

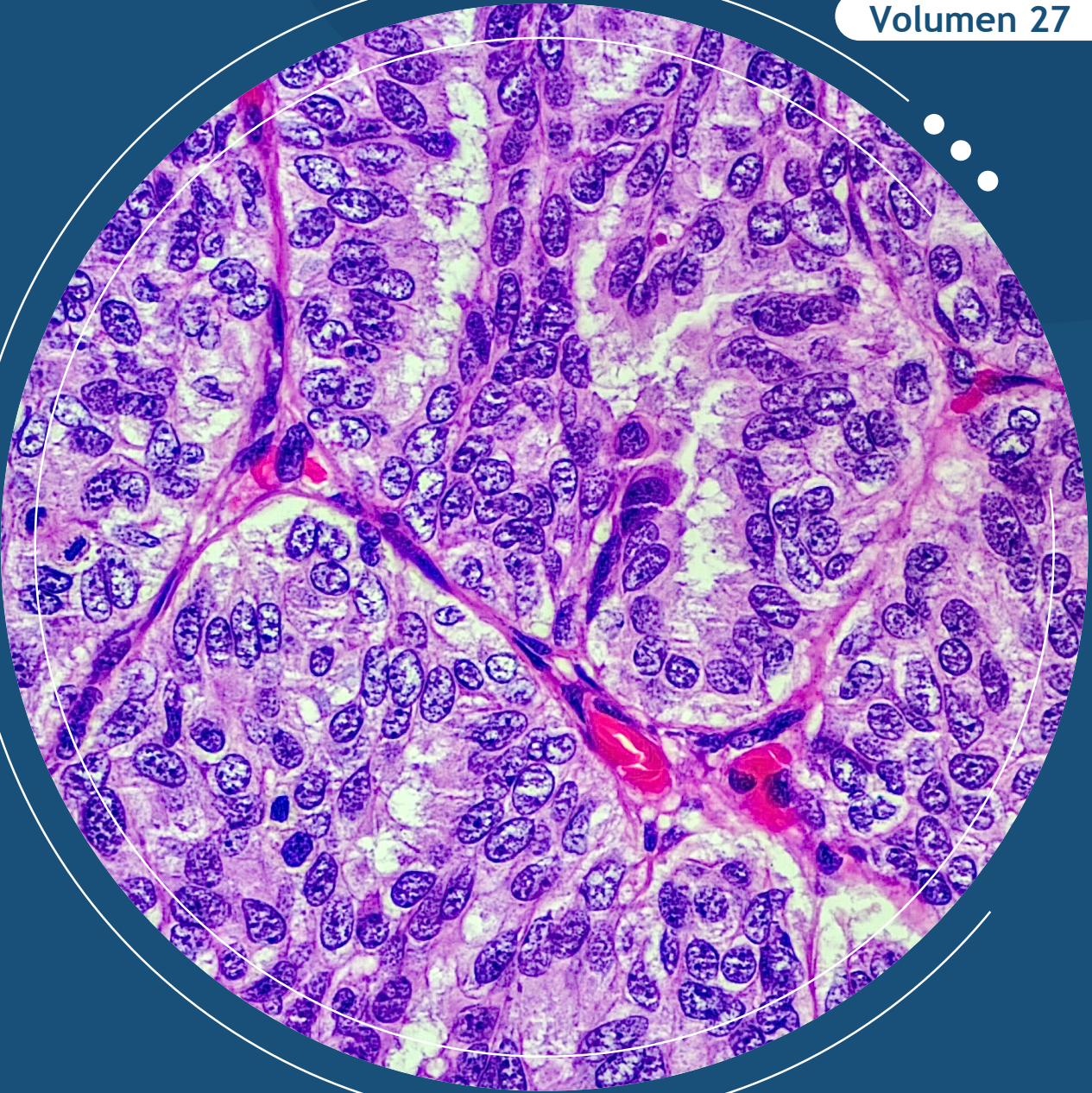
Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Julio - Septiembre / 2023

Núm. 3

Volumen 27



Instituto Nacional
de Cancerología
Colombia
Por el control del cáncer

Imagen de portada

Microfotografía en alto aumento (40X), usando método de tinción de hematoxilina-eosina, que muestra un tumor aneal con formación de estructuras papilares, con un cuerpo fibrovascular central tapizado por doble capa de células epiteliales y mioepiteliales, focos de atipia citológica, mitosis atípicas y patrón de crecimiento expansivo.

Microscopio Olympus CX43, cámara Olympus EP50, aplicación EPview. Autores de la imagen: María Janeth Vargas Manrique, María Angélica Murillo Salas, William Andrés Piñeros Castillo, Juan David Lalinde Triviño, Oscar Suescún Garay, David Andrés Viveros Carreño, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

En este artículo: Piñeros-Castillo WA, Lalinde-Triviño JD, Murillo-Salas MA, Vargas-Manrique MJ, Suescún-Garay O, Viveros-Carreño D. Hidradenocarcinoma *in situ* papilífero vulvar: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):361-7. <https://doi.org/10.35509/01239015.890>

Cover image

High-magnification microphotography (40X), using hematoxylin-eosin staining, showing an adnexal tumor with formation of papillary structures, with a central fibrovascular body lined by a double layer of epithelial and myoepithelial cells, foci of cytologic atypia, atypical mitoses, and expansive growth pattern.

Olympus CX43 microscope, Olympus EP50 camera, EPview application. Image authors: María Janeth Vargas Manrique, María Angélica Murillo Salas, William Andrés Piñeros Castillo, Juan David Lalinde Triviño, Oscar Suescún Garay, David Andrés Viveros Carreño, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

In this article: Piñeros-Castillo WA, Lalinde-Triviño JD, Murillo-Salas MA, Vargas-Manrique MJ, Suescún-Garay O, Viveros-Carreño D. Hidradenocarcinoma papilliferum of the vulva *in situ*: case report and literature review. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):361-7. <https://doi.org/10.35509/01239015.890>

COMITÉ DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Editores asociados

Alvaro Quintero Posada

Subdirector General de Investigaciones y Salud Pública
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Carlos Alfonso Duarte

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

Carlos Andrés Carvajal

Unidad Funcional Cirugía de Tórax,
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Carlos Arturo Hernández

Instituto Nacional de Salud.
Colombia

Diego Felipe Ballén

Unidad de Oncología Clínica,
Instituto Nacional de Cancerología,
Colombia

Enrique Cadena-Piñeros

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

Herney Andrés García

Sección Urología, Epidemiología e
Investigación Clínica, Universidad del
Valle. Colombia

Humberto Martínez-Cordero

Unidad de Hemato-Oncología. Centro de
Excelencia en Mieloma Múltiple (CEMMINC),
Instituto Nacional de Cancerología,
Colombia

Jovanny Zabaleta

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

Juan Esteban García

División de Hematología y Oncología,
Mayo Clinic Arizona, Scottsdale,
Arizona. U.S.A.

Luis Felipe Torres

Grupo Radioterapia Oncológica,
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

M. Constanza Camargo

Earl Stadtman Investigator, Division
of Cancer Epidemiology and Genetics,
National Cancer Institute. U.S.A.

María Mercedes Bravo

Grupo Biología del Cáncer,
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Marion Piñeros

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

Raúl Murillo

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

Ricardo Sánchez

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

Miembros honoríficos

Jean Paul Vernot

Instituto de Investigaciones
Biomédicas, 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. U.S.A.

Mónica Molano

Medical Scientist. The Royal Women's
Hospital. Australia

Sandra Milena Quijano

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

Stefano Vinaccia Alpi

Grupo de Investigación Calidad de vida
y Bienestar psicológico en contextos
clínicos de la salud y ambientes
psicosociales, Universidad Santo
Tomás. Colombia

Carmen García-Macías

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

Presidente

Carolina Wiesner Ceballos

Editora Jefe
Revista Colombiana de Cancerología.
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Editora asistente

Martha Patricia Rojas Hurtado

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Secretaria del Comité

Angy Carolina Torres Bocachica

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Corrección de estilo

Gustavo Patiño Díaz

Corrector de estilo en español
Colombia

Erika Tanacs

Corrector de estilo en inglés
Colombia

Diseño y diagramación

Luz Ángela Aguilar Ortigoza

Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología 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 Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4902 - Página web: www.cancer.gov.co - correo electrónico: revista@cancer.gov.co

Tarifa postal reducida No 2009-392

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

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

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Estatutaria 1581 de 2012 y el Decreto Reglamentario 1377 de 2013, por los cuales se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales en Colombia.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología
Calle 1 No. 9-85
Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4902



La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



• SUMARIO •

329 Editorial

De la enfermedad al enfermo

Adriana Margarita Serna Lozano

Artículos originales

332 Espiritualidad y calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado

Sofía Elizabeth Muñoz-Medina, Claudia Isabel Hernández-Castillo, Ricardo Sánchez-Pedraza

342 Características de los pacientes diagnosticados con neoplasias malignas sólidas en un centro oncológico de Cartagena, Colombia (2015-2020)

Ana Lozano, Nelson R. Alvis-Zakzuk, Lina Marcela Moyano, Haroldo Estrada-López, Luis Fernando Viaña-González, Yulieth Acevedo-Pérez, Ramiro Bermúdez-Iguarán, Alexander Sanmiguel-Wong, Roger Henao-Herrera, Nelson J. Alvis-Zakzuk, Josefina Zakzuk-Sierra

Reportes de casos

355 Cáncer en un deportista: efectos de un plan de entrenamiento físico de 16 semanas en ambiente Outdoor, durante y después de la quimioterapia. Reporte de caso

Rodrigo Antonio Rojo-Castro, Javier Ignacio Bravo-Gatica

361 Hidradenocarcinoma *in situ* papilífero vulvar: reporte de caso y revisión de la literatura

William Andrés Piñeros-Castillo, Juan David Lalinde-Triviño, María Angélica Murillo-Salas, María Janeth Vargas-Manrique, Oscar Suescún-Garay, David Viveros-Carreño

368 Incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC: un evento adverso prevenible

Jesús Ricardo Arias-Cubaque, Claudia Vaca-González, Rubén Heli Silva-Muñetones

374 Tumor tritón maligno. Reporte de dos casos

Alicia Quiroga-Echeverri, Luis Gabriel González-Pérez, Juan Fernando Arango-Arteaga, Jaime Andrés Triana-Godoy, Ana María Arango-Rivas

Artículos de revisión

380 Bioimpedancia eléctrica como una alternativa para el estudio del cáncer colorrectal (CCR) basada en la teoría de cancerización de campo

Victoria Eugenia Aguirre-Cardona, Carlos Augusto González-Correa, Samuel Alberto Jaimes

Nota técnica

389 Obtención y caracterización de esferoides utilizando células de adenocarcinoma de colon SW480

Susana Ceballos-Duque, María Elena Maldonado-Celis, Yuliet Montoya

CONTENTS

Editorial

- From the illness to the sick person** **329**
Adriana Margarita Serna Lozano
-

Original articles

- Spirituality and quality of life in patients with advanced cancer** **332**
Sofía Elizabeth Muñoz-Medina, Claudia Isabel Hernández-Castillo, Ricardo Sánchez-Pedraza
-

- Characteristics of patients diagnosed with solid malignant neoplasms in a cancer center in Cartagena, Colombia (2015-2020)** **342**
Ana Lozano, Nelson R. Alvis-Zakzuk, Lina Marcela Moyano, Haroldo Estrada-López, Luis Fernando Viaña-González, Yulieth Acevedo-Pérez, Ramiro Bermúdez-Iguarán, Alexander Sanmiguel-Wong, Roger Henao-Herrera, Nelson J. Alvis-Zakzuk, Josefina Zakzuk-Sierra
-

Case report

- Cancer in an athlete: effects of a 16-week physical training plan in an outdoor environment during and after chemotherapy. Case report** **355**
Rodrigo Antonio Rojo-Castro, Javier Ignacio Bravo-Gatica
-

- Hidradenocarcinoma papilliferum of the vulva *in situ*: case report and literature review** **361**
William Andrés Piñeros-Castillo, Juan David Lalinde-Triviño, María Angélica Murillo-Salas, María Janeth Vargas-Manrique, Oscar Suescún-Garay, David Viveros-Carreño
-

- Physicochemical incompatibility between tacrolimus and PVC: A preventable adverse event** **368**
Jesús Ricardo Arias-Cubaque, Claudia Vaca-González, Rubén Heli Silva-Muñetones
-

- Malignant triton tumor: report of two cases** **374**
Alicia Quiroga-Echeverri, Luis Gabriel González-Pérez, Juan Fernando Arango-Arteaga, Jaime Andrés Triana-Godoy, Ana María Arango-Rivas
-

Review articles

- Electrical bioimpedance as an alternative for studying colorectal cancer (CRC) based on field cancerization theory** **380**
Victoria Eugenia Aguirre-Cardona, Carlos Augusto González-Correa, Samuel Alberto Jaimes
-

Technical notes

- Obtaining and characterization of spheroids using colon adenocarcinoma SW480 cells** **389**
Susana Ceballos-Duque, María Elena Maldonado-Celis, Yuliet Montoya
-

EDITORIAL

De la enfermedad al enfermo

From the illness to the sick person

*¿Qué es lo más valiente que has dicho jamás?,
preguntó el niño.
“Ayúdame”, dijo el caballo.*

El niño, el topo, el zorro y el caballo, Charlie Mackesy.

Desde la perspectiva de la Medicina contemporánea, que se centra en la solución práctica y eficiente de la enfermedad, el cáncer es especialmente eficaz en obligarnos a sacar la mirada del órgano enfermo para tener una vista panorámica de quien lo padece. Abrir el *zoom* permite apreciar a la persona en su totalidad, incluyendo su entorno, su red de apoyo, su sistema de creencias y otros aspectos que configuran la complejidad humana. Lo primero es encarar el diagnóstico de cáncer en estado avanzado, mediante una toma de decisiones dirigida hacia la definición de diferentes oportunidades y estrategias, para aliviar los síntomas relacionados con el avance de la malignidad y acompañar al enfermo en el tránsito al final de la vida. *Acompañar*, es la palabra que conviene usar y esta, que es en realidad una actitud, impone también la necesidad de encontrar un balance razonable entre expectativas y realidades.

Quienes se dedican al manejo de los pacientes oncológicos tendrán la necesidad de fortalecer el propio espíritu, de mirarse adentro con honestidad para lograr entregar lo suficiente y no solo lo necesario. Nos corresponde llevar en nuestro quehacer una mezcla de profesionalismo, experiencia, sensibilidad, delicadeza, asertividad y prudencia, como atributos fundamentales de un equipo terapéutico que se dedique al cuidado de quienes conviven con el *emperador de todos los males*, como sabiamente le llamó el célebre ganador del Premio Pulitzer, Sidhartha Mukherjee, al cáncer.

Para orientar qué hacer en el escenario de la malignidad que ha progresado y no hay cómo detenerla, existen las guías de manejo y las juntas multidisciplinarias. El resultado que persiguen estas herramientas es enmarcar una toma de decisiones definidas y ejecutadas idealmente, por un equipo bien articulado, en la búsqueda del mejoramiento en la calidad de vida del enfermo durante el tiempo que le quede. *El tiempo que le quede*. Es la declaración de que la evolución natural de la enfermedad está sucediendo, aunque nos hayamos permitido pensar que la ciencia es capaz de batallar indefinidamente contra la muerte. No es así, y no hay cómo controvertir esta realidad.

Vale creer que podemos prolongar la vida, pero vale también considerar que —dure lo que dure— lo más importante es que, según los estándares de cada individuo, esta sea una buena vida. Para eso, la segunda mitad del siglo XX nos dejó el cuidado paliativo, del que, a propósito, en la escuela de Medicina podríamos empaparnos más; por fortuna, cada vez son más los que dedican su tiempo de formación como especialistas en ello. Colombia necesita a gritos una estructura más sólida y accesible en cuidado paliativo para todos los enfermos que lo requieren, y en eso no somos los únicos. Latinoamérica está rezagada en ese aspecto si nos comparamos con países de primer mundo, como Estados Unidos, Canadá y la mayoría de los países de la Unión Europea. Con esto no digo que estas naciones lo tengan todo ganado, el reto es para todos si nos fijamos en las proyecciones de la OMS, que estiman que el número de personas con necesidad de recibir cuidados paliativos, casi se duplicará en 2060, de 26 a 48 millones en todo el mundo (1).

Buena parte de la paliación se trata de la espiritualidad, porque es profundamente espiritual el relato de cada uno frente a la cercanía con la muerte. Cuando el escenario se oscurece, viene una infinidad de preguntas que van surgiendo atropelladas en unos y paulatinas en otros, pero casi siempre llegan conteniendo grandes verdades de nuestra naturaleza física y metafísica. *¿Cuánto tiempo me queda? ¿Hay algo más por hacer? ¿Toda esperanza está perdida? ¿Voy a sufrir? ¿Estaré consciente? ¿Voy a depender por completo del cuidado de otros hasta para lo más básico de mi supervivencia? ¿Cómo se muere uno de esta enfermedad? ¿Existe la vida después de la muerte? ¿Y si lo que viene es la nada? ¿Eso era todo, aquí acaba todo esto? ¿Serán verdad el cielo y el infierno?* Una vez que nos enteramos de que hemos empezado a morir, daríamos todo aquello que tanto nos esforzamos en adquirir, por obtener estas respuestas.

La noticia es que, sobre lo relacionado con el dolor y la dependencia, nos las hemos ido arreglando, pero, aunque lo que viene después de morir es sorpresa para todos, lo de preparar el espíritu también tiene su método. El asunto es que para eso hay claves comunes a todas las culturas, ahí están en los libros y escrituras, en los santos, monjes y sabios también, pero por una extraña razón, no se aprenden en piel ajena, es necesario experimentar en la propia y ahí sí se van descifrando.

El libro tibetano de la vida y de la muerte explora la continuidad entre las dos (2), lo que contrarresta la connotación nefasta de la muerte que en general guardamos en Occidente. El texto propone un método para alcanzar la liberación definitiva del espíritu e impedir que siga renaciendo infinitamente, en formas alternas de cuerpos sometidos a los dolores y padecimientos de la carne. Después de navegar en sus páginas queda la idea de que hace falta prepararse para la muerte con tanta laboriosidad como lo hacemos para la vida y de que esas preguntas formuladas tienen respuestas muy diversas dependiendo de nuestro contexto vital y del ejercicio individual y colectivo por explicar lo que sigue siendo misterioso a la luz de la razón. Podemos prepararnos para no sufrir injustificadamente ante lo desconocido, una vez que hemos aprendido a desprendernos. De ahí la importancia del artículo original incluido en este número de la *Revista Colombiana de Cancerología* dedicado a la espiritualidad y calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado.

Atender las necesidades del mundo interior del enfermo genera curiosidad espiritual, y en la búsqueda de respuestas me ha resonado el concepto de que, según el budismo, *el cuerpo es una conciencia visible* y se me ocurre que no existe en la línea de la vida una mirada al interior más honesta, más solitaria y más profunda que la que sucede cuando vemos de cerca el fin. En momentos en los que toda esperanza de volver al goce de una existencia saludable se transforma en la comprensión de la incurabilidad, toda la energía dedicada hasta hace poco en la lucha terapéutica se vuelca en el espíritu. De ahí que resulte tan valioso que consideremos entonces, como especie en evolución, la obligatoriedad de ayudar a los enfermos a fortalecer respetuosamente su espiritualidad, desde su propio aprendizaje vital. Alentar a pacientes y familiares a buscar alivio en estas instancias a través, por ejemplo, de la incondicionalidad en el amor es fácil, porque ese sentimiento suele acompañar momentos así, tal vez por la seguridad de que alguien está a su lado, ya sin el peso de la proyección futura, lo que aligera la carga de las culpas, los reproches y los compromisos, para darle paso a la forma más valiosa de compañía. Conviene invitarles también a decir la verdad, es lo mínimo que un ser humano merece, para poner la casa en orden, recordar la vida y disponer lo que haga falta. Dada la facilidad con la que la espiritualidad se confunde con la religiosidad, conviene aclarar que la primera es una dimensión amplia de la persona, que contiene entre otras cosas su propósito vital, y que esta puede o no contener a la segunda. Así que no está demás dejar en esta reflexión unas palabras sobre el poder de las doctrinas de fe en la espiritualidad.

Los sistemas de creencias obedecen a la esperanza humana de una verdad alentadora que habita en el interior del ser y que se va revelando en la medida en que nuestros actos nos acerquen a esa deidad bienhechora, capaz de trascender a las claudicaciones de la máquina corporal para darle paso a un alma imperecedera. En eso coinciden con algunas sumas y restas todas las doctrinas religiosas. Con eso en mente, resulta lógico que, en estos días de diásporas, mezclas raciales, guerras, migrantes y refugiados, existan manuales de asistencia espiritual para los enfermos que son puestos en práctica por miles de médicos, sacerdotes y voluntarios al rededor del mundo (3). En ellos se explican la enfermedad y la muerte desde la

perspectiva de las religiones prevalentes en el mundo: budistas, hinduistas, católicos, evangélicos, cristianos mormones, judíos, musulmanes suníes, chiíes y, también, ateos. Para cada uno de ellos se explican de forma breve y eminentemente práctica, rituales, ayunos, sacramentos, plegarias, ceremonias, alimentación e incluso objetos sagrados relacionados con la enfermedad y la muerte. Todo con el fin de acompañar respetuosamente el proceso de cada enfermo cuidando de orientar sin vulnerar las creencias de cada cual.

A pesar de tener la fortuna de enfrentar estos retos con compañía, no sé si exista una soledad más auténtica que la que se vive en el final de la vida y, a diferencia de otros tipos de muerte, la inminencia de la muerte por cáncer deja tiempo para pensar en la trascendencia del alma, en la posibilidad de regresar al Dios de cada uno y en la manera de dejar la casa en orden antes del gran viaje.

La espiritualidad en el fin de la vida es entonces una oportunidad para ejercer el perdón, la caridad, la compasión y el amor. De este aprendizaje profundo e íntimo no solo se lucra el enfermo, sino que llega repleto de mensajes de gran poder también para los que le acompañan en el proceso y, sí, eso nos incluye a los médicos, conviene ver cuántas oportunidades nos da la profesión para aprender a acompañar y, por qué no, para ir aprendiendo a morir.

Adriana Margarita Serna Lozano

¹ Miembro de la Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax ASONEUMOCITO, Bogotá, D. C., Colombia.

