).	PCR cualitativa en multiplex, todas las reacciones en un solo tubo.	Detección de la expresión del ARN mensajero de las oncoproteínas E6 y E7 y su posterior visualización por medio de quimioluminiscencia (una reacción química que produce luz).
Identificación de genotipos en grupos	No aplica	Identifica 14 genotipos de alto y reporta individualmente los genotipos 16 y 18.	No aplica
Segmento del genoma viral identificado	Utiliza una sonda complementaria para el genoma completo.	Amplifica un fragmento de gen viral L1.	Utiliza una sonda de ADN complementaria al ARN mensajero de las oncoproteínas E6/E7.
Control interno de la muestra	No tiene	Gen de beta-globina humana	Cinética diferencial de emisión de la luz.
Vol. de la muestra requerido	500 µl	400 µl	1000 µl

# de muestras requerido por procesamiento	88 muestras.	22 o 94 muestras.	Desde 1 muestra en adelante.
Ventajas	- Bajo riesgo de contaminación. - Da un resultado cuantitativo, el cual tiene una correlación relativa con el número de partículas virales presentes en la lesión. - Excelente reproducibilidad inter e intra laboratorio.	- Resultado de genotipos de alto riesgo. - Resultados individuales de VPH 16 y VPH 18. - Poca intervención del personal en la muestra. - Soporte para procesamiento de muestras en caso de emergencia.	- Permite detectar la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 identificando a las pacientes con riesgo elevado de presentar transformaciones malignas de las células del epitelio cervical. - No hay límite mínimo o máximo de muestras para poder realizar el procesamiento de las mismas.
Desventajas	- La contaminación debido a fallas en el lavador empleado. - Falsos negativos cuando hay escaso número de células con copias del virus (límite de detección). - No genotipa los tipos virales presentes en las muestras, por lo que para efectos del proyecto, no se puede evidenciar si la paciente en seguimiento tiene una infección persistente, una coinfección o una nueva infección.	- Al ser un equipo cerrado no se evidencian problemas en el procesamiento de las muestras sino hasta el final. - El equipo no requiere mucha intervención por parte del personal, sin embargo, cuando se requiere cambiar la placa de PCR al termociclador se debe sellar muy bien placa para evitar que se evaporen los controles o las muestras. - Si hay fallas de voltaje en la corriente o el equipo se apaga por alguna razón y no es posible recuperar el procesamiento.	- El control interno supervisa el procesamiento, pero, no es idóneo para evaluar la calidad de las muestras de cuello uterino. - Requiere muchas intervenciones del operador y diferentes procedimientos que pueden generar contaminación de las muestras.

3. Conclusión

La experiencia con las técnicas de CHII y Cobas HPV Test en el estudio multicéntrico de tamizaje y triage para cáncer de cuello uterino en Soacha (Cundinamarca) evidenció que son útiles para tamizaje del VPH debido a su alto valor predictivo negativo, sensibilidad y reproducibilidad; además son operativamente fáciles de realizar gracias a los equipos y al software empleado. Aptima HPV Assay, por el contrario, presentó varios inconvenientes al ser operativamente compleja de realizar. Adicionalmente, CHII y Aptima HPV exigen mayor manipulación de la muestra, lo que aumenta las probabilidades de contaminación de las mismas, mientras que Cobas HPV Test requiere una menor manipulación.

Por lo anterior, se sugiere que para el planteamiento de proyectos de investigación o para la implementación de pruebas de tamizaje de VPH se analicen las ventajas y las desventajas de las pruebas moleculares del mercado, como: el personal con el que se cuenta, el espacio del laboratorio, el volumen de muestras esperado, el objetivo del diagnóstico, entre otros aspectos. Esto con el fin de lograr que la técnica seleccionada cumpla con las expectativas del personal clínico o de los investigadores.

Adicionalmente, es importante en el desarrollo de proyectos de investigación y selección de pruebas para programas de tamización tener la certeza que al contratar con un laboratorio se cuente con las garantías necesarias durante todo el proceso.

Bibliografía

1. Rincón L, García D. Boletín Hechos y Acciones VPH. Bogotá D. C.: MinSalud - Instituto Nacional de Cancerología; 2012.
2. Contreras R. Papanicolaou y citología líquida en diagnóstico de cáncer de cérvix. Hospital Civil de Maracay. 2012. Comunidad y Salud (Maracay, Venezuela). 2015;13(1).
3. OPS. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino sección 2: resumen de las pruebas de VPH. O. P. Salud, Ed.; 2012. [Recuperado el 24 de Marzo de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=docview&Itemid=270&gid=36609&lang=es
4. Ngou J, Gilham C, Omar T, Goumbri-Lompo O, Doutre S, Michelow P, et al. Comparison of Analytical and Clinical Performances of the Digene HC2 HPV DNA Assay and the INNO-LiPA HPV Genotyping Assay for Detecting High-Risk HPV Infection and Cervical Neoplasia Among HIV-Positive African Women. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015;68(2):162-8. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000428>
5. Sasagawa T, Maehama T, Osaka Y, Sakamoto J, Shibata T, Fujita S, et al. Comparison of the digene hybrid capture 2 and Roche cobas 4800 HPV tests for detection of CIN2+ in a referral population in Japan. J Med Virology. 2018; 90(5):972-80. <https://doi.org/10.1002/jmv.25025>
6. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, González P, Ferrera A, Picconi MA, et al. Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: the ESTAMPA screening study protocol BMJ Open. 2020;10(5):e035796. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035796>
7. Qiagen NV. Inserto Prueba digene® HC2 HPV DNA Instrucciones de uso. Estados Unidos. 2010. [Recuperado el 24 de marzo 2018]. Disponible en: <https://www.qiagen.com/uz/resources/download.aspx?id=6396d4fd-c301-4fea-b5b1-01924735d980&lang=es>
8. Román G. Captura Híbrida de ADN del Virus de Papiloma Humano en la Detección de Tipos de Alto Riesgo para el Cáncer de Cérvix Uterino (Revisión Bibliográfica). Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2008;LXV(585):285-90.
9. Apas A, Perrotta M, Maciel A. Aplicaciones clínicas, toma de la muestra y lectura de los test de HPV [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de patología del tracto genital inferior y colposcopia; 2016. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/images/Moodulo_COMRA_test_VPH.pdf
10. Hoffmann-La Roche. Inserto cobas® 4800 HPV Test (2010). [Recuperado el 24 de marzo de 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/p100020s017c.pdf
11. Hologic. Inserto Aptima HPV Assay. (2017). [Recuperado el 24 de marzo 2018]. Disponible en: https://www.hologic.com/sites/default/files/package-insert/AW-14517-301_003_01.pdf