² Miembro de la Asociación Colombiana de Cirugía de Tórax ASOCOLTÓRAX, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: serna.adriana@gmail.com

Citación:

Serna Lozano AM. De la enfermedad al enfermo. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):329-31.
<https://doi.org/10.35509/01239015.1013>

Referencias

1. Universidad de Navarra. La mitad de la población mundial necesitará en 2060 cuidados paliativos en procesos graves y al final de la vida [internet]. 2022. Disponible en: <https://www.unav.edu/noticias/-/contents/23/06/2022/la-mitad-de-la-poblacion-mundial-necesitara-en-2060-cuidados-paliativos-en-procesos-graves-y-al-final-de-la-vida/content/lovPblW1fC70/39362842#:~:text=El%20n%C3%BAmero%20de%20personas%20con,al%20final%2>
2. Rimpoché S. El libro tibetano de la vida y de la muerte. Colombia: Urano; 2022.
3. Fundación “La Caixa”. Atención integral a personas con enfermedades avanzadas [internet]. 2023. Disponible en: <https://fundacionlacaixa.org/es/atencion-integral-personas-enfermedades-avanzadas-descripcion#:~:text=El%20programa%20para%20la%20atenci%C3%B3n,aspectos%20emocionales%2C%20sociales%20y%20espirituales>

ARTÍCULO ORIGINAL

Espiritualidad y calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado

Spirituality and quality of life in patients with advanced cancer

Sofía Elizabeth Muñoz-Medina^{1,2}, Claudia Isabel Hernández-Castillo¹, Ricardo Sánchez-Pedraza^{1,2}

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

² Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 15/09/2022

Fecha de aceptación: 03/02/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

Citación:

Muñoz-Medina SE, Hernández-Castillo CI, Sánchez-Pedraza R. Espiritualidad y calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):332-41. <https://doi.org/10.35509/01239015.914>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Sofía Elizabeth Muñoz Medina

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia. Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Correo electrónico: semunozme@unal.edu.co

Abstract

Objectives: In patients with advanced-stage cancer, quality-of-life alterations are an important outcome to evaluate. It has been proposed that health interventions aimed at improving quality of life should be more effective, and spirituality may be related to it. This article aimed to determine factors related to spirituality and quality of life in patients with advanced cancer.

Methods: An observational cross-sectional study was carried out in patients with advanced cancer, applying the FACIT-Sp (Quality of Life Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being) scale. A multiple linear regression was developed with the score of the spirituality domains of the FACIT-Sp scale as the dependent variable, and the sociodemographic and clinical characteristics and the quality-of-life components of the FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) scale as explanatory variables.

Results: Among the 476 patients selected in the outpatient and chemotherapy services of the Instituto Nacional de Cancerología (INC), a median age of 61 years (IQR=15.5) was found, and the majority (65%) were from Bogotá. Separately, greater spirituality was associated with higher quality of life in patients (FACT-G scale), with a correlation of 0.58 ($p < 0.001$). When reviewed together, greater spirituality was found in the female gender, in non-single patients, and in patients with a higher score on the FACT-G scale and in the domain of physical well-being.

Conclusions: Spirituality in patients with advanced cancer is positively correlated with female gender, having a partner, quality of life, and physical well-being.

Keywords: Spirituality, quality of life, neoplasm metastasis, neoplasms, surveys and questionnaires, needs assessment

Resumen

Objetivos: En los pacientes con cáncer en estado avanzado, la afectación de la calidad de vida es un resultado importante de evaluar. Se ha planteado que las intervenciones en salud destinadas a mejorar la calidad de vida sean más efectivas, y la espiritualidad se puede relacionar con esta. El objetivo fue determinar los factores relacionados con la espiritualidad y la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de corte transversal en pacientes con cáncer avanzado, aplicando la escala FACIT-Sp (*Quality of life Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being*). Se desarrolló una

regresión lineal múltiple con la puntuación de los dominios de espiritualidad de la escala FACIT-Sp como variable dependiente y las características sociodemográficas, clínicas y los componentes de calidad de vida de la escala funcional general *Functional Assessment of Cancer Therapy - General* (FACT-G) como variables explicativas.

Resultados: Entre los 476 pacientes seleccionados en los servicios de consulta externa y quimioterapia del Instituto Nacional de Cancerología (INC) se encontró una mediana de edad de 61 años (RIC=15,5), la mayoría (65%) eran de Bogotá. De manera aislada, se encontró que, a mayor espiritualidad, mejor calidad de vida del paciente (escala FACT-G), con una correlación de 0,58 ($p<0,001$), y cuando se revisaron en conjunto, se evidenció una mayor espiritualidad en el género femenino, en no soltero(a), y en puntajes mayores en la escala general de calidad de vida (FACT-G) y en el dominio de bienestar físico.

Conclusiones: La espiritualidad en pacientes con cáncer avanzado se correlaciona positivamente con el género femenino, tener pareja, la calidad de vida y con el bienestar físico.

Palabras clave: espiritualidad, calidad de vida, metástasis de la neoplasia, neoplasias, encuestas y cuestionarios, evaluación de necesidades

Introducción

Las personas con diagnóstico de cáncer avanzado frecuentemente experimentan miedo, angustia, temor, depresión y aislamiento, lo que puede afectar la salud física y emocional (1-3). Recientemente, la investigación oncológica ha identificado que además del diagnóstico y el tratamiento, los aspectos psicológicos y sociales son relevantes en el escenario clínico por su influencia en el concepto de *calidad de vida relacionada con la salud* (CVRS) (4,5). Este concepto permite evaluar la percepción de los pacientes acerca de los efectos de la enfermedad y los tratamientos en los aspectos físicos, psicológicos, económicos, espirituales y sociales de la vida (6,7), por lo que es relevante la evaluación de la CVRS en los pacientes con cáncer avanzado, tanto como la supervivencia (8,9).

En los últimos años, la *espiritualidad* ha empezado a cobrar importancia en el cuidado de los pacientes, pues al proporcionar herramientas como la *esperanza*, el afrontamiento de la enfermedad oncológica se relaciona positivamente con la *calidad de vida* y también con la toma de decisiones durante las diferentes etapas de la enfermedad y al final de la vida (10). Diversos estudios han evidenciado que el apoyo médico espiritual contribuye a la *calidad de vida*, a pesar de que algunos pacientes pueden considerar su enfermedad como un sufrimiento espiritual o “castigo de Dios”, aspecto que resalta la necesidad de que en las instituciones de salud se les brinde apoyo y orientación adecuados sobre aspectos espirituales a los pacientes oncológicos (11).

El constructo (12) de la *espiritualidad* ha sido incorporado a la escala de *calidad de vida* FACIT-Sp (*Quality of life Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being*), utilizada en pacientes crónicos o con cáncer. Esta escala construye la definición de *espiritualidad* centrada

en el *significado o sentido de la vida* refiriéndose al *propósito de vida*, el *logro de la paz y trascendencia*, incluyendo la *fe* como una creencia en algo externo con poder trascendente, sin que se relacione con el constructo de religiosidad al no medir su pertenencia a un credo o su participación en rituales (13-15).

Entre las diferentes escalas que se han usado para “medir” la CVRS, las más utilizadas son la *escala de calidad de vida en general* (FACT-G) y la FACIT-Sp ya referida (14-19). La escala FACT-G (por sus siglas en inglés de *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) —validada para su uso en diferentes países de Latinoamérica— corresponde a la evaluación funcional de la terapia ofrecida a enfermedades crónicas incluido el cáncer; esta genera un reporte de propiedades psicométricas adecuadas para la medición de CVRS en población oncológica: evalúa el *estado físico general de salud* (PWB, por sus siglas en inglés) con 7 ítems; el *bienestar social* (SWB, por sus siglas en inglés) con 7 ítems; el *bienestar emocional* (EPW, por sus siglas en inglés) con 6 ítems y el *bienestar funcional* (FWB, por sus siglas en inglés) con 7 ítems. Cada pregunta tiene cinco opciones de respuesta tipo Likert, cuyos resultados de las 4 propiedades psicométricas son sumados para obtener un resultado general de la escala, donde un mayor puntaje total de la escala indica una mejor *calidad de vida* (14,20-23). En Colombia se encontró una adecuada consistencia interna y confiabilidad test-retest con este instrumento (Alpha de Cronbach=0,8 y concordancia y correlación de Lin entre 0,64 y 0,76) (20,22).

La escala FACIT-Sp, creada posteriormente, incluyó los mismos dominios de la escala FACT-G y adicionó 12 ítems con las mismas opciones de respuesta para la evaluación de la *espiritualidad*, esta última compuesta por una estructura de tres factores, dominios o componentes: “Significado”, “Paz” y “Fe”. El factor Significado/Paz se divide en el

“Significado” (sentido y propósito que se le da a la vida) de tipo cognitivo y el de “Paz” de tipo afectivo, mientras la “Fe” se refiere a la relación entre la fe y el afrontamiento de la enfermedad. En Colombia esta escala se validó en pacientes con cáncer, evidenciando una adecuada consistencia interna para estos dominios (Alpha de Cronbach=0,89 para el total de la escala y 0,80 para el dominio de *bienestar espiritual*); se observó un mejor ajuste al incluir los tres dominios (como en la escala original) a diferencia de solo dos dominios (14).

El objetivo de esta investigación fue determinar los factores relacionados con la *espiritualidad* y la *calidad de vida* en pacientes con cáncer avanzado atendidos en una institución de salud de Bogotá.

Metodología

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, prospectivo, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en Bogotá, entre julio de 2019 y junio de 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con cáncer avanzado, cuyas historias clínicas informaran metástasis (estadio IV) según la clasificación TNM (Tumor, Número de ganglios y Metástasis) o la definición del *National Cancer Institute (NCI)* —aquel que se ha diseminado a otras partes del cuerpo o que no se le puede ofrecer tratamiento curativo (24)—, independientemente del tiempo de diagnóstico y la extensión de la enfermedad.

Se excluyeron los pacientes con alteraciones sensoriales o cognitivas que no permitieran utilizar los instrumentos de medición y los que no aceptaron participar. Este estudio hizo parte del proyecto de investigación de sobrecarga en cuidadores de pacientes con cáncer avanzado, e incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer avanzado que respondieron una encuesta y las escalas FACT-G y FACIT-Sp. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigaciones (CEI) del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en la sesión del 25 de julio de 2018, Acta N° 026 de 2018.

La muestra se seleccionó mediante consulta de la historia clínica de pacientes programados para consulta externa, cuidados paliativos o quimioterapia en el INC. Una vez verificados los criterios de inclusión —revisando los códigos CIE10 y la clasificación TNM y/o estadificación grado IV correspondiente a cáncer con metástasis—, uno de los investigadores se contactó telefónica o

personalmente con los pacientes, les explicó los objetivos, los beneficios y los riesgos de participar, con el fin de contar con su consentimiento verbal. De manera presencial se aplicó el formato de recolección de datos que contenía preguntas sociodemográficas y clínicas (edad, género, nivel de escolaridad, procedencia, ocupación, estado civil, estrato socioeconómico, fecha de diagnóstico, tratamiento y puntuación en la herramienta de funcionalidad de Karnofsky) (25) y posteriormente se aplicaron las escalas de *calidad de vida* general (FACT-G) y *bienestar espiritual* (FACIT-Sp).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables independientes (datos sociodemográficos y clínicos) y luego se hizo el análisis de las dos escalas medidas con sus subcomponentes por separado. Para las variables continuas se utilizaron medias o medianas con sus respectivas medidas de dispersión: desviaciones estándar (DE) o rangos intercuartílicos (RIC), respectivamente, según la normalidad de los datos (Test Shapiro Wilk). Las variables categóricas se resumieron en forma de frecuencias absolutas y relativas.

Las variables independientes exploradas fueron: edad, género, escolaridad, procedencia, ocupación, estado civil, estrato socioeconómico, tipo de cáncer, tiempo desde el diagnóstico, puntaje de la escala de Karnofsky, puntaje de la escala FACT-G con sus dominios (*bienestar físico, bienestar social, bienestar emocional y bienestar funcional*) y tipo de tratamiento.

Se determinó la correlación de Spearman entre cada una de las variables independientes registradas, contra la escala general FACT-G, contra la escala FACIT-Sp, y contra cada uno de sus componentes. Posteriormente, se realizó la correlación de la escala FACT-G contra la escala FACIT-Sp y sus subcomponentes entre sí.

Finalmente, se hizo un análisis exploratorio de la posible relación entre las variables independientes registradas y el componente de *espiritualidad* de FACIT-SP y sus subcomponentes de “Significado”, “Paz” y “Fe” por medio de regresiones lineales múltiples.

Para las pruebas de hipótesis se utilizaron un nivel de significancia del 5% e hipótesis de dos colas.

Teniendo en cuenta el principio de parsimonia se intentó seleccionar el mejor modelo de regresión entre las variables sociodemográficas y clínicas de manera independiente y en conjunto, contra los puntajes de la escala general de *calidad de vida* (FACT-G), el componente de *espiritualidad* de la escala FACIT-Sp y con cada uno de sus subcomponentes “Significado”, “Paz” y “Fe”. Los modelos fueron valorados mediante el *Criterio de Información de Akaike* (AIC, por sus siglas en inglés), escogiendo el modelo con menor valor AIC, al representar un equilibrio entre la bondad de ajuste del modelo y la complejidad de este. Se verificó la validez de las mediciones correspondientes y se revisó la incorporación de las mediciones a los modelos, utilizando el método de regresión robusta, evaluando la colinealidad y estimando el *factor de inflación de varianza* (VIF, por sus siglas en inglés) (26,27).

Se verificaron correlaciones multivariadas para cada uno de los factores del componente *espiritualidad* de FACIT-Sp. El análisis de los datos se realizó empleando el *software* Stata versión 15 (StataCorp. Stata statistical software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC; 2017).

Resultados

Fueron seleccionados y reclutados de manera consecutiva 476 pacientes con cáncer avanzado, entre julio de 2019 y junio de 2020, procedentes principalmente de Bogotá, con ligera predominancia del género femenino (57,8%), con una mediana de edad de 61 años (RIC=51,9-67,3); la mayoría (53,8%) con educación básica y media incompleta y solo una cuarta parte con bachillerato completo; el 77,7% no estaban activos laboralmente; la mayoría tenía algún tipo de pareja, incluyendo casados o en unión libre ($n=292$; 61,3%). El 67,2% pertenecían a estratos socioeconómicos bajos (1 y 2). El tiempo de diagnóstico de cáncer avanzado presentó una mediana de 16,5 meses (RIC=6,0-45,5) teniendo un mínimo de 0 meses (7 días) y máximo de 206 meses. El cáncer de mama fue el más frecuente, seguido del cáncer colorrectal. Se encontraban en tratamiento con quimioterapia 71,6% ($n=341$). En cuanto a la funcionalidad según la escala de Karnofsky, el 61,3% presentaban una actividad normal sin estar incapacitados (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes ($n=476$)

Características	n (%)
Edad	
Mediana (RIC)	61,2 (51,9-67,3)
Género	
Femenino	275 (57,8)
Masculino	201 (42,2)
Escolaridad	
No estudió	15 (3,2)
Primaria incompleta	79 (16,6)
Primaria completa	96 (20,2)
Bachillerato incompleto	81 (17,0)
Bachillerato completo	123 (25,8)
Educación superior	68 (14,3)
Posgrado	14 (2,9)
Procedencia	
Bogotá	309 (64,9)
Otro	167 (35,1)
Ocupación	
Empleado	43 (9,0)
Independiente	63 (13,2)
Jubilado	68 (14,3)
Hogar	107 (22,5)
Cesante	190 (39,9)
Estudiante	4 (0,8)
Religiosa	1 (0,2)
Estado civil	
Casado	180 (37,8)
Unión libre	112 (23,5)
Soltero	107 (22,5)
Viudo	37 (7,8)
Separado	39 (8,2)
Religioso	1 (0,2)
Estrato socioeconómico	
1	113 (23,7)
2	207 (43,5)
3	121 (25,4)
4	18 (3,8)
5	9 (1,9)
Sin dato	8 (1,7)
Diagnóstico	
Cáncer de mama	102 (21,4)
Cáncer colorrectal	87 (18,3)
Cáncer de próstata	56 (11,8)
Cáncer ginecológico (cuello uterino, ovario, endometrio)	52 (10,9)
Cáncer hematológico	41 (8,6)
Cáncer gástrico	37 (7,8)
Cáncer renal	11 (2,3)
Otros	90 (18,9)

Características	n (%)
Tiempo de diagnóstico en meses	
Mediana (RIC)	16,5 (6,0-45,5)
Recibe tratamiento en el momento	
469 (98,5)	
Tipo de tratamiento	
Quimioterapia	341 (71,6)
Radioterapia	91 (19,1)
Cirugía	208 (43,7)
Cuidado paliativo	178 (37,4)
Terapia dirigida	83 (17,4)
Terapia hormonal	60 (12,6)
Escala de Karnofsky	
Actividad normal. Sin evidencia de enfermedad (Puntaje: 100)	13 (2,7)
Actividad normal. Signos y síntomas leves de enfermedad (Puntaje: 90)	161 (33,8)
Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos o síntomas de enfermedad (Puntaje: 80)	118 (24,8)
Cuida de sí mismo, pero es incapaz de llevar a cabo una actividad o trabajo normal (Puntaje: 70)	92 (19,3)
Necesita ayuda ocasional de otros, pero es capaz de cuidarse de sí mismo para la mayor parte de sus necesidades (Puntaje: 60)	51 (10,7)
Requiere ayuda considerable de otros y cuidados especiales frecuentes (Puntaje: 50)	31 (6,5)
Incapacitado. Requiere cuidados especiales (Puntaje: 40)	10 (2,1)

RIC: rango intercuartílico (Q1-Q3).

Con respecto a la escala general de *calidad de vida* FACT-G, los pacientes mostraron una mediana de puntuación de 70 (RIC=59-81), mediana equivalente al 65% del total de la escala, con una puntuación mínima de 16 y máxima de 102 de 108 puntos posibles, siendo similares los puntajes entre los diferentes dominios. En cuanto a los componentes de la *espiritualidad*, se obtuvo una mediana de 38 (RIC=34-41) equivalente al 79,2% del total de la sumatoria del componente de *espiritualidad*, con una puntuación mínima de 8 y máxima de 48, encontrando también un porcentaje del 81,3% de la mediana obtenida del total de la escala para el subcomponente de “Significado”, y un 75,0% para los subcomponentes de “Paz” y de “Fe” (tabla 2).

Se determinó una correlación (lineal bivariable) de 0,58 ($p < 0,001$) entre el subcomponente de *espiritualidad* de la escala FACIT-Sp y la *calidad de vida* de la escala FACT-G, a la vez que una correlación positiva significativa, mayor en el dominio de “Paz” y FACT-G (0,61; $p < 0,001$) que en el dominio de “Fe” y FACT-G (0,36; $p < 0,001$).

Respecto a los componentes de la escala FACT-Sp, se encontró una menor correlación entre el componente de *espiritualidad* y sus tres subcomponentes con el de *bienestar físico* de *calidad de vida* (rango del coeficiente entre 0,190 y 0,307), correlación que fue mayor con el componente de *bienestar funcional* (rango del coeficiente entre 0,445 y 0,580), todos con un valor de $p < 0,001$. Estos resultados, sin embargo, fueron menores a los obtenidos para las correlaciones entre los diferentes componentes de la escala FACT-G con el resultado total de esta escala, que evidenciaron correlación positiva en el rango de 0,585 a 0,844 ($p < 0,001$), menor en el componente de *bienestar social* y mayor en el componente de *bienestar funcional*.

Mediante una regresión lineal, se modeló el puntaje total del dominio de *espiritualidad* de la escala FACIT-Sp (como variable *dependiente*), utilizando las siguientes variables independientes: características sociodemográficas, clínicas, puntaje de la escala FACT-G total y puntaje de cada uno de sus dominios. Verificando el ajuste del modelo y estimando el VIF —menor de 10 en cada variable incluida—, las variables que mejor se correlacionaron en conjunto con el componente *espiritualidad* de FACIT-SP, de manera directamente proporcional, fueron el género femenino, no estar soltero (sin tener en cuenta su red de apoyo), mayor puntaje en la escala general de la *calidad de vida* (FACT-G) y un mayor puntaje en la dimensión del *bienestar físico* de FACIT-Sp ($p < 0,001$) (tabla 3).

Para cada uno de los factores del componente *espiritualidad* de FACIT-SP se encontraron las siguientes correlaciones multivariadas (tabla 3):

- “Significado”: un mayor puntaje en la escala FACT-G se correlacionó positivamente, en tanto que, la procedencia (Bogotá), el manejo con terapia dirigida, los meses desde el diagnóstico, los dominios de *bienestar físico* y *bienestar emocional* de la escala FACT-G, se encontraron correlacionados de manera negativa.
- “Paz”: la edad y la puntuación de la escala FACT-G se correlacionaron positivamente, mientras que la escolaridad (sin estudio) y el dominio de *bienestar físico* de la escala FACT-G se correlacionaron de manera negativa.
- “Fe”: el género femenino, recibir tratamiento, el dominio de *bienestar funcional* y el puntaje total de la escala FACT-G se correlacionaron positivamente; a diferencia del estado civil (soltero) y el *bienestar físico* de la escala FACT-G que se correlacionaron de manera negativa.

Tabla 2. Resultados de las puntuaciones de las escalas FACT-G y FACIT-Sp y sus dominios

Escala	Componentes	Mediana de puntaje obtenido (RIC)	Porcentaje de la mediana obtenida	Puntaje mínimo obtenido	Puntaje máximo obtenido	Puntaje máximo posible
FACT-G		70,0 (59-81)	64,8%	16	102	108
FACIT-Sp		107,5 (93-120)	68,9%	24	150	156
	Bienestar físico	18,5 (13-24)	66,1%	1	28	28
	Bienestar social	18,0 (15-21)	64,3%	4	28	28
	Bienestar emocional	18,0 (15-21)	75,0%	4	24	24
	Bienestar funcional	16,0 (12-20)	57,1%	1	28	28
	Espiritualidad	38,0 (34-41)	79,2%	8	48	48
	Subcomponente "Significado"	13,0 (12-14)	81,3%	1	16	16
	Subcomponente "Paz"	12,0 (10-13)	75,0%	1	16	16
	Subcomponente "Fe"	12,0 (12-14)	75,0%	3	16	16

RIC: rango intercuartílico (Q1-Q3)

Tabla 3. Resultados del modelo multivariado de correlación de cada uno de los dominios de *espiritualidad* considerados en la escala FACIT-Sp en pacientes con cáncer avanzado

Correlación multivariada	Variables independientes	Coefficiente (β)	IC _{95%} LI	IC _{95%} LS	Valor p
Con el componente de <i>espiritualidad</i> de FACIT-Sp Valor p=0,000 Coeficiente de determinación=0,48 AIC= 2784	Género femenino	1,10	0,24	1,94	0,01
	Estado civil (soltero)	-1,85	-2,85	-0,85	0
	Bienestar físico	-0,41	-0,52	-0,30	0
	Escala FACT-G	0,36	0,31	0,40	0
Del subcomponente "Significado" del componente <i>espiritualidad</i> de FACIT-Sp Valor p=0,000 Coeficiente de determinación=0,44 AIC=1980	Procedencia (Bogotá)	-0,48	-0,85	-0,11	0,01
	Terapia dirigida	-0,41	-1,87	0,06	0
	Fecha de diagnóstico (meses)	0,00	-0,01	0,00	0,02
	Bienestar físico	-0,15	-0,20	-0,10	0
	Bienestar emocional	-0,69	-0,13	-0,01	0,02
Del subcomponente "Paz" del componente <i>espiritualidad</i> de FACIT-Sp Valor p=0,000 Coeficiente de determinación=0,40 AIC=2017	Escala FACT-G	0,13	0,10	0,15	0
	Edad	0,02	0,00	0,03	0,01
	Escolaridad (sin estudio)	-0,15	-2,28	-0,02	0,03
	Bienestar físico	-0,17	-0,21	-0,12	0
Con el subcomponente "Fe" del componente <i>espiritualidad</i> de FACIT-Sp Valor p=0,000 Coeficiente de determinación=0,43 AIC=2104	Escala FACT-G	0,16	0,14	0,18	0
	Género femenino	0,56	0,13	0,94	0,01
	Estado civil (soltero)	-0,48	-0,96	0,07	0,04
	Recibe tratamiento	1,63	0,02	3,42	0,04
	Bienestar físico	-0,11	-0,17	-0,06	0
	Bienestar funcional	0,05	-0,02	0,12	0,05
Escala FACT-G	0,08	0,05	0,11	0,00	

IC: Intervalo de confianza, LS: Límite superior, LI: Límite inferior, AIC: Criterio de Información de Akaike

Discusión

Las características sociodemográficas y clínicas presentadas en el estudio son similares a la información documentada sobre cifras de cáncer en el país, en la que la mayoría son mujeres y los tipos de cáncer más frecuentes en ambos géneros son los de mama, colorrectal y de próstata (28). En este análisis se incluyeron pacientes con cáncer en estadio avanzado que de acuerdo con la definición del NCI tienen diseminación a otras partes o no tienen opciones curativas (por tanto, solo paliativas). Adicionalmente, estos pacientes en su mayoría fueron adultos mayores de 60 años (52,9%), con bachillerato completo o educación superior (40,1%), procedentes de Bogotá (64,9%), dedicados al hogar o cesantes (62,4%), casados (37,8%) y de estratos socioeconómicos bajos (67,2%), con un diagnóstico de cáncer avanzado desde los 7 días hasta 206 meses. Casi todos se encontraban en tratamiento (98,5%) y con una funcionalidad física que les permitía cuidar de sí mismos, a pesar de algunos síntomas de la enfermedad, de acuerdo con el puntaje de escala de Karnofsky (>70 puntos: 80,7%). Muchos de estos factores podrían tener influencia en el *bienestar físico* o *bienestar emocional* del paciente. Por ejemplo, se ha identificado que los pacientes que obtienen una puntuación menor o igual a 50 puntos en la escala de Karnofsky se relacionan con el desenlace fatal en menos de 6 meses (29); en este estudio, cerca del 8,6% de los pacientes evidenciaron este puntaje menor o igual a 50.

Es importante tener en cuenta la relación entre la *espiritualidad* y la *calidad de vida*. Se ha visto que los pacientes con cáncer avanzado pueden tener una afectación en la *calidad de vida* por su enfermedad y por otros factores de la vida diaria (30), por lo que la *espiritualidad* puede contribuir en el comportamiento social, mental y en la salud física de las personas (31). La *espiritualidad* es una dimensión única de los seres humanos que los distingue de los otros seres sobre la faz de la tierra. En este estudio se observó que los pacientes con cáncer avanzado mostraron niveles altos de *espiritualidad* (escala FACIT-Sp) y en sus tres factores (“Significado”, “Paz” y “Fe”), y se encontró que la *espiritualidad* aumentaba el puntaje total de la *calidad de vida* (14,20), lo que permite reconocer la relevancia de evaluar la relación entre la *calidad de vida* y la *espiritualidad* en los escenarios oncológicos.

Es necesario tener en cuenta que la *espiritualidad* y la religiosidad son conceptos teóricos diferentes (13): la religión se refiere a las prácticas y creencias de una comunidad que cree en una deidad (32),

mientras que la *espiritualidad* es multidimensional y se relaciona con la forma como las personas entienden su vida, buscan el sentido y propósito de vida, y la fe contribuye a ello (33,34). En contraste con los términos *religión* y *espiritualidad*, no se puede descartar que los pacientes relacionen la *espiritualidad* con la religión, ya que en los ítems del factor de “Fe” de la escala FACIT-Sp se pregunta por la fe o las creencias espirituales de cada paciente, sin excluir la posibilidad de interpretarla en términos de religión.

Diferentes estudios han determinado la relación entre la *calidad de vida* y el *bienestar espiritual*, en la que los factores de “Significado” y “Paz” fueron predictores de *calidad de vida* (35-37). En este estudio se encontró una correlación positiva entre la *espiritualidad* y los dominios con la *calidad de vida* de la escala FACIT-Sp (rango entre 0,36 y 0,61; $p < 0,001$), y se encontró que el *bienestar funcional* tuvo una correlación mayor mientras que el *bienestar físico*, una correlación menor. Por el contrario, en esta investigación se encontró que al evaluar la *calidad de vida* de los pacientes con la escala FACT-G las puntuaciones de *bienestar físico* se relacionaron directamente con la *calidad de vida* (Spearman=0,82; $p < 0,001$), es decir, a mayor *bienestar físico* mayor *calidad de vida* experimentada por el paciente.

De conformidad con lo anterior, un estudio realizado en Estados Unidos encontró que la *espiritualidad* fue un factor protector en la *calidad de vida* de pacientes negros con cáncer, sin embargo, no se encontró relación entre el *bienestar espiritual* y la *calidad de vida* cuando los pacientes experimentaban dolor, ya que estos pacientes presentaron menor *calidad de vida*, pero tuvieron puntajes más altos de *bienestar espiritual* (31). Así mismo, otro estudio con diseño transversal realizado en Medellín (Colombia) evidenció una correlación positiva y significativa del sufrimiento en pacientes con cáncer avanzado con las dimensiones física, psicológica y espiritual, pero no con la social (38), similar a lo descrito en este estudio, en el que la menor correlación se tuvo en el dominio de *bienestar social* (Spearman=0,58; $p < 0,001$).

En el presente estudio se encontró una mediana en la escala de *espiritualidad* FACIT-SP de 38 (RIC=7), en la que la mayoría de los pacientes tuvieron puntuaciones altas. Las puntuaciones más altas, en el factor “Significado”, se obtuvieron para el ítem: “a mi vida le faltan sentido y propósito” (calificado inversamente), en el factor “Paz”, para el ítem: “tengo dificultades para conseguir paz mental” (calificado inversamente) y en el factor “Fe”, para

el ítem: “encuentro fuerza en mi fe o mis creencias espirituales”. Los ítems más bajos de la escala fueron: “me siento triste”, “disfruto con mis pasatiempos de siempre”, y “estoy satisfecho con mi *calidad de vida* actual”. Todos los resultados fueron mayores a lo reportado en la validación de la escala FACIT-Sp en Colombia, que tuvo en cuenta pacientes oncológicos en todos los estadios de cáncer (tanto tempranos como avanzados), con un promedio en la escala de *espiritualidad* FACIT-SP de 36,1 (DE=5,4) (14).

Las variables que mejor se correlacionaron con la *espiritualidad* fueron el género (las mujeres muestran mayor *espiritualidad*), el estado civil soltero (resultado negativo), el dominio de *bienestar físico* (resultado negativo) y el puntaje total de la escala FACT-G (resultado positivo). Los dominios de *bienestar funcional* (con tendencia positiva) y de *bienestar emocional* (con tendencia inversa) no se incluyeron en el modelo al no ser significativos y presentar un mayor AIC. En otros estudios, realizados en Colombia y en Perú, se identificaron la edad, el estado civil y el estado laboral como factores importantes para el *bienestar espiritual* y en estos países el factor religioso-espiritual ayudó a la *calidad de vida* en los pacientes oncológicos (13,39).

No hay muchos estudios que hayan evaluado los factores relacionados en cada componente de la *espiritualidad*, sin embargo, se ha mencionado que predomina el componente de “Fe”, estando relacionado con el factor religioso a pesar de las creencias de los pacientes (14,39). En este estudio no se evaluaron las creencias de los pacientes si no otros factores demográficos y clínicos, encontrando que para el subcomponente de “Significado” se correlacionaron como factores negativos la procedencia de Bogotá, el recibir terapia dirigida, tener una fecha mayor desde el diagnóstico, y los dominios de *bienestar físico* y *bienestar emocional* de la escala FACT-G, mientras que un mayor puntaje en la escala FACT-G se correlacionó como factor positivo. En el subcomponente de “Paz”, no tener escolaridad y el dominio de *bienestar físico* fueron factores negativos, mientras que una mayor edad y puntajes altos de la escala FACT-G fueron factores positivos. En el subcomponente de la “Fe”, el ser mujer, recibir tratamiento, el dominio de *bienestar funcional* y la escala FACT-G se relacionaron positivamente con la *espiritualidad*, mientras que el estar en unión libre y el *bienestar físico* fueron factores negativos.

En un estudio en pacientes con cáncer de mama realizado en Medellín (Colombia), la *calidad de vida* fue mejor en las mujeres que tenían un mayor nivel de escolaridad, estaban afiliadas al régimen contributivo en salud, tenían apoyo familiar y un nivel socioeconómico alto, a la vez que creencias personales tanto religiosas como espirituales que les permitían afrontar mejor la enfermedad. El nivel socioeconómico bajo y ser escépticas, fueron factores de riesgo para puntajes menores de *calidad de vida* (16).

Llaman la atención los resultados negativos obtenidos para los dominios de *bienestar físico* y *bienestar emocional*, en los que un mejor estado de *bienestar físico* y *bienestar emocional* se correlacionaron con un menor *bienestar espiritual*, y viceversa. Un estudio en pacientes con cáncer que recibían manejo con quimioterapia encontró una correlación negativa entre el *bienestar espiritual* y el *bienestar emocional* ($p=0,019$) (40). Lo que puede representar que las personas con peores estados físico (incluyendo síntomas de dolor, náuseas, efectos secundarios del tratamiento) y emocional, se refugian en la *espiritualidad*.

Entre las limitaciones de este estudio se reconoce que al hacer la aplicación de la escala solo en un momento específico, y no en diferentes momentos, no es posible evaluar los cambios que se presentan en estos factores y cómo contribuyen con el cambio de la *espiritualidad*, sobre todo, cuando cambian los dominios de *bienestar físico* y *bienestar emocional*. Adicionalmente, algunas covariables no se lograron evaluar, entre ellas las comorbilidades de los pacientes y el nivel de dolor del paciente, esta última, así como el dominio de *bienestar físico*, capaces de influir en los resultados de *espiritualidad*. Este estudio no tuvo en cuenta la diferencia entre los conceptos de religión y *espiritualidad*, basándose solo en la *espiritualidad* al utilizar la escala FACT-Sp.

Se puede concluir que ciertos factores sociodemográficos y clínicos estarían asociados con la *espiritualidad* en pacientes con cáncer avanzado, el cual está relacionado con la *calidad de vida*. Estos factores se deben tener en cuenta en el manejo integral, al propender por una mejor *calidad de vida* de estos pacientes apoyados en la *espiritualidad*.

Financiación: Este proyecto fue financiado con recursos de inversión nación del Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, entidad sin ánimo de lucro.

Referencias












- Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):160-74. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70002-X)
- Higginson IJ, Costantini M. Dying with cancer, living well with advanced cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44(10):1414-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.024>
- Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Leighl N, Rydall A, Rodin G, *et al.* Perceptions of palliative care among patients with advanced cancer and their caregivers. *CMAJ.* 2016;188(10):E217-27. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151171>
- Sanson-Fisher R, Fakes K, Waller A, Mackenzie L, Bryant J, Herrmann A. Assessing patient's experiences of cancer care across the treatment pathway: a mapping review of recent psychosocial cancer care publications. *Support Care Cancer.* 2019;27(6):1997-2006. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04740-1>
- Sitlinger A, Zafar SY. Health-related quality of life: The impact on morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(4):675-84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30213412/>
- Karimi M, Brazier J. Health, health-related quality of life, and quality of life: What is the difference? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(7):645-9. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
- Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1383-94. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00116-o](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00116-o)
- Davis MP, Huy D. Quality of life in palliative care. *Expert Rev Qual Life Cancer Care.* 2017;2(6):293-302. <https://doi.org/10.1080/23809000.2017.1400911>
- Arrarás JI, Arias de la Vega F, Illarramendi JJ, Manterola A, Salgado E, Domínguez MA, *et al.* Calidad de vida relacionada con la salud en los servicios de Oncología del Hospital de Navarra. Grupo de Calidad de Vida de la EORTC. *An Sist Sanit Navar.* 2011;34(1):9-20. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272011000100002>
- Folkman S. Stress, coping, and hope. *Psycho-Oncology.* 2010;19(9):901-8. <https://doi.org/10.1002/pon.1836>
- Instituto Nacional del Cáncer. La espiritualidad en el tratamiento del cáncer (PDQ®)-Versión para pacientes [Internet]. 2020 [citado: 2022 ago 14]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/sobrellevar/dia-a-dia/fe-y-espiritualidad/espiritualidad-pdq>
- Sánchez R, Echeverry J. Validación de escalas de medición en salud. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2004 [citado: 2022 ago 15];6(3):302-18. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642004000300006&lng=en&nrm=iso
- Sánchez R, Sierra F, Zárate K. ¿Son la religiosidad y la espiritualidad dimensiones diferentes? *Rev Colomb Cancerol.* 2014;18(2):62-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2014.04.002>
- Sierra Matamoros FA. Validación para la utilización en Colombia de la escala FACIT-Sp para evaluación de bienestar espiritual en pacientes con cáncer [tesis de maestría]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2012. Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/20950>
- Agli O, Bailly N, Ferrand C. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-spiritual well-being (FACIT-Sp12) on French old people. *J Relig Health.* 2017;56(2):464-76. <https://doi.org/10.1007/s10943-016-0220-0>
- Salas C, Grisales H. Calidad de vida y factores asociados en mujeres con cáncer de mama en Antioquia, Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2010;28(1):9-18. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/9667>
- Vinaccia S, Quiceno JM, Zapata C, Obesso S, Quintero DC. Calidad de vida relacionada con la salud y emociones negativas en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Psicol desde el Caribe.* 2006;18(1):89-108. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/213/21301805.pdf>
- 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(1):50-75. Disponible en: <https://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/psicologia/article/view/2441>
- Payán EC, Vinaccia S, Quiceno JM. Cognición hacia la enfermedad, bienestar espiritual y calidad de vida en pacientes con cáncer en estado terminal. *Acta Colomb Psicol.* 2011;14(2):79-89. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-91552011000200008&lng=en&nrm=iso
- 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>
- Cramarossa G, Chow E, Zhang L, Bedard G, Zeng L, Sahgal A, *et al.* Predictive factors for overall quality of life in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2013;21(6):1709-16. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1717-7>
- Valdelamar J, Valdelamar A, Fontibón L, Acosta L, Sánchez R. Comparación de las escalas EQ-5D y FACT-G en la evaluación de la calidad de vida en pacientes colombianos con cáncer. *Avances en Psicología Latinoamericana.* 2015;33(3):413-21. <https://doi.org/10.12804/apl33.03.2015.04>
- Albers G, Echteld MA, De Vet HC, Onwuteaka-Philipsen BD, Van Der Linden MH, Deliëns L. Evaluation of quality-of-life measures for use in palliative care: A systematic review. *Palliat Med.* 2010;24(1):17-37. <https://doi.org/10.1177/0269216309346593>
- National Cancer Institute. Cancer staging [Internet]. NIH. 2022 [citado: 2022 nov. 24]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: MacLeod CM. Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press; 1949. 196 p.
- Sosa JC, Díaz LG. Estimación de las componentes de un modelo de coeficientes dinámicos mediante las ecuaciones de estimación generalizadas. *Rev Colomb Estad.* 2010;33(1):89-109. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-17512010000100006&lng=en&nrm=iso

27. Chatterjee S, Hadi AS. Regression analysis by example. 5th. Ed. John Wiley & Sons; 2012. 1-421 p.
28. The Global Cancer Observatory. Colombia Source: Globocan. 2018. [citado: 2022 ago 11]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
29. Reuben DB, Mor V, Hiris J. Clinical symptoms and length of survival in patients with terminal cancer. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1586-91. <https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380070082020>
30. Frost MH, Sloan JA. Quality of life measurements: A soft outcome - Or is it? *Am J Manag Care.* 2002;8(18 SUP):574-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12512981/>
31. Bai J, Brubaker A, Meghami S, Brunner D, Yeager K. Spirituality and quality of life in black patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manag.* 2018;56(3): 390-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.05.020>
32. Sulmasy DP. A biopsychosocial-spiritual model for the care of patients at the end of life. *Gerontologist.* 2002;42(3):24-33. https://doi.org/10.1093/geront/42.suppl_3.24
33. Muldoon M, King N. Spirituality, health care, and bioethics. *J Relig Health.* 1995;34(4):329-49. <https://doi.org/10.1007/BF02248742>
34. Breitbart W. Spirituality and meaning in supportive care: spirituality- and meaning-centered group psychotherapy interventions in advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2002;10(4):272-80. <https://doi.org/10.1007/s005200100289>
35. Dapuelto JJ, Servente L, Francolino C, Hahn EA. Determinants of quality of life in patients with cancer. *Cancer.* 2005;103(5):1072-81. <https://doi.org/10.1002/cncr.20870>
36. Lazenby M, Khatib J, Al-Khair F, Neamat M. Psychometric properties of the functional assessment of chronic illness therapy--spiritual well-being (FACIT-Sp) in an Arabic-speaking, predominantly Muslim population. *Psychooncology.* 2013;22(1):220-7. <https://doi.org/10.1002/pon.2062>
37. Whitford HS, Olver IN. The multidimensionality of spiritual wellbeing: peace, meaning, and faith and their association with quality of life and coping in oncology. *Psychooncology.* 2012;21(6):602-10. <https://doi.org/10.1002/pon.1937>
38. Krikorian A, Limonero JT. Factores asociados a la experiencia de sufrimiento en pacientes con cáncer avanzado. *Av en Psicol Latinoam.* 2015;33(3):423-38. <http://doi.org/10.12804/apl33.03.2015.05>
39. Pedraz-Petrozzi B, Mendoza-Saldaña JD, Altamirano-Quiroz A, Saldivar-Ampuero G, Pilco-Inga J, Pando-Alvarez F, et al. Aspectos psico-espirituales medidos con la FACIT-Sp en pacientes con cáncer estadio IV. *Rev Neuropsiquiatr.* 2020;83(1):5-14. <http://doi.org/10.20453/rnp.v83i1.3681>
40. Zare A, Bahia NJ, Eidy F, Adib N, Sedighe F. The relationship between spiritual well-being, mental health, and quality of life in cancer patients receiving chemotherapy. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(5):1701-5. http://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_131_19

ARTÍCULO ORIGINAL

Características de los pacientes diagnosticados con neoplasias malignas sólidas en un centro oncológico de Cartagena, Colombia (2015-2020)

Characteristics of patients diagnosed with solid malignant neoplasms in a cancer center in Cartagena, Colombia (2015-2020)

Ana Lozano¹, Nelson R. Alvis-Zakzuk¹, Lina Marcela Moyano¹, Haroldo Estrada-López², Luis Fernando Viaña-González², Yulieth Acevedo-Pérez², Ramiro Bermúdez-Iguarán², Alexander Sanmiguel-Wong², Roger Henao-Herrera², Nelson J. Alvis-Zakzuk^{1,3,4}, Josefina Zakzuk-Sierra^{1,5}

¹ ALZAK Foundation, Cartagena, Colombia.

² Centro Radio Oncológico del Caribe, Cartagena, Colombia.

³ Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia.

⁴ Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁵ Grupo de Economía de la Salud, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

Fecha de sometimiento: 21/09/2022

Fecha de aceptación: 09/02/2023

Disponibile en internet: 29/09/2023

Citación:

Lozano A, Alvis-Zakzuk NR, Moyano LM, Estrada-López H, Viaña-González LF, Acevedo-Pérez Y, *et al.* Características de los pacientes diagnosticados con neoplasias malignas sólidas en un centro oncológico de Cartagena, Colombia (2015-2020). *Rev Col Cancerol.* 2023;27(3):342-54. <https://doi.org/10.35509/01239015.916>

Conflictos de interés:

Los autores del Centro Radio Oncológico del Caribe declaran no tener conflictos de interés relacionados con este trabajo. Los autores de ALZAK Foundation declaran recibir honorarios en el marco del convenio de cooperación de investigación suscrito entre AMGEN Biotecnológica, SAS, el Centro Radio Oncológico del Caribe y ALZAK Foundation, que dio soporte financiero al desarrollo de las actividades que derivaron en el presente manuscrito. La entidad que financió el estudio no influyó en el diseño, interpretación o texto del artículo.

Correspondencia:

Nelson J. Alvis-Zakzuk

Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia.

Correo electrónico: nalvis1@cuc.edu.co

Abstract

Objectives: To describe sociodemographic and clinical features of adults with malignant neoplasms treated at the Centro Radio Oncológico del Caribe (CROC) in Cartagena, Colombia, between 2015 and 2020.

Methods: Descriptive study that, in the first phase, included all patients aged 18 or older with solid neoplasms (ICD-10: C00-C75) treated at CROC between 2015 and 2020. In the second phase, 907 medical records were randomly selected and reviewed to estimate proportions of advanced cancer in five prioritized neoplasms (stomach [C16], colon and rectum [C18 to C21], breast [C50] in women, cervix [C53], and prostate [C61]) and extract relevant clinical information for each type of cancer.

Results: The initial analysis included 11,855 patients, of whom 68% were women. Breast and cervical cancers were the most frequent in women, while prostate and colorectal cancers were the most common in men. The percentages of patients in advanced stages (III and IV) at diagnosis were: breast (33.6%; CI_{95%} 27.2-40.1), stomach (66.7%; CI_{95%} 58.0-75.3), colon and rectum (51.8%; CI_{95%} 44.5-59.0), cervical (38.4%; CI_{95%} 31.1-45.7), and prostate (31.8%; CI_{95%} 24.9-38.6).

Conclusions: The epidemiological behavior of solid tumors in the study population was similar to other regions of the country, except for breast cancer, where the presentation of advanced stages was lower. Although a hospital-based study is not representative of the entire region, the data suggest a delayed diagnosis of these types of cancers and reveal opportunities for improvement in the Department of Bolívar.

Keywords: Neoplasms, Colombia, epidemiology, breast neoplasms, adult

Resumen

Objetivos: Describir las características sociodemográficas y clínicas de adultos con diagnóstico de neoplasia maligna, atendidos en el Centro Radio Oncológico del Caribe (CROC) de Cartagena, Colombia, entre 2015-2020.

Métodos: Estudio descriptivo que incluyó, primero, todos los pacientes de 18 años o más con neoplasias sólidas (CIE-10: C00-C75) atendidos en el CROC entre 2015-2020. En una segunda fase, se revisaron 907 historias clínicas seleccionadas mediante muestreo aleatorio simple para estimar proporciones de cáncer avanzado en cinco neoplasias priorizadas (estómago [C16], colon y recto [C18-C21], mama [C50] en mujeres, cuello uterino [C53] y próstata [C61]) y extraer información clínica relevante para cada tipo de cáncer.

Resultados: Se incluyeron 11 855 pacientes, de los cuales el 68% eran mujeres. Los cánceres de mama y de cuello uterino fueron los más frecuentes en mujeres, mientras que en hombres fueron los de próstata y colorrectal. Los porcentajes de pacientes en estadios avanzados (III-IV) al diagnóstico fueron: mama 33,6% (IC_{95%} 27,2-40,1), estómago 66,7% (IC_{95%} 58,0-75,3), colorrectal 51,8% (IC_{95%} 44,5-59,0), cuello uterino 38,4% (IC_{95%} 31,1-45,7) y próstata 31,8% (IC_{95%} 24,9-38,6).

Conclusiones: La epidemiología del cáncer de tumores sólidos en la población estudiada fue similar a la de otras regiones del país, excepto para el cáncer de mama, cuya proporción de diagnósticos en estadios avanzados fue más baja. Aunque un estudio hospitalario no es representativo de toda la región, los datos sugieren un diagnóstico tardío de estos tipos de cáncer y revelan oportunidades de mejora en Bolívar.

Palabras clave: neoplasias, Colombia, epidemiología, neoplasias de la mama, adulto

Introducción

El cáncer hace parte de un grupo de enfermedades con alta morbilidad y mortalidad (1), lo cual lo constituye en una de las principales causas de muerte en el mundo antes de los 70 años de edad, según las estimaciones para 2020 de GLOBOCAN (1). En Colombia, de acuerdo con estas estimaciones, se presentaron 113221 nuevos casos de cáncer, con una incidencia ajustada por edad de 182,3 por 100000 habitantes y 293524 casos prevalentes en un periodo de 5 años (1). Además, se estima que en el país se presentaron 54987 muertes por cáncer, para una tasa ajustada por edad (TAE) de 84,7 por 100000 habitantes (1).

En Colombia, los cánceres más comunes son los de tipo sólido (o tumores sólidos), localizados en mama, próstata, colorrectal, estómago y pulmón (1,2); en hombres, los más frecuentes son los de próstata, estómago, y colorrectal; en mujeres, los de mama, colorrectal y cuello uterino. Estas neoplasias se encuentran entre los 11 tipos de cáncer priorizados por el Ministerio de Salud debido a su alta prevalencia (3,4). En consecuencia, la investigación sobre estas neoplasias se ha convertido en una prioridad en el país (4).

Las principales fuentes de información sobre cáncer en el país corresponden a los registros poblacionales de cáncer de Bucaramanga, Cali,

Manizales, Barranquilla, Medellín y Pasto (5,6) durante 2018 se presentaron cerca de 18 millones de casos nuevos de cáncer y aproximadamente 10 millones de muertes por esta causa¹. El envejecimiento y el crecimiento poblacional, la tendencia creciente en la prevalencia de factores de riesgo en las poblaciones de los países en desarrollo (aproximadamente el 82% de la población mundial, los cuales, a su vez, son la fuente primaria de las estimaciones publicadas por GLOBOCAN (1) y por el Instituto Nacional de Cancerología (INC). Este último genera estimaciones sobre la tasa de incidencia de los diferentes tipos de cáncer, tanto a nivel nacional como departamental (7), a la vez que con los datos reportados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) calcula la mortalidad por cáncer a escalas nacional y departamental. De acuerdo con esto, el INC estimó que entre 2012-2016 ocurrieron 2514 casos incidentes de cáncer anualmente en Bolívar, con una TAE (tasa ajustada por edad) por 100000 habitantes de 129,0 y 132,6 para hombres y mujeres, respectivamente (7). Por su parte, la TAE de mortalidad fue de 63,9 en hombres y 58,8 en mujeres.

También existen otras fuentes de información, como la Cuenta de Alto Costo (CAC), que ofrece datos epidemiológicos sobre el cáncer en la población atendida por el Sistema General de Salud y Seguridad Social (SGSSS) de Colombia y cuenta con información actualizada sobre estadios de la

enfermedad (2). De acuerdo con esta fuente, entre 2015-2020 se atendieron aproximadamente 4500 nuevos casos de cáncer invasivo en Bolívar (2). Sin embargo, dicha información tiene la limitación de que presenta subregistro en el número de casos si se compara con la información obtenida a partir de los registros poblacionales citados anteriormente, pero proporciona observaciones para todos los departamentos de Colombia. A agosto de 2023, no existen registros poblacionales ni hospitalarios que permitan precisar la epidemiología del cáncer en Bolívar. A falta de registros, la información proporcionada por instituciones de salud enfocadas en el manejo de cáncer es valiosa para esclarecer si el comportamiento epidemiológico es similar a las fuentes oficiales nacionales, así como también para identificar centros potenciales que puedan escalarse a registros hospitalarios de calidad, para, posteriormente, consolidar un registro poblacional de cáncer en Bolívar.

Este estudio tuvo como objetivo describir las características clínicas y sociodemográficas de personas adultas con diagnóstico de neoplasia maligna atendidas en el Centro Radio Oncológico del Caribe (CROC), institución prestadora de servicios de salud de alta complejidad para pacientes con cáncer en el departamento de Bolívar. Se hizo énfasis descriptivo en cinco neoplasias priorizadas: mama, cuello uterino, próstata, estómago y colon y recto, con el fin de informar las proporciones de presentación de estadios avanzados (III y IV), así como el tratamiento y progresión de la enfermedad.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo en el Centro Radio Oncológico del Caribe (CROC), ubicado en Cartagena, Bolívar, que tuvo dos fases que contaron con varios niveles de revisión de información y de definición de la población estudiada (figura 1). En la primera fase, se unificaron distintas bases de datos institucionales con información sociodemográfica y clínica de los pacientes con diagnóstico de neoplasias sólidas (códigos CIE-10: C00-C75). Los criterios de inclusión fueron personas de 18 años o más, atendidas entre el 1 de enero de 2015 y el 31

de diciembre de 2020, ingresadas con algunos de los códigos CIE-10 citados.

Para estimar la proporción de casos en estadios avanzados (III y IV) y analizar otras variables clínicas de los pacientes, se procedió, en una segunda fase, a la revisión de historias clínicas (HC) en una muestra estimada de casos con diagnóstico de cinco neoplasias priorizadas por el Ministerio de Salud: estómago (C16); colon y recto (C18-C21); mama (C50) en mujeres; cuello uterino (C53) y próstata (C61). En esta fase se excluyeron pacientes que hubieran sido diagnosticados antes del inicio de la ventana de observación (1 de enero de 2015) y aquellos con menos de una consulta de seguimiento en el centro oncológico, que solo fueron para confirmación diagnóstica.

Selección de la muestra de pacientes con neoplasias priorizadas

Con el fin de complementar la información obtenida de las bases de datos administrativas, se seleccionó una muestra de cada una de las cinco neoplasias priorizadas, representativas de los casos nuevos diagnosticados durante la ventana de observación. Para la definición del marco muestral se excluyeron los pacientes con tratamientos de cáncer antes del 1 de enero de 2015, con el fin de filtrar los que posiblemente fueron diagnosticados antes de esa fecha, a falta de una variable de fecha de diagnóstico de cáncer en la base de datos institucional del CROC. Posteriormente, los 6821 casos resultantes se clasificaron de acuerdo con el tipo de cáncer (figura 1) para definir las cinco poblaciones de referencia. El tamaño de la muestra se calculó para la estimación de proporciones en una población (8), utilizando una precisión del 6% y un intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}), para cada uno de los cánceres priorizados. Dado que el objetivo era estimar la proporción de presentación de los estadios avanzados a partir de una muestra de pacientes, se utilizaron como referentes las frecuencias de presentación de estos estadios publicadas por la CAC en 2019 (2). Los números de HC revisadas de acuerdo con las estimaciones para cada cáncer se muestran en la figura 1. Los pacientes se seleccionaron mediante un muestreo aleatorio simple.

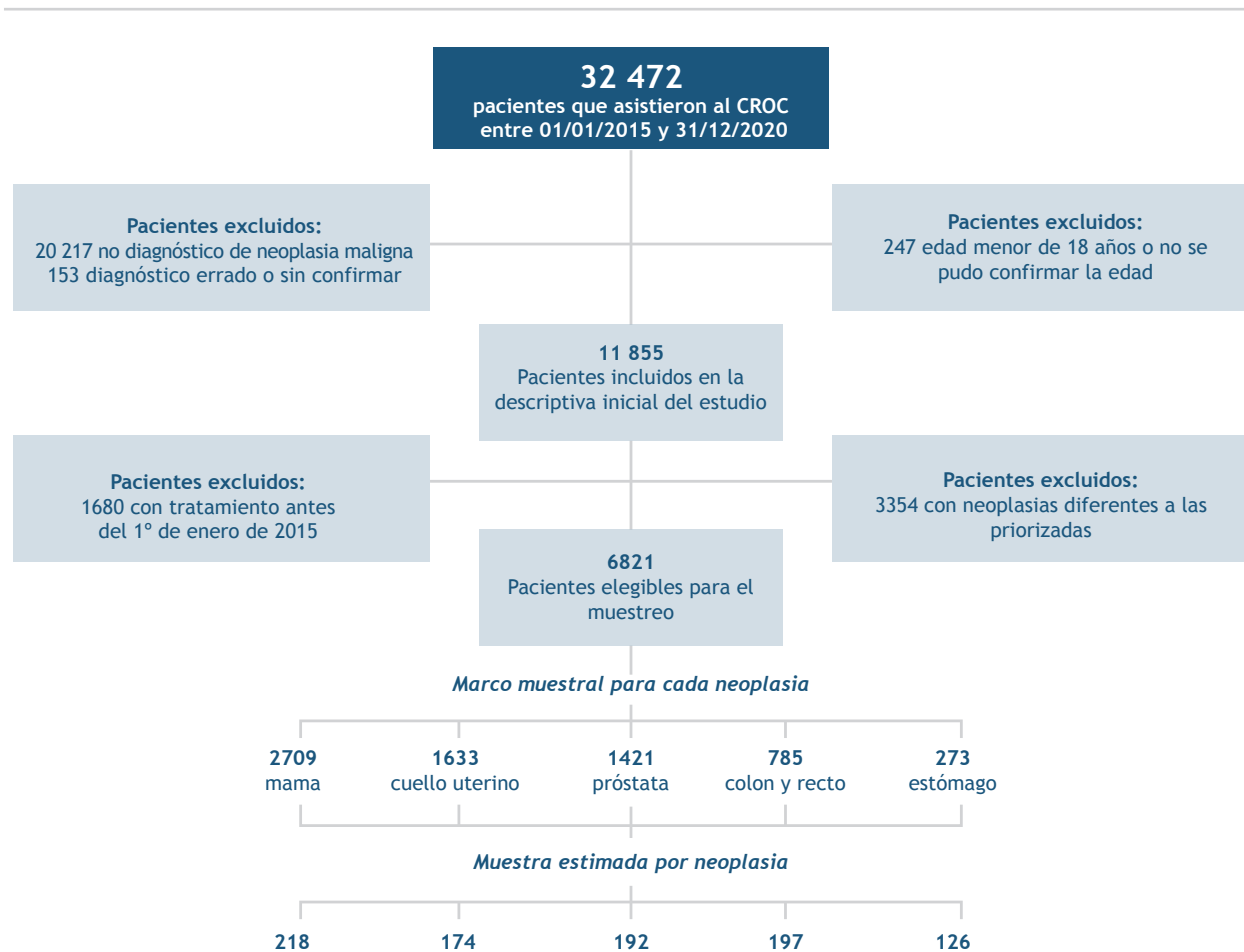


Figura 1. Flujograma de selección de los pacientes. CROC, 2015-2020.

Obtención de los datos

Los datos se obtuvieron a partir de tres bases de datos administrativas del CROC. En la primera base se encontraban todos los pacientes que asistieron al Centro durante el periodo de estudio. Esta contenía información demográfica y clínica como edad, sexo, procedencia, Entidad Administradora de Planes de Beneficios de Salud (EAPB), tipo de consulta, fecha de atención y diagnóstico CIE-10. Adicionalmente, la segunda y tercera bases contenían algunos datos del tratamiento de los pacientes con radioterapia y quimioterapia, respectivamente, tales como fecha de inicio y tipo. Se validó la consistencia de los diagnósticos CIE-10 entre las distintas bases de datos. En los casos con inconsistencias, se revisó la última nota médica para validar el diagnóstico.

Para la recolección de los datos de la muestra de pacientes con neoplasias priorizadas se realizó una revisión de las HC y, a partir de ellas, los médicos

tratantes completaron un cuestionario programado en la plataforma tecnológica KoBoToolbox®. Se recolectó información sobre menopausia en mujeres, estadificación al diagnóstico, fecha de diagnóstico, tratamiento, tiempo de seguimiento y estado actual. El estadio clínico se codificó según la *Clasificación de Tumores Malignos* de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) (TNM, 7a. edición) y la *Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia* (FIGO) para cuello uterino. Para cáncer de próstata, se extrajo el puntaje de Gleason reportado en las HC de los casos. Adicionalmente, se evaluó la progresión de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la última HC del paciente en el CROC. La progresión de la enfermedad se definió como la situación en la que el paciente con cáncer experimentó un aumento del tamaño de la lesión primaria o reaparición en el mismo sitio de origen (progresión local), afectación de ganglios linfáticos (progresión regional), o evidencia de metástasis a distancia (progresión sistémica).

Análisis estadístico

La información fue analizada con el *software* R versión 4.1.1, utilizando los paquetes “dplyr”, “arsenal” y “colmaps”. Las variables categóricas se presentan a través de las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables numéricas con distribución normal, se reportan la media y la desviación estándar (DE); en caso contrario, la mediana y el rango intercuartílico (RIC= primer cuartil [Q1] - tercer cuartil [Q3]).

Consideraciones éticas

Este estudio obtuvo el aval del Comité de Ética del CROC (Resolución 0665 del 19 de octubre de 2011, regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y Seguridad Social) para el uso de los datos de las HC consignados en las bases, el 24 de agosto de 2021, Acta N° 14042021. Todos los datos tratados se anonimizaron.

Resultados

Características sociodemográficas de la población de estudio

En total, se encontraron 11 855 pacientes que cumplían los criterios de inclusión ([tabla 1](#)). En esta población hubo mayor frecuencia de casos en mujeres (68%). La mayoría de los pacientes vivían en Bolívar (95,7%, $n=11\,349$), de estos, 8032 (70,8%) eran de Cartagena de Indias y el restante se distribuía principalmente entre otros cuatro municipios descritos en la [figura 2](#). El 63,9% de los diagnósticos de cáncer se presentaron en mayores de 55 años ([tabla 1](#)). En mujeres, el cáncer más frecuente fue el de mama (42,4%), seguido por el de cuello uterino (21,0%); en hombres fue el de próstata (49,3%), seguido por el de colon y recto (9,3%) ([figura 3](#)). Del total de pacientes atendidos, 4750 (40,1%) recibieron quimioterapia, 3731 (31,5%), radioterapia y 855 (7,2%), terapia concomitante.

Tabla 1. Características sociodemográficas de adultos con diagnóstico de cáncer atendidos en el CROC, 2015-2020 ($n=11\,855$)

Variables	n (%)
Sexo	
Mujeres	8058 (68,0%)
Hombres	3797 (32,0%)
Edad	
Media (DE)	59,47 (15,0)
Mediana (RIC)	60,0 (49,0-70,0)

Variables	n (%)
Grupo de edad	
18 a 29 años	340 (2,9%)
30 a 39 años	927 (7,8%)
40 a 49 años	1746 (14,7%)
50 a 59 años	2658 (22,4%)
60 a 69 años	3001 (25,3%)
70 a 79 años	2163 (18,3%)
Mayor o igual de 80 años	1020 (8,6%)
Zona de residencia*	
Rural	2496 (21,1%)
Urbana	9346 (78,9%)
Valores faltantes	13 (8,4%)
Departamento de residencia	
Bolívar	11 349 (95,7%)
Sucre	155 (1,3%)
Atlántico	96 (0,8%)
Magdalena	62 (0,5%)
Córdoba	55 (0,5%)
Otro	138 (1,2%)
EAPB	
Mutual Ser	3768 (31,8%)
Coosalud	2367 (20,0%)
Salud Total	1554 (13,1%)
Coomeva EPS	871 (7,4%)
Nueva EPS	792 (6,7%)
Otras	2503 (21,1%)
Tipos de cáncer priorizados	
Mama	3413 (28,8%)
Próstata	1873 (15,8%)
Cuello uterino	1694 (14,3%)
Colon y recto	887 (7,5%)
Estómago	299 (2,5%)

DE: Desviación estándar; RIC: Rango Intercuartílico; EAPB: Entidad Administradora de Planes de Beneficios de Salud. *Las frecuencias presentadas se calcularon con base al total de datos disponible.

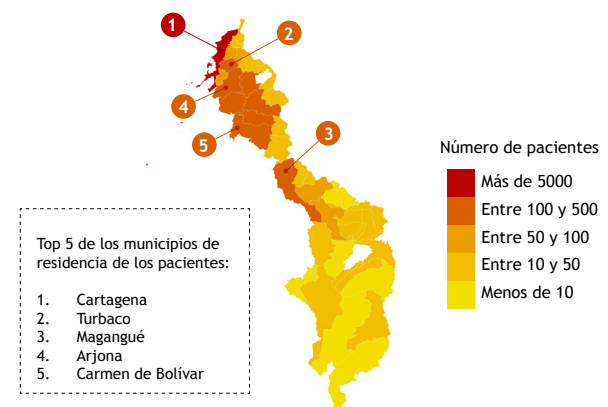


Figura 2. Distribución de los pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna sólida por municipio de procedencia. CROC, 2015-2020.

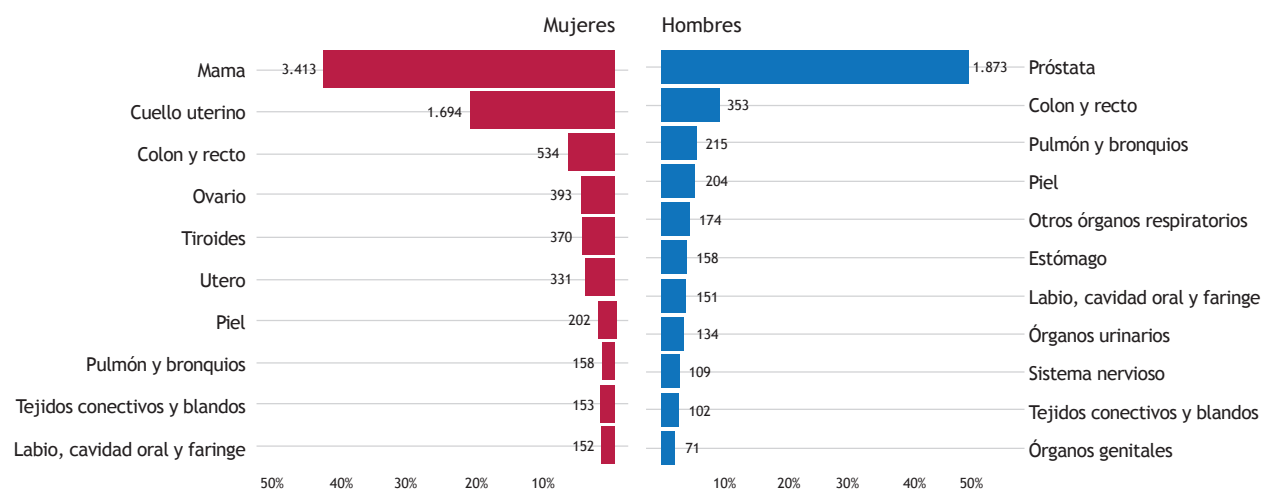


Figura 3. Distribución de las localizaciones más frecuentes de neoplasias malignas sólidas por sexo atendidas en el CROC, 2015-2020.

Proporción de casos en estadios avanzados para las neoplasias malignas priorizadas

La proporción de diagnósticos en estadios avanzados para las cinco neoplasias priorizadas se encontró entre un 31,8% y un 66,7% (tabla 2). De manera ascendente, se encontró primero el cáncer de próstata (31,8%; IC_{95%} 25,4-38,9), seguido del de mama (35,3%; IC_{95%} 29,1-42,1), cuello uterino (40,8%, IC_{95%} 33,5-48,5), colorrectal (51,8%; IC_{95%} 44,5-59,0), y estómago (66,7%; IC_{95%} 58,0-74,7).

En menos del 30% de los pacientes hubo progresión de la enfermedad (tabla 2), de ellos, el porcentaje más alto fue en el cáncer de estómago (29,4%, n=37), seguido del cáncer de cuello uterino (22,4%, n=39), mama (18,3%, n=40), próstata (9,4%, n=18) y colorrectal (8,1%, n=16).

Características de presentación del cáncer de mama

La mediana de la edad de diagnóstico del cáncer de mama fue de 55,0 (RIC: 45,0-64,75) años, con el 62,2% de los casos detectados después de los 50 años (tabla 2). De las 218 pacientes, 89 (40,8%) se encontraban en la menopausia y 52 (23,9%) no; en 77 (35,3%) casos no se tenía reporte.

El tratamiento se describe de forma general en la tabla 2. De manera más detallada, la quimioterapia en 172 (78,9%), de ellas, en 109 (63,4%) se utilizó con intención neoadyuvante y en 63 (36,6%) como adyuvante. Por su parte, la intención de la radioterapia en su mayoría fue adyuvante (132 de 142; 93,0%), mientras que la radioterapia paliativa y neoadyuvante se aplicaron a 9 (6,3%) y 1 (0,7%) casos, respectivamente. De 191 (87,6%) pacientes sometidas a cirugía, 91 (47,6%) fueron cuadrantectomía, 100 (52,4%), mastectomía y 107 (56,0%), vaciamiento axilar. Había 206 pacientes con reporte de ganglio centinela en la HC y de estas, 84 (40,8%) fueron positivos.

De 97 (44,5%) pacientes con registro de mamografía en la HC, las categorías BIRADS más comunes fueron la 4a-c y 5 con 29 (29,9%) pacientes en cada categoría (tabla 3). El subtipo histológico predominante fue el ductal infiltrante (82,1%, n=179), mientras que el tipo inmunohistoquímico más común fue el luminal B1 (30,7%, n=67) (tabla 3).

Tabla 2. Características generales de la muestra de pacientes con neoplasias priorizadas. CROC, 2015-2020.

Variables	Mama (n=218) n (%)	Cuello uterino (n=174) n (%)	Próstata (n=192) n (%)	Colorrectal (n=197) n (%)	Estómago (n=126) n (%)
Sexo					
Hombres	NA	NA	192 (100%)	82 (41,6%)	74 (58,7%)
Mujeres	218 (100%)	174 (100%)	NA	115 (58,4%)	52 (41,3%)
Edad en años					
Media (DE)	54,52 (12,45)	52,3 (14,96)	68,61 (8,04)	61,8 (14,26)	60,96 (14,2)
Mediana (RIC)	55,0 (45,0-64,8)	51,0 (40,0-61,0)	69,0 (63,0-74,0)	62,0 (53,0-72,0)	62,5 (52,0-73,8)
Grupo de edad					
18 a 29 años	3 (1,4%)	4 (2,3%)	0	5 (2,5%)	2 (1,6%)
30 a 39 años	24 (11,1%)	37 (21,3%)	0	10 (5,1%)	10 (7,9%)
40 a 49 años	55 (25,3%)	39 (22,4%)	2 (1,0%)	23 (11,7%)	13 (10,3%)
50 a 59 años	57 (26,1%)	43 (24,7%)	23 (12,0%)	45 (22,8%)	30 (23,8%)
60 a 69 años	48 (22,1%)	25 (14,4%)	72 (37,5%)	51 (25,9%)	35 (27,8%)
70 a 79 años	28 (12,9%)	15 (8,6%)	76 (39,6%)	43 (21,8%)	26 (20,6%)
Mayor o igual de 80 años	3 (1,4%)	11 (6,3%)	19 (9,9%)	20 (10,2%)	10 (7,9%)
Tiempo de seguimiento (meses)*					
Media (DE)	33,5 (18,4)	21,4 (15,9)	31,0 (19,1)	21,8 (18,7)	15,1 (14,6)
Valores faltantes	59	11	3	6	16
Estadio[§]					
I	29 (13,3%)	55 (31,6%)	27 (14,1%)	15 (7,7%)	4 (3,2%)
II	107 (49,1%)	36 (20,7%)	69 (35,9%)	51 (25,9%)	18 (14,3%)
III	60 (27,5%)	56 (32,2%)	23 (12,0%)	54 (27,4%)	29 (23,0%)
IV	17 (7,8%)	15 (8,6%)	38 (19,8%)	48 (23,4%)	55 (43,7%)
Faltan estudios complementarios	1 (0,5%)	4 (2,3%)	0	15 (7,6%)	9 (7,1%)
No reportado en la HC	4 (1,8%)	8 (4,6%)	35 (18,2%)	14 (7,1%)	11 (8,7%)
Tratamientos					
Radioterapia	142 (65,1%)	54 (31,0%)	124 (64,9%)	56 (28,4%)	45 (35,7%)
Quimioterapia	172 (78,9%)	83 (47,7%)	14 (7,3%)	149 (75,6%)	83 (65,8%)
Cirugía	191 (87,6%)	54 (31,0%)	29 (15,2%)	130 (66,0%)	59 (46,8%)
Hormonoterapia	123 (56,4%)	NA	150 (78,5%)	NA	NA
No reportado en la HC	3 (1,3%)	12 (6,9%)	1 (0,5%)	5 (2,5%)	6 (4,8%)
Concomitancia y/o secuencialidad de los tratamientos					
Sí	206 (94,5%)	85 (48,9%)	115 (59,9%)	45 (22,8%)	57 (45,2%)
No	10 (4,6%)	79 (45,4%)	76 (39,6%)	147 (74,6%)	63 (50,0%)
No reportado en la HC	2 (0,9%)	10 (5,7%)	1 (0,5%)	5 (2,5%)	6 (4,8%)
Progresión de la enfermedad					
Sí	40 (18,3%)	39 (22,4%)	18 (9,4%)	16 (8,1%)	37 (29,4%)
No	170 (78,0%)	124 (71,3%)	148 (77,1%)	175 (88,8%)	82 (65,1%)
No identificado en la HC	8 (3,7%)	11 (6,3%)	26 (13,5%)	6 (3,0%)	7 (5,6%)
Tipo de progresión de la enfermedad[¶]					
Local	6 (15,0%)	13 (33,3%)	8 (44,4%)	5 (31,2%)	4 (10,8%)
Regional	8 (20,0%)	14 (35,9%)	2 (11,1%)	9 (56,2%)	22 (59,5%)
Sistémica	26 (65,0%)	10 (25,6%)	8 (44,4%)	2 (12,5%)	8 (21,6%)
No identificado en la HC	0	2 (5,1%)	0	0	3 (8,1%)
Estado del paciente					
Vivo sin enfermedad	140 (64,2%)	78 (44,8%)	121 (63,0%)	66 (33,5%)	13 (10,3%)
Vivo con enfermedad	51 (23,4%)	42 (24,1%)	39 (20,3%)	51 (25,9%)	37 (29,4%)
Muerto	1 (0,5%)	8 (4,6%)	0	2 (1,0%)	4 (3,2%)
Sin seguimiento	26 (11,9%)	46 (26,4%)	32 (16,7%)	78 (39,6%)	72 (57,1%)

*Las medias presentadas se calcularon con base al total de datos disponible. No reportado en la HC: pacientes que tienen el reporte de la variable, pero no se especifica la categoría. [§]En todos los cánceres exceptuando el de cuello uterino, la estadificación es con base a clasificación TNM. En el cáncer de cuello uterino es con base en la estadificación FIGO. [¶] Se calculó con base en el número de pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad. DE: Desviación estándar; HC: Historia clínica; NA: No Aplica, RIC: Rango Inter cuartilico.

Tabla 3. Características clínicas, moleculares e inmunohistoquímicas del cáncer de mama. CROC, 2015-2020 (n=218)

Variables	n (%)
Localización del tumor	
Ambos	4 (1,8%)
Derecho	104 (47,7%)
Izquierdo	108 (49,5%)
No reportado en la HC	2 (0,9%)
Mamografía al ingreso	
Sí	97 (44,5%)
No	14 (6,4%)
No reportado en la HC	107 (49,1%)
Categoría BIRADS*	
0	13 (13,4%)
1	2 (2,1%)
2	8 (8,2%)
3	1 (1,0%)
4a-c	29 (29,9%)
5	29 (29,9%)
6	1 (1,0%)
No reportado en HC	14 (14,4%)
Total	97
Biopsia	
Sí	161 (73,9%)
No	3 (1,4%)
No reportado en HC	54 (24,8%)
Tipo de biopsia*	
Trucut	137 (85,1%)
Abierta	10 (6,2%)
Bacaf	2 (1,2%)
No reportado en la HC	12 (7,5%)
Total	161
Subtipo histológico	
Ductal infiltrante	179 (82,1%)
Lobulillar infiltrante	18 (8,3%)
Otros	12 (5,5%)
No reportado en la HC	9 (4,1%)
Perfil del cáncer	
Luminal A	38 (17,4%)
Luminal B1	67 (30,7%)
Luminal B2	17 (7,8%)
ErbB2	16 (7,3%)
Triple negativo	45 (20,6%)
No reportado en la HC	35 (16,1%)

*Las frecuencias presentadas se calcularon con base al total de datos disponible. HC: Historia clínica. No reportado en la HC: pacientes que tienen el reporte de la variable, pero no se especifica la categoría.

Características de presentación del cáncer de cuello uterino

De las 174 pacientes, el 76,4% (n=133) fueron diagnosticadas después de los 40 años ([tabla 2](#)); el 43,7% (n=76) estaban en la menopausia y el 33,9% (n=59) no; en el 22,4% (n=39) no se reportó en la HC. El tipo histológico más frecuente fue el de células escamosas, con 59,2% (n=103) casos, los demás tipos histológicos fueron: adenocarcinoma (8,6%, n=15), carcinoma adenoescamoso (0,6%, n=1) y otros (29,3%, n=51); en el 2,3% (n=4) pacientes no fue reportado el tipo histológico.

Complementando lo presentado en la [tabla 2](#), la intención de la quimioterapia fue curativa en 81 de 83 (97,5%) pacientes sometidas a este procedimiento, en las 2 (2,4%) restantes fue neoadyuvante. A su vez, en 12 (14,8%) de las 81 pacientes, la quimioterapia con intención curativa se aplicó en concomitancia con la radioterapia. De las 54 (31,0%) pacientes que fueron sometidas a un procedimiento quirúrgico, en 10 (18,5%) fue conización, 41 (75,9%), histerectomía y 3 (5,6%), anexohisterectomía.

Características de presentación del cáncer de próstata

La mediana de la edad de diagnóstico de cáncer de próstata en la muestra fue de 69,0 (RIC: 63,0-74,0), con más del 87% (n=167) de los casos después de los 60 años ([tabla 2](#)). En relación con la puntuación de Gleason, 41 (21,4%) de los 192 pacientes se encontraba en el grupo 1; 49 (25,5%), en el grupo 2; 37 (19,3%), en el grupo 3; 25 (13,0%), en el grupo 4; 17 (8,9%), en el grupo 5 y en 23 (12%) pacientes no se registró la puntuación en la HC. En cuanto al antígeno prostático específico (PSA), 153 (79,7%) pacientes tenían registrado el valor de la puntuación con una media de 149,4 (DE: 627,5) ng/mL. La mayoría de los pacientes recibieron radioterapia (64,9%, n=124) y de estos solo uno recibió braquiterapia ([tabla 2](#)). La intención de la radioterapia fue radical en 91 (73,4%) de los 124 casos, adyuvante en 13 (10,5%), neoadyuvante en 2 (1,6%), paliativa en 15 (12,1%) y en 3 (2,4%) casos no se reportó la intención en la HC. La hormonoterapia constituyó uno de los principales tratamientos, se aplicó en 150 (78,5%) pacientes ([tabla 2](#)).

Características de presentación del cáncer colorrectal

En la muestra de pacientes, el 58,4% ($n=115$) de los casos se presentaron en mujeres y la mediana de la edad fue de 62,0 (RIC: 53,0-72,0) años ([tabla 2](#)). De los 197 pacientes seleccionados, 105 (53,3%) de los casos correspondieron a cáncer de colon, 72 (36,5%), de recto y 20 (10,2%), de ano y canal anal. En relación con la localización del cáncer de colon, de los 73 casos que se tiene reporte, la mayoría de ellos estaban en el colon ascendente (38,4%, $n=28$), seguidos por el sigmoide (28,8%, $n=21$), el colon descendente (13,7%, $n=10$), el colon transversal (12,3%, $n=9$) y el ciego (6,8%, $n=5$).

De los tipos de cáncer en colon y recto, 164 (92,7%) de 177 correspondieron a adenocarcinoma, 6 (3,4%) pertenecían a otro tipo y de los 7 (4%) restantes no se tenía reporte en la HC. Como se muestra en la [tabla 2](#), 149 (75,6%) pacientes recibieron quimioterapia, de estos, en 119 (79,9%) casos la intención fue adyuvante y en 31 (20,8%) neoadyuvante. Uno de los pacientes recibió quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. La intención de la radioterapia fue de adyuvancia en 36 (64,3%) de 56 casos y de neoadyuvancia en 18 (32,1%) casos.

Características de presentación del cáncer de estómago

De los 126 pacientes con cáncer de estómagos incluidos, el 58,7% ($n=74$) fueron hombres y la mediana de la edad fue de 62,5 (RIC: 52,0-73,75) años ([tabla 2](#)). El diagnóstico del cáncer fue realizado por biopsia en 108 (85,7%) casos, 62 (49,2%) mediante imagen y 6 (4,8%) por cirugía. El síntoma de presentación predominante fue el dolor abdominal en 76 (60,3%) pacientes y, en aproximadamente la mitad de los casos, fue el único síntoma que manifestó el paciente. Otros signos y síntomas fueron la pérdida de peso (31,7%, $n=40$), vómito (27,0%, $n=34$), disfagia (12,7%, $n=16$), anemia (7,9%, $n=10$), sangrados (7,1%, $n=9$) y para 16 (12,7%) pacientes no se tuvo reporte de la sintomatología inicial en la HC. De los 83 pacientes que fueron sometidos a quimioterapia ([tabla 2](#)), la intención en 45 (54,2%) casos fue adyuvante y en 38 (45,8%) neoadyuvante; mientras que de los 45 pacientes que recibieron radioterapia, en 33 (73,3%) fue adyuvante, en 8 (17,8%), neoadyuvante

y en 4 (8,9%), paliativa. De los 59 pacientes que fueron sometidos a cirugía ([tabla 2](#)), 42 (71,2%) tuvieron gastrectomía parcial y el resto 17 (13,5%), gastrectomía total.

Discusión

En este trabajo se hace una caracterización completa de los tumores sólidos en adultos tratados entre 2015 y 2020 en una institución especializada en cáncer del departamento de Bolívar, Colombia.

En el periodo estudiado, en el CROC se atendieron 11855 pacientes con diagnóstico de neoplasia sólida. Esto representa una atención promedio de 2371 pacientes anuales, de los cuales más del 90% residen en Bolívar. En este departamento, entre el 2015 y el 2020, se registraron en la plataforma del Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO) un promedio anual de 8195 consultas por neoplasias malignas (C00-C075, D05 y D06) ([9](#)). Esto indica que el CROC atiende aproximadamente una tercera parte del flujo de pacientes con estos diagnósticos en el departamento.

De los 11855 casos registrados como población de estudio, se observó una mayor proporción de mujeres con cáncer, y el de mama fue el más común. El cáncer de próstata representó la mayoría de los casos de cáncer en hombres. Las edades más afectadas con cualquier tipo de cáncer fueron entre 50 y 79 años para ambos sexos. En relación con las cinco neoplasias priorizadas (mama en mujeres, cuello uterino, próstata, estómago y colorrectal), se observó un comportamiento similar en la presentación de cáncer avanzado para la mayoría de estas, excepto el de mama, cuya frecuencia fue menor a lo reportado en la literatura para Colombia. El cáncer de estómago detectado en estado avanzado es tan alto como en otros registros y publicaciones del país ([10,11](#)).

En este estudio, el 33,6% de las pacientes con cáncer de mama se encontraban en estadio avanzado, mientras que la CAC reportó un 32% ([2](#)). En una unidad de mastología de Medellín, entre el 2008 y el 2013 se reportó una cifra de 48% para estadio avanzado ([12](#)), similar a lo informado por el Instituto de Cancerología de Medellín para el mismo periodo ([13](#)). Datos más recientes del INC (2020) indican una cifra de 54,1% para estadio avanzado ([14](#)), la cual fue superior a la de 2019 (45%) ([15](#)), probablemente por la influencia

negativa de la pandemia sobre la atención en salud. Aunque en la población de estudio todavía no se han alcanzado las proporciones de cáncer en estadio avanzado observadas en países desarrollados (10%-17%) (16,17), es posible que en Bolívar algunos programas de gestión del riesgo para cáncer de mama estén siendo efectivos en su detección temprana. En el caso de la EAPB Mutual SER, que atiende aproximadamente el 40% de la población de Bolívar (9), cuenta con un programa denominado Mujer Sana, cuyo enfoque principal es la detección temprana de esta neoplasia (18). Es pertinente evaluar la efectividad de este programa con metodologías similares a las usadas en un programa cardiovascular de gestión del riesgo de la misma EAPB (19), para identificar si el programa es una estrategia efectiva que pueda ser implementada en otras regiones del país.

En el presente estudio también se encontró una proporción de cáncer de cuello uterino en estadio avanzado (38,4%) inferior a la observada por el INC para 2019 (45,3%) y 2020 (48,8%) (14,15). En otro estudio institucional realizado en Manizales, la proporción obtenida fue también superior a la aquí descrita con 53,9% de pacientes en estadio avanzado al diagnóstico (20). Es posible que estas diferencias se deban a las características propias de la población atendida en las instituciones. En el caso del INC, en la población subsidiada hubo un 20% más de casos en estadio avanzado con respecto a la población del régimen contributivo y se ha demostrado que estas diferencias, económicas y de régimen de afiliación, pueden influir en el estadio en el que se hace el diagnóstico de este cáncer (21,22). Un aspecto para resaltar en los datos del presente trabajo es que la frecuencia de procedimientos quirúrgicos fue baja. Es posible que haya un sesgo de captación hacia pacientes que se someten a quimioterapia o radioterapia, por el hecho de que el CROC no presta servicios de cirugía.

La frecuencia del cáncer de estómago metastásico en este estudio y en Colombia, de acuerdo con la CAC, es superior al 40% (2). Por lo que, además de ser uno de los cánceres que se diagnostican más tardíamente, la proporción observada se encuentra muy por encima de lo informado para países de Europa (7,5%), Asia oriental (2,3%) y África (27,2%) (23,24). Los datos departamentales sobre cáncer de estómago que anteceden a este estudio fueron publicados por Hoyos *et al.* (11) con altas cifras de incidencia y prevalencia, por lo cual requiere de tratamientos seguros que permitan una baja morbilidad, una mejor sobrevida y calidad

de vida. Dentro de los tratamientos disponibles actualmente, la gastrectomía laparoscópica se plantea como un procedimiento menos mórbido, seguro y con buenos resultados oncológicos. Métodos. Estudio observacional descriptivo que incluyó pacientes con cáncer gástrico sometidos a gastrectomía por vía laparoscópica en el Hospital Universitario del Caribe durante un periodo de 5 años. Resultados. En la población total la edad fue del $68,3 \pm 11,4$ años, el índice de masa corporal de $23,6 \pm 2,6$ kg/m² y la estancia hospitalaria de $18,7 \pm 11,7$ días. El 60% de los pacientes eran hombres y 55% del régimen contributivo, provenientes del servicio de urgencias en 77,5%, con hipertensión arterial en 62,5%, diabetes mellitus en 40,0% y otras alteraciones cardiovasculares en un 7,5%. En cuanto al acto quirúrgico, 35% ingresaron con riesgo prequirúrgico bajo y 7 pacientes (17,5%, quienes analizaron una muestra de 40 pacientes sometidos a gastrectomía por laparoscopia, y hallaron que el 45% se encontraba en estadio III; es probable que debido a los criterios de selección no se identificaron pacientes en estadio IV. Dado que para este trabajo se seleccionaron pacientes diagnosticados *de novo*, la distribución de los casos por estadio al momento del diagnóstico puede ser más cercana a la realidad en Bolívar, y refuerza la importancia de la prevención temprana del cáncer de estómago.

Las proporciones de estadios avanzados obtenidas en el presente estudio para los cánceres de próstata y colorrectal fueron similares a las reportadas por otros estudios institucionales realizados en el país y por la CAC (2,14,15,25). Así mismo, la CAC ha establecido unos indicadores de gestión del riesgo que permiten determinar el acceso oportuno, efectivo, equitativo y eficiente a los servicios de salud para el manejo del cáncer. Se considera un buen indicador cuando al momento del diagnóstico el porcentaje de pacientes en estadio avanzado (III y IV) para el cáncer de próstata está entre 31% y 37%, mientras que para el cáncer de colon y recto cuando el porcentaje de pacientes en estadio temprano (I y II) está entre 15% y 19% (2). Por lo que se puede concluir en el presente estudio que el CROC tiene unos buenos resultados en estos indicadores de gestión del riesgo para el cáncer colorrectal.

Este trabajo tiene varias limitaciones propias de los estudios de naturaleza retrospectiva basados en la revisión de HC, como la ausencia de variables importantes, tales como el estado de menopausia y la prescripción de mamografías en las pacientes

con cáncer de mama. Así mismo, debido a diversas razones —entre las que se pueden incluir el cambio de EAPB y de lugar de residencia— algunos pacientes no continúan su tratamiento en el CROC y se pierde el seguimiento, por lo que el estado final del paciente no se conoce en muchas ocasiones. En el análisis inicial realizado con los 11 855 pacientes pudo haber algunos con múltiples cánceres primarios, debido a que en la base de datos solo se registra el primer diagnóstico. Igualmente, en este análisis inicial, es posible que hubiera diagnósticos errados, como en el caso del cáncer de útero, en el que se encontró una elevada proporción con respecto a lo esperado en registros nacionales, lo cual puede deberse a la alta proporción de pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio avanzado (26). Estas limitaciones hablan también de la necesidad de mejorar la calidad de las HC dentro de la institución, lo que facilitaría futuros estudios.

La selección de casos a partir de su atención en una institución de salud limita la representatividad de los datos sobre la población general, situación que es reconocida como una debilidad de los registros hospitalarios (27), a la cual se asemeja la naturaleza de la población de este estudio. Las comparaciones de los datos contra los de registros hospitalarios existentes también podrían estar sesgadas por el tipo de atención ofrecida. Por ejemplo, en el estudio de Valencia *et al.* sobre pacientes atendidos en el Hospital Universitario de San José de Popayán (HUSJP) se encuentran cifras de presentación distintas a las de este estudio que pueden explicarse por el tipo de atención (28). En el CROC, por ejemplo, no se realiza manejo quirúrgico, mientras que en el HUSJP sí se lleva a cabo, pero este último no cuenta con consulta oncológica para ginecología.

Entre las ventajas de este estudio cabe resaltar que este se constituye en una importante aproximación a la descripción de las principales características de pacientes con diversos tipos de cáncer en un centro de referencia regional para la Costa Caribe. Además, este estudio proporciona información no reportada usualmente por los registros poblacionales o la CAC (29,30) como lo son la concomitancia del tratamiento y el tipo de progresión que se observa en el paciente durante su seguimiento. Por lo que, los resultados obtenidos podrían ser una fuente importante de información para otros estudios que se quieran llevar a cabo en la región y necesiten de evidencia local, incluyendo evaluaciones económicas que contribuyan a optimizar la asignación de recursos en salud asociados a oncología y líneas de base

para la estructuración de programas de gestión del riesgo.

En conclusión, los resultados de este estudio muestran que la población analizada presenta un comportamiento epidemiológico, en términos de características de los cánceres, similar al observado en Colombia para los cánceres de mama, próstata, colon y recto, cuello uterino y estómago. La alta frecuencia de diagnóstico inicial de cáncer de estómago en estadio avanzado en Bolívar, al igual que otros reportes del país, refuerzan la necesidad de mejorar el diagnóstico temprano de esta neoplasia. Por otra parte, la presentación de cáncer de mama en estadio avanzado fue menor que en otros lugares del país.

Referencias

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia [Internet]. 2019 [citado: 2023 ene. 31]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2020/09/CANCER2019COM-3.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3974 de 2009 Por la cual se adoptan unas determinaciones en relación con la Cuenta de Alto Costo [Internet]. 2009 [citado: 2023 ene. 31]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 3339 de 2019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%20No.%203339%20de%202019.pdf)
- Salazar L, Benavides M, Murcia EM. Actuar político para el control del cáncer en Colombia. *Rev Gerenc y Polit Salud.* 2018;17(35). <https://doi.org/10.11144/JAVERIANA.RGPS17-35.APCC>
- Torres EP. Registros de cáncer de base poblacional. *Rev Colomb Cancerol.* 2019;23(2):39-40. <https://doi.org/10.35509/01239015.57>
- Información de Cáncer en Colombia. Registros poblacionales de cáncer [Internet]. 2022 [citado: 2022 dic 14]. Disponible en: <https://www.infocancer.co/portal/#!/registrosLista/>
- Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2012-2016. Primera edición [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2022 [citado: 2023 ene. 31]. 159 p. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/incidencia-mortalidad-prevalencia-cancer>
- Lwanga SK, Lemeshow S, World Health Organization. Sample size determination in health studies: a practical manual [Internet]. 1991 [citado: 2023 ene 31]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40062>
- Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integrado de Información de la Protección Social. Bodega de datos de SISPRO [Internet]. 2022 [citado: 2022 dic 1]. Disponible en: <https://www.sispro.gov.co/Pages/Home.aspx>
- Martínez Marín JD, Garzón Olarte MA, Lizarazo Rodríguez JI, Marulanda Gómez JC, Molano Villa JC, Rey Tovar MH, et al. Características de los pacientes con cáncer gástrico del departamento de Cundinamarca, remitidos al Hospital Universitario de la Samaritana entre los años 2004 y 2009. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010;25(4):344-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572010000400004&lng=en
- Hoyos-Valdelamar JC, Hernández-Valdelamar JA, Santos-Arrieta M. Caracterización del cáncer gástrico abordado por laparoscopia en un centro del caribe colombiano. *Rev Colomb Cirugía.* 2020;35(4):575-82. <https://doi.org/10.30944/20117582.795>
- Martínez CMR, Rodríguez JMC, Restrepo J de JE, Restrepo CA. Descripción clínica, anatomopatológica y de tratamiento de pacientes con cáncer de mama en una unidad de mastología de la ciudad de Medellín, Colombia. 2006-2013. *Rev CES Med* 2015;29(2):181-90. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/3008>
- Egurrola-Pedraza JA, Gómez-Wolff LR, Ossa-Gómez CA, Sánchez-Jiménez V, Herazo-Maya F, García-García HI. Diferencias en supervivencia debidas al aseguramiento en salud en pacientes con cáncer de mama atendidas en un centro oncológico de referencia en Medellín, Colombia. *Cad Saude Publica.* 2018;34(12):e00114117. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00114117>
- Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2020 [Internet]. Bogotá: INC; 2021 [citado: 2023 feb. 6]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2020>
- Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2019. Bogotá: INC; 2021 [citado: 2023 feb. 6]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2019>
- Organization for Economic Cooperation and Development. Health expenditure per capita. Health at a glance: Europe 2020: State of health in the EU cycle. OECD iLibrary [Internet]. 2020 [citado: 2022 dic 3]. Disponible en: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/c63a671a-en/index.html?itemId=/content/component/c63a671a-en>
- Bryan S, Masoud H, Weir HK, Woods R, Lockwood G, Smith L, et al. Cancer in Canada: Stage at diagnosis. *Heal Reports.* 2018;29(12):21-5. PMID: 30566206.
- Mutual SER EPS. Mujer sana [Internet]. 2023 [citado: 2023 ago. 5]. Disponible en: <https://www.mutualser.com/programa/mujer-sana/>
- Miranda-Machado P, Salcedo-Mejía F, Parra-Padilla D, Vargas-Moranth R, Alvis-Zakzuk NR, Paz-Wilches J, et al. Effectiveness of a prevention program in the incidence of cardiovascular outcomes in a low-income population from Colombia: a real-world propensity score-matched cohort study. *BMC Public Health.* 2020;20: artículo 1416. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09516-5>
- Benítez-Restrepo CC, Arias-Ortiz NE, Arboleda-Ruiz WA. Incidencia del cáncer de cuello uterino y sobrevida de pacientes en Manizales, Colombia, 2008-2012. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2020;37(3):438-45. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.4838>
- García-Soto G, Meneses-Cubides RS, de Jesús Pachón-Rincón J, Zuleta-Tobón JJ. Cáncer de cuello uterino: experiencia durante un periodo de seis años en un hospital universitario colombiano. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2007;58(1):21-7. <https://doi.org/10.18597/rcog.488>
- Booth CM, Li G, Zhang-Salomons J, Mackillop WJ. The impact of socioeconomic status on stage of cancer at diagnosis and survival: a population-based study in Ontario, Canada. *Cancer.* 2010;116(17):4160-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.25427>
- Shan L, Ying J, Lu N. HER2 expression and relevant clinicopathological features in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a Chinese population. *Diagn Pathol.* 2013;8:artículo 76. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-76>
- Mabula JB, Mchembe MD, Koy M, Chalya PL, Massaga F, Rambau PF, et al. Gastric cancer at a university teaching hospital in northwestern Tanzania: A retrospective review of 232 cases. *World J Surg Oncol.* 2012;10:artículo 257. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-257>
- Villegas CR, Chacón JA, Sánchez T. Sobrevida en cáncer de próstata de una población del centro de Colombia. *Acta Médica Colomb.* 2015;40(2):101-8. <https://doi.org/10.36104/amc.2015.447>

26. Pardo C, de Vries E, Duarte JM, Piñeros M. Cáncer en la unidad de cáncer del Hospital Departamental de Villavicencio, Colombia, 2006-2008. *Rev Colomb Cancerol.* 2015;19(3):125-32. <https://doi.org/10.35509/issn.0123-9015>
27. Petersen MP. Registros hospitalarios de cáncer, una estrategia complementaria a los registros de cáncer de base poblacional. *Rev Colomb Cancerol.* 2013;17(2):51-2. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-articulo-registros-hospitalarios-cancer-una-estrategia-X012390151323900X>
28. Valencia-Cuéllar A, Marulanda-Sánchez J, Andrade-Pantoja L, Arango L, Calvache JA. Características de pacientes adultos con cáncer y su atención en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2020;24(2):80-7. <https://doi.org/10.35509/01239015.10>
29. García LS, Bravo LE, Collazos P, Ramírez O, Carrascal E, Núñez M, *et al.* Cali cancer registry methods. *Colomb Med.* 2018;49(1):109-20. <https://doi.org/10.25100/CM.V49I1.3853>
30. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 0247 del 3 de febrero de 2014. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20247%20de%202014.pdf

REPORTE DE CASO

Cáncer en un deportista: efectos de un plan de entrenamiento físico de 16 semanas en ambiente *Outdoor*, durante y después de la quimioterapia. Reporte de caso

Cancer in an athlete: effects of a 16-week physical training plan in an outdoor environment during and after chemotherapy. Case report

Rodrigo Antonio Rojo-Castro¹, Javier Ignacio Bravo-Gatica²

¹ Departamento de Kinesiología, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

² Escuela de Kinesiología, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

Fecha de sometimiento: 19/11/2022

Fecha de aceptación: 30/01/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

Citación:

Rojo-Castro RA, Bravo-Gatica JI. Cáncer en un deportista: Efectos de un plan de entrenamiento físico de 16 semanas en ambiente *Outdoor*, durante y después de la quimioterapia. Reporte de caso. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):355-60. <https://doi.org/10.35509/01239015.940>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Rodrigo Antonio Rojo-Castro

Departamento de Kinesiología, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile.

Correo electrónico: rojo@uchile.cl

Abstract

A 55-year-old male patient, a physiotherapist with 95% neuroendocrine bladder cancer, started a plan of neoadjuvant chemotherapy (CT) with etoposide and cisplatin (EP) in four cycles of three sessions each before radical cystectomy. The patient has practiced mountaineering and cycling for more than 35 years, with an average of 1,000 km cycling per month. In agreement with the treating oncologist, he carried out a physical training plan during and after CT, four times a week for 16 weeks, mainly in an outdoor environment (road cycling, hiking or trekking, fast walking, and stationary cycling). As a result, the three proposed objectives were successful: CT was completed on planned dates and doses, there were no permanent side effects, and the patient's sport-related cardiovascular and musculoskeletal condition was maintained.

Keywords: Urinary bladder neoplasms, exercise therapy, drug therapy combination, cisplatin, neutropenia, ototoxicity, return to sport.

Resumen

Paciente varón de 55 años, fisioterapeuta, quien, producto de un cáncer de vejiga 95% tipo neuroendocrino, inicia un plan de quimioterapia (QT) neoadyuvante con etopósido y cisplatino (EP) en cuatro ciclos de tres sesiones cada uno, previo a una cistectomía radical. Ha practicado por más de 35 años montañismo y ciclismo, con un promedio de 1000 km de ciclismo mensual. En acuerdo con el oncólogo clínico tratante, durante y después de la QT, hizo un plan de entrenamiento físico cuatro veces por semana por 16 semanas, principalmente en ambiente exterior (*Outdoor*: ciclismo de ruta, senderismo o *trekking*, caminata rápida y bicicleta estática). Como resultado, se tuvo éxito en los tres objetivos propuestos: la QT se cumplió en las fechas y dosis planificadas, no se presentaron efectos secundarios permanentes y se mantuvo la condición cardiovascular y musculoesquelética relacionada con su deporte.

Palabras clave: neoplasias de la vejiga urinaria, terapia por ejercicio, quimioterapia combinada, cisplatino, neutropenia, ototoxicidad, volver al deporte.

Introducción

Los pacientes en quimioterapia (QT) suelen presentar efectos deletéreos primarios de las drogas citotóxicas y secundarios a la inactividad física, al periodo de reposo y al propio cáncer, como la fatiga relativa al cáncer, hipotrofia muscular, caquexia neoplásica, desacondicionamiento cardiorrespiratorio, distrés emocional /depresión y alteraciones del sueño (1). El cisplatino es uno de los agentes más usados y efectivos, pero tiene una alta toxicidad y la aparición de efectos secundarios limita la aplicación de dosis más altas, lo cual compromete su eficacia (2). Entre sus efectos secundarios se encuentran: náuseas, vómito, mielosupresión, ototoxicidad, nefrotoxicidad y neurotoxicidad; se informan también cambios electrolíticos, con descenso de magnesio, sodio, potasio, fosfato y calcio, que pueden relacionarse con la fatiga relativa al cáncer e incluso con el deterioro cognitivo (3).

Muchos estudios demuestran el efecto positivo de programas de entrenamiento en pacientes oncológicos en distintos momentos del tratamiento. Programas de entrenamiento supervisados de 40 minutos en promedio demostraron buenos resultados en variables físico- funcionales y psicosociales (4,5). El ejercicio se considera la intervención no farmacológica más efectiva para evitar la fatiga relativa al cáncer, ya que contrarresta la anemia al inducir la producción de eritrocitos (3); también demuestra ser efectivo en pacientes con QT para atenuar la neutropenia (6,7) y reducir la excreción de creatinina (8). Programas realizados durante la QT en mujeres en tratamiento por cáncer de mama demostraron resultados consistentes en calidad de vida, autoestima, condición física asociada a la salud, aparición de síntomas, entre otros (9-11).

Los deportistas de elite y aficionados no están exentos de la enfermedad; pese a ello, son escasos los estudios en este subgrupo, por lo que no es claro si las conclusiones de los estudios en población general les son extrapolables. En un estudio realizado con 219 deportistas que se mantuvieron entrenando durante la QT con un promedio de nueve horas semanales, un 69% refirió haber tenido fatiga relacionada con el cáncer (12). En contraste, la guía para personas con cáncer del Colegio Americano de Medicina Deportiva (ACSM, por sus siglas en inglés) recomienda un volumen de ejercicios cardiorrespiratorios de 30 minutos tres veces por semana, lo que aplicado en deportistas puede ser insuficiente e implicar una pérdida de su condición física (13).

El plan de entrenamiento que se presenta tuvo tres propósitos: 1) cumplir las fechas y la dosis de la QT planificada, 2) reducir los efectos deletéreos transitorios y permanentes asociados a la QT y 3) atenuar o evitar el esperable deterioro de la condición cardiorrespiratoria y musculoesquelética relacionada con su práctica deportiva.

Caso clínico

Paciente varón, chileno, 55 años de edad, casado, con tres hijas, fisioterapeuta (en su país, kinesiólogo), deportista experimentado (realiza ciclismo y montañismo) con un registro de aproximadamente 15000 km de ciclismo en 2021. Previamente sano, en marzo de 2022 se le diagnosticó cáncer de vejiga. El 6 de abril se le realizó resección endoscópica del tumor, el cual, según la patología, resultó ser 95% neuroendocrino, con invasión muscular. No se identificaron metástasis. El miércoles 11 de mayo se inició la QT neoadyuvante con etopósido y cisplatino (QT-EP). Se planificaron cuatro ciclos de tres sesiones ambulatorias cada uno, realizadas diariamente de miércoles a viernes; en la primera sesión se le aplicaban ambos medicamentos y en las dos siguientes solo etopósido. Entre la tercera sesión de cada ciclo y la primera del ciclo siguiente hubo una pausa de 19 días. Después del segundo, tercer y cuarto ciclos se administraron tres dosis diarias seguidas de filgrastim inyectable para atenuar la neutropenia.

Se acordó con el oncólogo tratante aprovechar la experiencia deportiva del paciente para incorporar el entrenamiento físico durante todo el periodo, con tres propósitos: 1) que la QT se cumpliera según lo planificado en fechas y dosis, 2) disminuir los efectos físicos y funcionales deletéreos transitorios y permanentes de la QT y 3) evitar o atenuar el esperable desacondicionamiento musculoesquelético y cardiorrespiratorio. Antes del inicio de cada uno de los cuatro ciclos se realizó control médico de síntomas y se tomaron exámenes (hemograma, creatinina, perfil bioquímico, perfil hepático) para determinar si el paciente estaba en condiciones fisiológicas y funcionales para recibir la QT. El paciente completó una bitácora diaria para registrar eventuales efectos secundarios.

Plan de entrenamiento

Para la prescripción del plan de entrenamiento se contó con la autorización del oncólogo tratante. La duración, intensidad y frecuencia semanal de cada actividad compatibilizó varios criterios o principios:

- Progresión:** Buscando el aumento de la duración de la actividad, pero evitando disminuir la intensidad (medida por la rapidez).
- Alternancia:** Evitar sobrecarga al realizar solo un mismo tipo de actividad.
- Repetición:** Utilizar varias veces un mismo circuito, para comparar rendimiento.
- Percepción del esfuerzo en un nivel de seguridad y tolerancia:** Para evitar posibles efectos secundarios de la QT, como taquicardia, fatiga central o periférica, cefalea, náuseas, molestias gastrointestinales y dolor articular.

Todas las actividades se desarrollaron individualmente, en espacio abierto, minimizando el riesgo de contagio de COVID-19.

El plan consistió en 65 sesiones de entrenamiento y actividad física sistematizada, distribuidos en 16 semanas, con un promedio de cuatro sesiones semanales. Se inició el día siguiente a la tercera sesión del primer ciclo de QT (sábado 14 de mayo de 2022) y finalizó el sábado 3 de septiembre de 2022, tres días antes de la definitiva cistectomía radical. Ocupó un tiempo total de 130 h 37 m, con un promedio aproximado de ocho horas semanales y dos horas por sesión. El tiempo mínimo de actividad fue de 40 m en bicicleta estática y el máximo, 9 h 17 m en ciclismo.

Las modalidades se seleccionaron con base en tres criterios: 1) ser previamente conocidas, practicadas y motivantes para el paciente; 2) ser seguras, minimizando riesgos de accidente o contagio de enfermedades como el COVID-19 o resfrío, y 3) ser eficaces para los propósitos buscados. Las cuatro modalidades fueron: a) bicicleta estática (6 sesiones); b) caminata rápida en terreno llano (9 sesiones); c) caminata por senderos y cerros o *trekking* (25 sesiones), y d) ciclismo en ruta en forma individual (25 sesiones).

Todas las sesiones de las últimas tres modalidades quedaron registradas en la aplicación gratuita Strava, la cual registra y guarda: tiempo total y en movimiento, velocidad promedio, distancia cubierta, desnivel acumulado y mapa de la ruta seguida según el GPS del equipo. Dados sus conocimientos por su condición de fisioterapeuta con experiencia, la progresión fue programada por el propio paciente, contando con la asesoría de un fisioterapeuta doctor en Fisiología del Ejercicio.

En la novena semana, el paciente tuvo un resfrío común con un día de fiebre alta ($37,8^{\circ}$) el 7 de julio, que se normalizó al día siguiente y que determinó un reposo relativo del entrenamiento. Este evento interrumpió la progresión en volumen, y determinó el reinicio de la curva de entrenamiento y el uso preferente de la caminata por tener menor exigencia en esta condición. Las sesiones de QT terminaron en la semana 10. Considerando las 16 semanas, se aprecia una tendencia al alza en el tiempo semanal de actividad ([figuras 1A y 1B](#)) como se explicará con más detalle en los resultados.

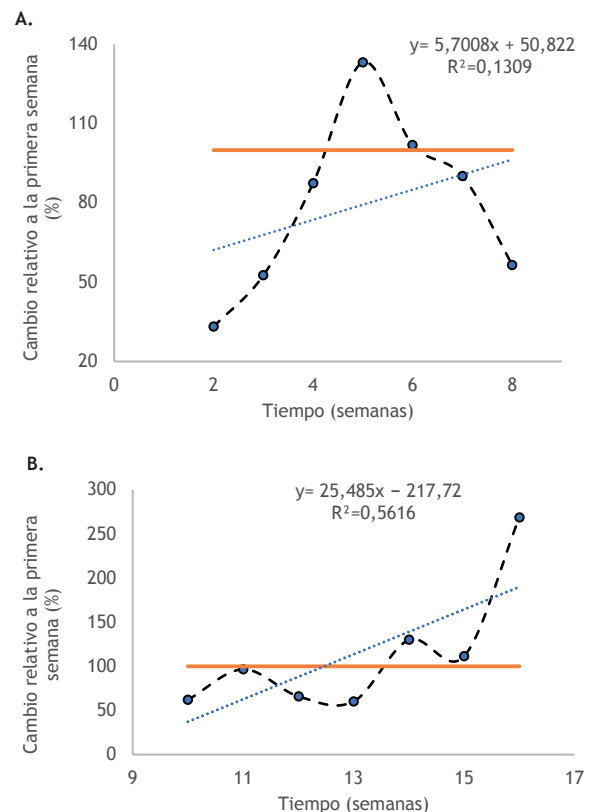


Figura 1. Cambio del volumen de entrenamiento relativo a la primera semana de entrenamiento. A. Semanas 2 a la 8. B. Semanas 10 a la 16.

Resultados

De acuerdo con los propósitos establecidos, se analizaron los siguientes tres indicadores.

1. Variables biomédicas requeridas para la calendarización de la QT-EP

Se tomaron exámenes de laboratorio en seis momentos: antes de cada uno de los cuatro ciclos, después del último ciclo y antes de la cistectomía radical. El oncólogo tratante usó tres indicadores principales como criterio para autorizar el siguiente ciclo de QT: recuento absoluto de neutrófilos (RAN), nivel de creatinina y el hematocrito. En la [tabla 1](#) se observa una disminución del RAN, pero con una tendencia al aumento de los valores expresado por una pendiente positiva ($m=0,3934x$) y un $R^2=0,1179$. Los valores, una vez finalizado el primer ciclo, se observaron dentro de rangos normales (superiores a 1500 por milímetro cúbico). Este indicador se incrementó después de la administración del filgrastim. La creatinina se mantuvo con valores homogéneos durante todo el plan (0,8-0,9 mg/dL). En el hematocrito se observó una disminución hasta después del cuarto ciclo, pero dentro de parámetros fisiológicos adecuados.

Tabla 1. Resultados de exámenes sanguíneos

Fecha	Medición	HTO (%)	RAN ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	Creatinina (mg/dL)
04-05-2022	Pre-QT	43,9	4,90	0,8
30-05-2022	Presegundo ciclo de QT	40,2	1,55	0,8
13-06-2022	Pretercer ciclo de QT	39,9	2,46	0,9
12-07-2022	Precuarto ciclo de QT	41,3	2,80	0,8
01-08-2022	Control pos-QT	37,9	2,16	0,9
17-08-2022	Precistectomía	39,7	7,22	0,8

HTO: Hematocrito; QT: quimioterapia; RAN: Recuento absoluto de neutrófilos.

2. Presencia de efectos deletéreos potenciales de la QT- EP y el filgrastim

Los efectos secundarios transitorios y permanentes registrados o esperados durante el periodo de seguimiento de 16 semanas se resumen en la [tabla 2](#). El consumo de medicamentos para los síntomas durante este periodo fue de 10 cápsulas de ondansetrón y 5 cápsulas de esomeprazol. Respecto del filgrastim, su aplicación produjo una sensación de moderada fatiga, que cedió 24 horas después de la tercera y última aplicación en cada una de las tres ocasiones.

Tabla 2. Efectos secundarios transitorios y permanentes durante las 16 semanas del plan de entrenamiento

Transitorios		Permanentes	
Signos y síntomas	N° de días	Signos y síntomas	Presentación
Dolor gastrointestinal	4	Ototoxicidad	Ausente
Náuseas	1	Neuropatía periférica	Ausente
Deposiciones semilíquidas	1	Problemas de equilibrio	Ausente
Resfrío común	7	Déficit cognitivo	Ausente
Fiebre superior a 37°	1	Requerimiento de atención en salud mental	Ausente
Días en cama	0	Requerimiento de atención de urgencia	Ausente

Desde el punto de vista funcional y psicosocial, las actividades de la vida diaria básicas e instrumentales se mantuvieron en un nivel máximo durante todo el periodo del plan de entrenamiento y se presentó un óptimo estado de ánimo, sin requerir ayuda de profesional en salud mental. En la semana 9, el paciente se reincorporó a su actividad laboral (académico universitario) con licencia médica en 50% del horario y un régimen semipresencial.

3. Comparación de velocidad promedio en trekking y ciclismo, en diversas etapas del tratamiento

Se seleccionaron cuatro circuitos de *trekking* y dos de ciclismo realizados más de dos veces cada uno, cuyas características de recorrido, hora del día y condiciones climáticas los hacen comparables entre sí, usando la velocidad promedio como indicador de rendimiento físico (figura 2). Durante el desarrollo de la QT y conforme avanzaban los microciclos de entrenamiento se observó una tendencia a la mejoría en la velocidad promedio, con excepción del circuito 4, que muestra que se mantuvo su rendimiento. En la novena semana del plan, el paciente sufrió un resfrío que afectó la continuidad y alteró la progresión de volumen del entrenamiento. Para comparar las progresiones sin el ruido de aquella semana se realizó un análisis de volumen de entrenamiento extrayéndola de la regresión, lo que confirmó la tendencia permanente en el incremento del volumen de entrenamiento.

En la figura 1A se observa que entre los microciclos de las semanas 2 a la 8 hay un aumento del volumen caracterizado por una pendiente positiva ($m=5,7008$; $R^2=0,1319$), mientras que entre las semanas 10 a la 16 se observa un aumento aún más pronunciado con una pendiente $m=25,485$ y un $R^2=0,5616$ (figura 1B).

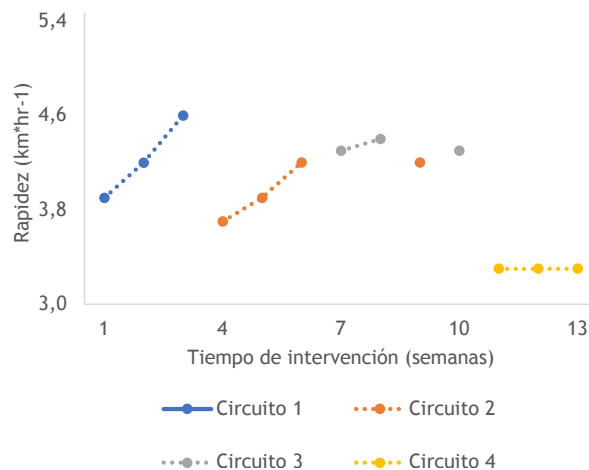


Figura 2. Rapidez promedio en distintos circuitos de *trekking*.

Discusión

Respecto del volumen de entrenamiento semanal en pacientes con cáncer, tomando en conjunto dos revisiones sistemáticas (4,5) se identifican 35 estudios controlados que usaron ejercicios cardiorespiratorios, con un promedio de 3 sesiones semanales de 40 minutos, es decir 2 h/semana. En contraste, una encuesta en 219 deportistas mostró un promedio de 9 h/semana durante la QT (12). El caso reportado tuvo un promedio de 8 h/semana, muy cercano al obtenido en la encuesta. Analizados en conjunto, estos estudios sugieren que en pacientes oncológicos deportistas el volumen semanal de entrenamiento debe ser superior a las 1,5 h recomendadas por la ACSM para los pacientes oncológicos no deportistas.

En relación con los resultados específicos del entrenamiento en la condición física, en la literatura científica en inglés o español solo se ha encontrado un reporte de caso comparable: una deportista con cáncer de mama, que se mantuvo entrenando a tolerancia durante la QT tipo AC + T por 8 semanas, midiendo el efecto a través del VO_2 max. Presentó una disminución del 14% en este indicador al finalizar la QT, además de experimentar una disminución de la intensidad del ejercicio durante la QT a un 55% de la frecuencia cardiaca (FC) máxima (14). Si bien en el caso que se reporta no se midió este indicador, sí se midió el rendimiento deportivo a través de circuitos de *trekking* y ciclismo con mejoría en algunos y en otros mantención de la velocidad promedio durante las 16 semanas.

Respecto de los efectos secundarios transitorios y permanentes asociados a la QT, los resultados positivos del caso reportado son coincidentes con los estudios en la población general (4-11) tanto en la sintomatología como en los exámenes de laboratorio.

Como conclusión, en este caso el plan de entrenamiento permitió al paciente cumplir exitosamente los tres propósitos planteados antes del entrenamiento. Los autores entienden que este sería el primer estudio en Latinoamérica en su tipo, el cual entrega una evidencia inicial para recomendar a la comunidad médica y científica indicar a los pacientes oncológicos deportistas la incorporación del entrenamiento y la práctica deportiva durante la QT por sus múltiples beneficios, la cual debiera ser sistematizada, supervisada y eventualmente adaptada por un equipo que cuente con un profesional de la rehabilitación y entrenamiento físico.

Referencias

1. Muñoz I, Briceño C, Figueroa G. Manejo multidisciplinario: una propuesta para mejorar la calidad de vida del paciente oncológico en quimioterapia. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2013;24:142-9. https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/manejo_multi_paciente_oncologico.pdf
2. Ferreira R. Neuropatía sensorial periférica induzida pela cisplatina: estudo dos mecanismos de neurotoxicidade da cisplatina e do efeito protetor do éster fenetil do ácido cafeico (CAPE) em células PC12 [Tesis doctoral]. Sao Paulo. Facultad de Ciencias Farmaceuticas de Riberao Preto, Universidad de Sao Paulo 2018. Disponible en: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60134/tde-17102018-104638/publico/Tese_Simplificada_original.pdf
3. Tórtola-Navarro A, Santalla A. Fatiga relativa al cáncer: factores desencadenantes y función del ejercicio físico. *Arch Med Deporte*. 2021;38(3):209-19. <https://doi.org/10.18176/archmeddeporte.00045>
4. Knols R, Aaronson N, Uebelhart D, Franssen J, Aufdemkampe G. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatments: A systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3830-42. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.02.148>
5. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone J, Loblaw A, Petrella T. Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2017;24(4):290-315. <https://doi.org/10.3747/co.24.3619>
6. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood*. 1997;90(9):3390-4. <https://doi.org/10.1182/blood.V90.9.3390>
7. Schauer T, Hojman P, Gehl J, Christensen J. Exercise training as prophylactic strategy in the management of neutropenia during chemotherapy. *Br J Pharmacol*. 2020;179(12):2925-37. <https://doi.org/10.1111/bph.15141>
8. Cunningham B, Morris G, Cheney C. Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. 1986;10(6):558-63. <https://doi.org/10.1177/0148607186010006558>
9. Courneya K, Segal R, Mackey J, Gelmon K, Reid R, Friedenreich M, *et al*. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4396-404. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2024>
10. Courneya K, McKenzie D, Mackey J, Gelmon K, Friedenreich C, Yasui Y, *et al*. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(23):1821-32. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt297>
11. Courneya K, McKenzie D, Mackey J, Gelmon K, Friedenreich C, Yasui Y, *et al*. Subgroup effects in a randomized trial of different types and doses of exercise during breast cancer chemotherapy. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1718-25. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.466>
12. Schwartz A. Patterns of exercise and fatigue in physically active cancer survivors. *Oncol Nurs Forum*. 1998;25(3):485-91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9568604/>
13. Schwartz A, Terry C. Returning to sport: Female athletes living with and beyond cancer. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(15):8151. <https://doi.org/10.3390/ijerph18158151>
14. Savage P, Dittus K, Lakoski S. Fitness during breast cancer treatment and recovery in an athlete: a case study. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(10):1893-97. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000987>

REPORTE DE CASO

Hidradenocarcinoma *in situ* papilífero vulvar: reporte de caso y revisión de la literatura

Hidradenocarcinoma papilliferum of the vulva *in situ*: case report and literature review

William Andrés Piñeros-Castillo¹, Juan David Lalinde-Triviño², María Angélica Murillo-Salas³, María Janeth Vargas-Manrique⁴, Oscar Suescún-Garay⁵, David Viveros-Carreño^{5,6,7}

¹ Especialista en entrenamiento, Posgrado Médico-Quirúrgico de Ginecología Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

² Ginecología Oncológica, Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

³ Residente, Programa de Patología, Convenio Universidad de Cartagena - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁴ Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁵ Unidad Funcional Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

⁶ Ginecología Oncológica, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

⁷ Ginecología Oncológica, Clínica Los Nogales, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 04/10/2022

Fecha de aceptación: 27/02/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

Citación:

Piñeros-Castillo WA, Lalinde-Triviño JD, Murillo-Salas MA, Vargas-Manrique MJ, Suescún-Garay O, Viveros-Carreño D. Hidradenocarcinoma *in situ* papilífero vulvar: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):361-7. <https://doi.org/10.35509/01239015.890>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

William Andrés Piñeros-Castillo

Especialista en entrenamiento, Posgrado Médico-Quirúrgico de Ginecología Oncológica, Convenio Universidad Militar Nueva Granada - Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: est.william.pineros@unimilitar.edu.co

Abstract

Hidradenoma papilliferum (HP) is a rare benign tumor of skin adnexa that presents asymptotically in the anogenital region in women of childbearing age. Its diagnosis requires histopathological confirmation. Hidradenocarcinoma papilliferum of the vulva is less frequent, with few case reports in the literature. The mainstay of treatment is surgery, performing wide local resection, which is considered curative if lesion-free surgical margins are achieved. The case of a 29-year-old female patient is presented, who consulted with an asymptomatic 2-cm solid-looking vulvar mass in the left labia majora. The lesion was resected with an institutional histopathology report of hidradenoma papilliferum with foci of hidradenocarcinoma papilliferum *in situ* in contact with the resection margins. Surgery was carried out to widen the margins on the previous surgical scar, obtaining negative tumor margins.

Keywords: Genital neoplasms, female; neoplasms, adnexal and skin appendage; neoplasms, glandular and epithelial; vulvar diseases; vulvar neoplasms; tubular sweat gland adenomas; vulvodynia; gynecologic surgical procedures; margins of excision.

Resumen

El hidradenoma papilífero (HP) es un tumor benigno de anexos cutáneos, infrecuente, que se presenta de manera asintomática en la región anogenital en mujeres en edad fértil. Su diagnóstico requiere la confirmación histopatológica. Los hidradenocarcinomas papilíferos de la vulva son menos frecuentes, con pocos reportes de casos en la literatura. El pilar del tratamiento es la cirugía, resección local amplia, que se considera curativa si se logran márgenes quirúrgicos libres de lesión. Se presenta el caso de una paciente de 29 años de edad, con

cuadro clínico caracterizado por aparición de masa vulvar de aspecto sólido en el labio mayor izquierdo de 2 cm, asintomática. La lesión fue resecada con reporte histopatológico institucional de hidradenoma papilífero con focos de hidradenocarcinoma papilífero *in situ* en contacto con los márgenes de resección. Se llevó a cirugía para ampliación de márgenes sobre la cicatriz quirúrgica previa, y se obtuvieron márgenes negativos para el tumor.

Palabras clave: neoplasias de los genitales femeninos, neoplasias de anexos y apéndices de piel, neoplasias glandulares y epiteliales, enfermedades de la vulva, neoplasias de la vulva, adenomas tubulares de las glándulas sudoríparas, vulvodinia, procedimientos quirúrgicos ginecológicos, márgenes de escisión.

Introducción

El hidradenoma papilífero (HP) o hidradenoma papilar es un tumor de los anexos cutáneos, infrecuente y de comportamiento benigno (1). Se presenta en la región anogenital de mujeres caucásicas en edad media, principalmente en el surco interlabial y la horquilla vulvar, seguido de la región perianal y perineal (2). Se origina en las glándulas anogenitales de tipo mamario (MLG, por sus siglas en inglés de *anogenital mammary-like glands*) (3). Estas lesiones podrían ser precursoras de carcinoma ductal *in situ* de la vulva (4).

La prevalencia del HP es desconocida; sin embargo, es el tumor benigno de las MLG más frecuente, que se encuentra hasta en un 60 % de los casos (5). Hay cinco casos en la literatura que describen el carcinoma ductal *in situ* surgido de un HP (4,6-8), y dos casos de HP con focos de carcinoma ductal *in situ* (9,10) (tabla 1). No hay reporte de casos de carcinoma invasivo originado en un HP.

El curso clínico es crónico, se caracteriza por la aparición de una lesión nodular de crecimiento lento, asintomática, única, unilateral, bien delimitada, de color similar a la piel o roja y con un tamaño que puede alcanzar hasta los 3 cm de diámetro (promedio 1 cm) (11). Si genera síntomas, se presenta prurito, dolor, ardor, sangrado o dispareunia según la localización del tumor (12). Los HP tienen en la dermatoscopia un patrón vascular polimorfo (13).

El diagnóstico diferencial incluye lesiones benignas y malignas, como el carcinoma papilar metastásico, el siringocistoadenocarcinoma papilífero, el melanoma vulvar, el porocarcinoma ecrino, el carcinoma de células escamosas y lesiones nodulares en la enfermedad de Paget extramamaria (13,14). El abordaje inicial incluye la evaluación clínica y toma de biopsias de la lesión (15). No se requiere toma de imágenes prequirúrgicas ante la sospecha de HP o HP con componente *in situ* (16). El tratamiento primario es quirúrgico, mediante

escisión local amplia, en búsqueda de márgenes quirúrgicos negativos (15).

Se presenta el caso clínico de una mujer joven, con diagnóstico histológico de hidradenoma papilífero de vulva con focos de hidradenocarcinoma papilífero *in situ*, y revisión de la literatura.

Descripción del caso

Paciente femenina de 29 años de edad, con cuadro clínico de dos años de evolución caracterizado por aparición y sensación de masa vulvar en labio mayor izquierdo, de aspecto sólido, sin otros síntomas asociados. Sin antecedentes médicos de importancia para la enfermedad actual. Antecedentes quirúrgicos: resección extrainstitucional de masa vulvar en el labio mayor izquierdo 6 meses antes de la consulta, realizada por ginecología general. El diagnóstico histopatológico inicial fue de “Tumor glandular con cambios morfológicos de tumor de anexo cutáneo de tipo hidradenoma papilífero con compromiso del borde profundo y área en contacto con un borde lateral del espécimen”.

Al examen físico, en la cara interna de labio vulvar mayor izquierdo tenía una cicatriz de 3 cm consolidada, sin masas palpables.

La revisión institucional de la patología reveló una proliferación glandular compleja circunscrita en la dermis, no encapsulada, constituida por estructuras tubulares y papilares en un patrón arborizante (figuras 1A y 1B), con evidencia de foco tumoral de crecimiento expansivo con atipia citológica prominente y dos mitosis por campo de alto poder (figuras 2A y 2B).

Los estudios de inmunohistoquímica fueron positivos para CK7, CK5/6, GCDFP-15 en ductos; actina de músculo liso (AML) y calponina en mioepitelio; con negatividad para CK20 y P53; y un índice de proliferación celular Ki67 hasta del 30 % en las áreas de hidradenocarcinoma *in situ* (figura 3).

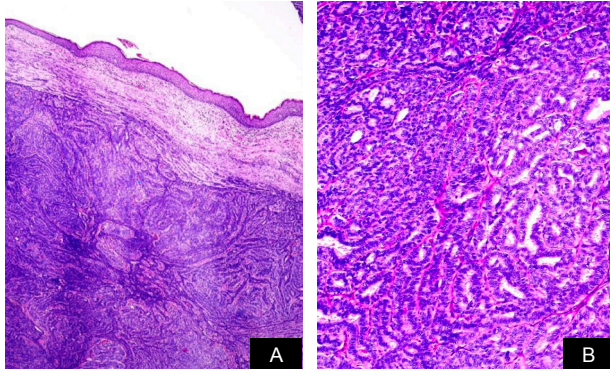


Figura 1. A. Hidradenoma papilífero con histoarquitectura tubulopapilar, hematoxilina y eosina. 4x. **B.** Estructuras tubulopapilares revestidas por epitelio bicapa (células cuboidales y capa mioepitelial subyacente, sin atipia), hematoxilina y eosina. 10x.

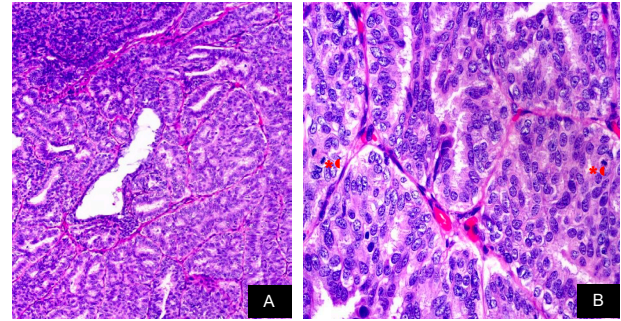


Figura 2. A. Hidradenocarcinoma papilífero vulvar focal originándose de hidradenoma papilífero, nótese crecimiento expansivo. Hematoxilina y eosina. 10x. **B.** Atipia citológica prominente y dos figuras de mitosis (*) por campo de alto poder. Hematoxilina y eosina. 40x.

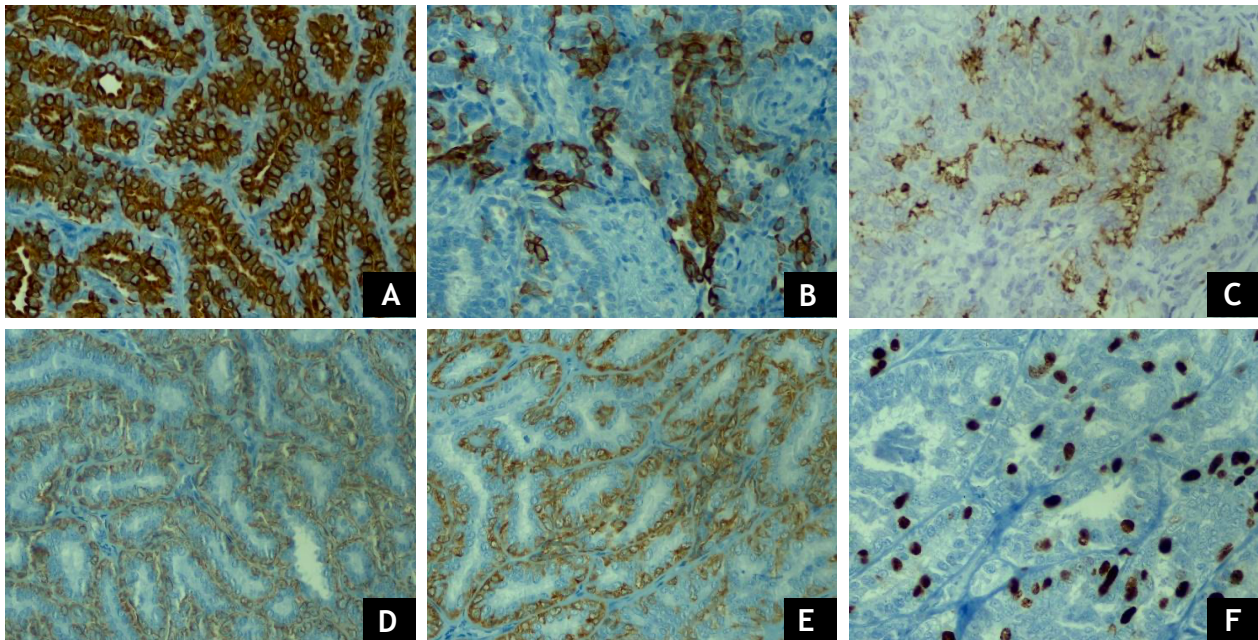


Figura 3. Inmunohistoquímica CK7, CK5/6, AML, GCDFP-15, calponina y Ki67. 40x. Se observan cortes de hidradenoma papilífero, con **A.** inmunorreactividad positiva para CK7, **B.** CK5/6, **C.** GCDFP-15; **D.** con inmunorreactividad positiva para AML y **E.** calponina en células mioepiteliales; y **F.** índice de proliferación KI67 del 30 % en las áreas de hidradenocarcinoma *in situ*.

El diagnóstico definitivo fue un hidradenoma papilífero con focos de hidradenocarcinoma papilífero *in situ*, en contacto con los márgenes de la resección. La paciente fue reintervenida para ampliación de márgenes de 1 cm (figura 4A), con reporte histopatológico final de márgenes libres de compromiso tumoral.

Se firmó consentimiento informado por parte de la paciente para la toma de fotografías y publicación de caso clínico, garantizando confidencialidad de la información.

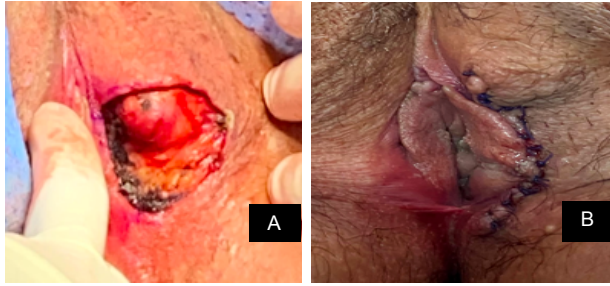


Figura 4. A. Resección local ampliada con márgenes de 1 cm alrededor de la cicatriz previa. B. Resultado posquirúrgico.

Métodos

Se hizo una revisión de la literatura en las bases de datos electrónicas Medline (a través de PubMed), LILACS y Embase, entre abril y junio de 2022. Se evaluaron reportes de casos, series de casos y revisiones bibliográficas. Se incluyeron artículos escritos en español, francés e inglés.

Discusión

En 1971 Woodworth describió por primera vez, en una serie de casos, al hidradenoma papilífero (HP) como un tumor benigno originario de glándulas apocrinas (17), concepto que se mantuvo en el tiempo durante muchos años (18). Este tumor se caracterizaba por la similitud histológica con el papiloma intraductal mamario (17). En 1991, Van Der Putte identificó las glándulas anogenitales de tipo mamario (MLG) (19), y cambió el concepto del origen histológico del HP. Los HP están formados por los mismos tipos celulares que las MLG, por lo cual se considera que el HP se origina de las MLG (20).

El HP es un tumor infrecuente con prevalencia desconocida. Un estudio retrospectivo, analizó un total de 189 lesiones de anexos cutáneos en la vulva, y encontró que el HP representa el 60 % de las lesiones benignas, es el tumor más frecuente que afecta las glándulas anogenitales de tipo mamario (5). Por su parte, el hidradenocarcinoma originado de un HP es infrecuente, con cinco casos descritos en la literatura (4,6-8) y solo dos casos de HP con focos de carcinoma ductal *in situ* (9,10) (tabla 1). No hay casos de carcinoma invasivo originado en un HP.

Las MLG son un tipo especial de glándulas cutáneas localizadas en la región anogenital, que comparten

características morfológicas e inmunohistoquímicas con las glándulas ecrinas, apocrinas y mamarias (6,21). Son más grandes que las glándulas apocrinas y ecrinas y se localizan en el estroma subepidérmico (22). Tienden a ser tubulares, ramificadas o lobuladas, se revisten de células basófilas y tienen receptores de estrógeno y progesterona (asociación con mujeres en edad fértil), los cuales no están presentes en las glándulas ecrinas, ni apocrinas (22).

Las MLG se localizan en la región clitoriana, el surco interlabial, la horquilla vulvar, el periné y la región perineal; sitios de localización de las lesiones típicas del HP (3). El 72 % de estos tumores se localizan en la vulva (principalmente surco interlabial), el 14 % en la región perianal y el 4 % en el periné (2). Cuando se localizan en otra región se denominan *hidradenoma papilífero ectópico* y aparecen en zonas que contienen glándulas apocrinas modificadas, como el cuero cabelludo, cuello, mamas, oído externo y párpados (23).

Se presenta entre los 25 y los 66 años de edad (5,24) y se manifiesta como un tumor de pequeño tamaño, bien delimitado, de 5 a 30 mm, nodular, polimorfo, único, unilateral, rojizo o del mismo color de la piel, o como un tumor subcutáneo azulado, simulando un nevus o melanoma, o como una lesión ulcerada sugestiva de malignidad (13,25). Generalmente, son asintomáticos, pero pueden generar prurito, dolor, ardor, sangrado o dispareunia según la localización (11,12).

Los cambios dermatoscópicos descritos (13,26) incluyen un patrón vascular polimorfo (lagunas, vasos glomerulares, lineales, serpentinos y telangiectásicos) (13), o un patrón vascular monomorfo arborizante (26), similar al descrito en nuestro caso clínico. Pueden superponerse otros hallazgos dermatoscópicos, como áreas blanquecinas homogéneas, que simulan un carcinoma basocelular no pigmentado vulvar (26). Dado el polimorfismo clínico y dermatoscópico, solo se puede confirmar el diagnóstico de manera histopatológica.

Histológicamente, son lesiones independientes de la epidermis, cubiertas con células secretoras que contienen áreas tubulares, quísticas y/o papilares, con un doble revestimiento formado por células lumbales cilíndricas y células mioepiteliales periféricas (20); morfología observada en el caso presentado (figura 1). Muestran combinación de dos o más patrones arquitecturales, y son las asociaciones papilar-quístico y sólido-tubular las más frecuentes (3). Además, se observan glándulas

accesorias de tipo mamario peritumorales (3). Generalmente se logra visualizar la imagen característica con la tinción de hematoxilina-eosina, pero el estudio de inmunohistoquímica ayuda a dar un diagnóstico preciso en casos en los que no se tiene certeza (20).

El hidradenocarcinoma papilífero es la contraparte maligna del HP (16) y no hay características clínicas indistinguibles del HP (4,6-10). Microscópicamente, se caracteriza por rasgos de HP con transición a áreas con atipia citológica, que cumple los criterios para adenocarcinoma *in situ* similar al observado en la mama, con un patrón de crecimiento cribiforme, actividad mitótica baja o alta, sin evidencia de invasión destructiva o desmoplasia (7).

Los marcadores de inmunohistoquímica que el HP expresa son: EMA, CEA, GCDFP-15, HMFG, CK5/6 y las células basales mioepiteliales son positivas para actina de músculo liso, p63 y proteína S-100 (20). Las células luminales pueden expresar citoqueratina 7 (CK7) y 8 (CK8) (dos marcadores que se ven expresados en tejido mamario normal y papilomas) y focalmente receptores de andrógenos (20). Ki-67 y p53 han sido evaluados por su valor para distinguir entre hidradenoma e hidradenocarcinoma: el hidradenoma benigno preexistente siempre es p53 negativo, una característica que puede ser útil como ayuda para el diagnóstico (27).

En el presente caso, los estudios de inmunohistoquímica mostraron positividad para CK7, CK5/6, GCFP15 en ductos, AML y calponina en mioepitelio, negatividad para p53 y CK20, y un índice de proliferación Ki67 del 30 % en las áreas de hidradenocarcinoma *in situ*. Estudios que, en conjunto con las características morfológicas, permitieron realizar el diagnóstico de hidradenoma papilífero con focos de hidradenocarcinoma papilífero *in situ*.

El ADN del virus del papiloma humano (VPH) (genotipos 16, 31, 33, 53, 56) se ha identificado en tejido de HP; pero el VPH aún no es aceptado como factor etiológico (16) y las alteraciones genéticas estudiadas para genes BRCA1, BRCA2 y PIK3CA, no han mostrado resultados positivos (28).

Por sus características clínicas, el diagnóstico diferencial incluye lesiones benignas —enfermedad hemorroidal, absceso anorrectal, lesión verrugosa viral, quiste sebáceo, quiste mucoso, lipoma y neurofibroma— o patologías malignas —carcinoma papilar metastásico, siringocistoadenocarcinoma

papilífero, melanoma vulvar, porocarcinoma ecrino, carcinoma de células escamosas y lesiones nodulares en la enfermedad de Paget extramamaria— (13,14).

Excepcionalmente, se puede encontrar una variante maligna (29). Se ha asociado con enfermedad de Paget extramamaria y enfermedad invasiva (hidradenoma papilar perianal maligno y carcinoma adenoescamoso vulvar) (24,30).

El tratamiento del HP con focos de carcinoma *in situ* es la resección local amplia en búsqueda de márgenes libres de tumor de 1 centímetro (16). La escisión incompleta está asociada con riesgo de recurrencia local (15). En el actual reporte de caso, la paciente fue reintervenida dado que los márgenes del primer procedimiento quirúrgico se encontraban comprometidos por la lesión; se hizo una resección local amplia con márgenes de 1 cm alrededor de la cicatriz previa (figura 4A), con posterior verificación histológica de márgenes negativos para tumor. En el control posquirúrgico, la paciente presentó una evolución favorable, sin hallazgos patológicos al examen físico (figura 4B).

En los casos con margen quirúrgico negativo, no se han reportado recurrencias con seguimiento a 12 (6), 15 (7), 20 (9), 24 (4), 32 (7) meses y 10 años (8).

En conclusión, el HP con componente de hidradenocarcinoma *in situ* es una patología infrecuente, con hallazgos clínicos inespecíficos, cuyo diagnóstico definitivo se realiza mediante análisis histopatológico tras la resección de la lesión. El tratamiento es quirúrgico, mediante escisión local amplia con márgenes de resección libres. Se presenta el caso clínico, de interés por la baja incidencia del diagnóstico a escala mundial, con solo un caso reportado en nuestro país (9).

Tabla 1. Descripción de los reportes de caso de hidradenocarcinoma papilífero vulvar

Autor (año)	Descripción paciente	Sintomatología	Características de la lesión	Tratamiento	Seguimiento
Pelosi <i>et al.</i> (1991) (4)	No descrito	No descrito	No descrito	Escisión local amplia.	24 meses. No recurrencia.
Castro <i>et al.</i> (2001) (6)	57 años. Antecedentes negativos.	Nódulo en la región superior del labio mayor derecho con dolor y sangrado.	Nódulo móvil, ligeramente doloroso, rojo, firme, superficialmente ulcerado, de 1 cm de diámetro que afectaba el tercio superior interno del labio mayor derecho.	Escisión local amplia.	12 meses. No recurrencia.
Shah <i>et al.</i> (2008) (7)	92 años. Antecedentes: demencia y enfermedad de Alzheimer.	Sensación de masa de 2 cm en el labio mayor derecho durante 3 meses.	Lesión bien circunscrita, de color rosa y carnosos.	Escisión local amplia.	15 meses. No recurrencia.
Shah <i>et al.</i> (2008) (7)	83 años. Antecedentes negativos. Raza blanca.	Masa en forma de cúpula de 1 cm en labio menor derecho durante 1 mes.	Lesión de color rosa y bien definida.	Escisión local amplia.	Un año después, la paciente presentó una masa en la mama izquierda con diagnóstico de carcinoma ductal invasivo. Recibió tratamiento quirúrgico. 32 meses. No recurrencia.
Kim <i>et al.</i> (2021) (8)	51 años. Raza blanca.	Historia de varios años de masa en labio mayor derecho con aumento de sensibilidad.	Nódulo eritematoso, firme y bien delimitado de 1 cm que afectaba al labio mayor derecho.	Cirugía micrográfica de Mohs.	10 años. No recurrencia.
Hernández <i>et al.</i> (2022) (9)	50 años. Antecedentes negativos.	Dolor ocasional y sensación de masa. Dos años de evolución de crecimiento lento y progresivo.	Lesión papular en el labio mayor derecho de la vulva.	Escisión local amplia.	20 meses. No recurrencia.
Vazmitel <i>et al.</i> (2008) (10)	30 años. Antecedentes negativos.	Asintomática.	Lesión nodular de 0,5 cm de diámetro.	Escisión local amplia.	Perdida en el seguimiento.

Referencias

- Cheong JY, Lee CS, Young CJ. Hidradenoma papilliferum: an unusual benign perianal tumour. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017220354. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220354>
- Konstantinova AM, Michal M, Kacerovska D, Spagnolo D, Stewart C, Kutzner H, *et al.* Hidradenoma papilliferum: a clinicopathologic study of 264 tumors from 261 patients, with emphasis on mammary-type alterations. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(8):598-607. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000495>
- Scurry J, van der Putte SJ, Pyman J, Chetty N, Szabo R. Mammary-like gland adenoma of the vulva: review of 46 cases. *Pathology.* 2009;41(4):372-8. <https://doi.org/10.1080/00313020902884493>
- Pelosi G, Martignoni G, Bonetti F. Intraductal carcinoma of the mammary type apocrine epithelium arising within a papillary hidradenoma of the vulva: report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115(12):1249-54. PMID: 1662944.
- Baker GM, Selim MA, Hoang MP. Vulvar adnexal lesions: a 32-year, single-institution review from Massachusetts General Hospital. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(9):1237-46. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0434-OA>
- Castro CY, Deavers M. Ductal carcinoma in-situ arising in mammary-like glands of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(3):277-83. Disponible en: https://journals.lww.com/intjgynpathology/abstract/2001/07000/ductal_carcinoma_in_situ_arising_in_mammary_like.12.aspx
- Shah SS, Adelson M, Mazur MT. Adenocarcinoma in situ arising in vulvar papillary hidradenoma: report of 2 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27(3):453-6. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31815b8eee>
- Kim GY, Solanki MH, Guo, R. Vulvar apocrine hidradenocarcinoma arising in a hidradenoma papilliferum—A case report. *J Cutan Pathol.* 2021;48(8):1085-7. <https://doi.org/10.1111/cup.14033>
- Hernández J, Calderón P, Melo-Urbe MA, Bárcenas L. Hidradenoma papilífero de la vulva con componente de carcinoma *in situ*: reporte de caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex.* 2022;90(3):300-6. <https://doi.org/10.24245/gom.v90i3.5704>
- Vazmitel M, Spagnolo DV, Nemcova J, Michal M, Kazakov DV. Hidradenoma papilliferum with a ductal carcinoma in situ component: Case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol.* 2008;30(4):392-4. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e31817c6a7d>
- Birge O, Bakır M. S, Karadag C, Eldarova Z, Simsek T. Hidradenoma papilliferum of the hymen: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):162. <https://doi.org/10.1186/s13256-021-02786-6>
- Handa Y, Yamanaka N, Inagaki H, Tomita Y. Large ulcerated perianal hidradenoma papilliferum in a young female. *Dermatol Surg.* 2003;29(7):790-2. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29201.x>
- Tosti G, Salvini C, Barisani A, Grazi R, Pirola S, Cantisani C, *et al.* Vulvar hidradenoma papilliferum. A clinical and dermoscopic study in a case series. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45(8):1036-9. <https://doi.org/10.1111/ced.14254>
- Hernández-Ángeles C, Nadal A, Castelo-Branco C. Hidradenoma papilliferum of the vulva in a postpartum woman: a case report. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(5):683-4. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1284186>
- Daniel F, Mahmoudi A, De Parades V, Flejor JF, Atienza P. An uncommon perineal nodule: Hidradenoma papilliferum. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31(2):166-8. [https://doi.org/10.1016/s0399-8320\(07\)89349-3](https://doi.org/10.1016/s0399-8320(07)89349-3)
- Kazakov DV, Spagnolo DV, Kacerovska D, Michal M. Lesions of anogenital mammary-like glands. *Adv Ana Pathol.* 2011;18(1):1-28. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318202eba5>
- Woodworth H Jr, Dockerty MB, Wilson RB, Pratt JH. Papillary hidradenoma of the vulva: a clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;110(4):501-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(71\)90691-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(71)90691-0)
- Requena L, Kiryu H, Ackerman AB, Carter D. Neoplasms with apocrine differentiation. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. pp. 217-237.
- Van der Putte SC. Anogenital “sweat” glands. Histology and pathology of a gland that may mimic mammary glands. *Am J Dermatopathol.* 1991;13(6):557-67. PMID: 1666822
- Blind A, Weingertner N, Cribier B. Anatomic and immunohistochemical study of hidradenoma papilliferum, a tumor deriving from anogenital mammary-like glands. *Ann Dermatol Venereol.* 2019;146(8-9):528-36. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.03.008>
- Kajal B, Talati H, Daya D, Alowami S. Apocrine adenocarcinoma of the vulva. *Rare Tumors.* 2013;5(3):e40. <https://doi.org/10.4081/rt.2013.e40>
- Van der Putte SC. Mammary-like glands of the vulva and their disorders. *Int J Gynecol Pathol.* 1994;13:150-60. <https://doi.org/10.1097/00004347-199404000-00009>
- Vang R, Cohen PR. Ectopic hidradenoma papilliferum: a case report and review of literature. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(1):115-8. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(99\)70418-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(99)70418-4)
- Theodosiou G, Zafeiriadou V, Papageorgiou M, Mandekou-Lefaki I. An unusual lesion in the right place. *Dermatol Pract Concept.* 2016;6(3):7-9. <https://doi.org/10.5826/dpc.0603a03>
- El-Khoury J, Renald MH, Plantier F, Avril MF, Moyal-Barracco M. Vulvar hidradenoma papilliferum (HP) is located on the sites of mammary-like anogenital glands (MLAGs): Analysis of the photographs of 52 tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):380-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.034>
- Jovic A, Popovic D, Cekic S. Vulvar hidradenoma papilliferum dermoscopically mimicking basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11(4):e2021070. <https://doi.org/10.5826/dpc.1104a70>
- Elder DE, Massi D, Scolyer RA. WHO classification of skin tumours, Lyon: International Agency For Research On Cancer; 2018.
- Konstantinova AM, Shelekhova KV, Imyaninov EN, Iyevleva A, Kacerovska D, Michal M, *et al.* Study of selected BRCA1, BRCA2, and PIK3CA mutations in benign and malignant lesions of anogenital mammary like glands. *Am J Dermatopathol.* 2017;39(5):358-62. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000725>
- Calonje E, Brenn T, Lazar A, Billings S. McKee’s pathology of the skin: With clinical correlations. Edinburgh, Scotland: Elsevier; 2020.
- Simpson WA, Burke M, Frappel IJ, Cook MG. Pagets disease, melanocytic neoplasia and hidradenoma papilliferum of the vulva. *Histopathology.* 1988;12(6):675-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1988.tb01994.x>

REPORTE DE CASO

Incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC: un evento adverso prevenible

Physicochemical incompatibility between tacrolimus and PVC: A preventable adverse event

Jesús Ricardo Arias-Cubaque¹, Claudia Vaca-González¹, Rubén Heli Silva-Muñetones¹

¹Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Fecha de sometimiento: 17/02/2023

Fecha de aceptación: 04/07/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

Citación:

Arias-Cubaque JR, Vaca-González C, Silva-Muñetones RH. Incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC: un evento adverso prevenible. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):368-73.

<https://doi.org/10.35509/01239015.954>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

Claudia Vaca González

Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.

Correo electrónico: cpvacag@unal.edu.co

Abstract

Incompatibility was identified between nasogastric tube (PVC) material and tacrolimus prescribed to a patient with Graft-versus-Host Disease (GVHD). GVHD is an immunological complication observed in 40% to 60% of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, who require immunosuppression with tacrolimus and other management strategies such as photopheresis. The case of a patient with GVHD who avoided the risk of exposure to leachate in the reconciliation of medicines that is carried out in the pharmaceutical service is described. For causality analysis are used “5 Whys” and cause-effect diagram (Ishikawa), and thus identify opportunities for improvement in the care of these patients. The analysis of the case shows the existence of fragile interdisciplinary processes, which could be strengthened by including pharmacists in conciliation, change and adaptation of medications and thus reduce this type of adverse events in the National Cancer Institute.

Keywords: Pharmacovigilance, tacrolimus, graft vs host disease, bone marrow transplantation, drug-related side effects and adverse reactions, drug incompatibility, chemical phenomena, polyvinyl chloride, phthalate.

Resumen

Se identificó incompatibilidad entre el material de la sonda nasogástrica (PVC) y el tacrolimus prescrito a un paciente con enfermedad injerto contra huésped (EICH). La EICH es una complicación inmunológica observada entre el 40% y el 60% de los pacientes que reciben trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, quienes requieren inmunosupresión con tacrolimus y otras estrategias de manejo, como fotoféresis. Se describe el caso de un paciente con EICH en quien se logró evitar el riesgo de exposición a lixiviados en la conciliación de medicamentos que se realizó en el servicio farmacéutico. Para el análisis de causalidad se usaron “5 porqués” y el diagrama causa efecto (Ishikawa), con el fin de identificar oportunidades de mejora en la atención de estos pacientes. El análisis del caso evidenció procesos interdisciplinarios frágiles, que podrían fortalecerse incluyendo farmacéuticos en conciliación, cambio y adecuación de medicamentos, y así disminuir este tipo de eventos adversos en el Instituto Nacional de Cancerología.

Palabras Clave: farmacovigilancia, tacrolimus, enfermedad injerto contra huésped, trasplante de medula ósea, efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, incompatibilidad de medicamentos, fenómenos químicos, cloruro de polivinilo, ftalato.

Introducción

El trasplante alogénico de médula ósea es un procedimiento indicado en neoplasias malignas hematopoyéticas, tumores sólidos y enfermedades autoinmunes. Entre los efectos adversos más descritos se encuentra la enfermedad injerto contra huésped (EICH), la cual se clasifica en aguda y crónica dependiendo de su aparición posterior al trasplante de células madre (1).

La EICH se caracteriza por la estimulación de la respuesta inmunológica autónoma que reconoce al trasplante como un cuerpo extraño y desencadena un ataque a tejidos y órganos del receptor (2); puede ser aguda o crónica dependiendo del tipo de órganos y tejidos que son afectados y de los signos y síntomas que se presentan (3-5).

El tratamiento de elección para la EICH se basa en la inmunosupresión con corticosteroides (2) en asociación con los medicamentos que reducen la respuesta inmunitaria del paciente, como la ciclosporina, el tacrolimus y el metotrexato (6-8). La administración de dichos medicamentos es un desafío técnico y tecnológico debido a las condiciones particulares de salud de los pacientes, ya que se requieren dispositivos médicos que permitan cumplir el régimen de dosificación y ajustes a la vía de administración (9). No obstante, varios de los materiales usados para la fabricación de dispositivos médicos pueden presentar incompatibilidades fisicoquímicas con los medicamentos, generando líquidos residuales, frecuentemente tóxicos, conocidos como lixiviados, los cuales pueden causar disminución de la dosis efectiva y aparición de reacciones adversas en el paciente (10).

Una *incompatibilidad* se define como un cambio fisicoquímico indeseable que ocurre entre un medicamento y los materiales de envase, dispositivos médicos y otros medicamentos, cuya interacción produce una sustancia que puede afectar la seguridad, eficacia, apariencia y estabilidad del producto farmacéutico. El material más usado en la fabricación de dispositivos médicos es el cloruro de polivinilo (PVC), compatible con muchos de los medicamentos usados en ambiente clínico; sin embargo, se ha observado que este puede presentar el fenómeno de adsorción con medicamentos como diazepam, heparinas, warfarina, tacrolimus y, en consecuencia, disminuir la dosis efectiva requerida por los pacientes (11). Cuando se usa material de

PVC para administrar tacrolimus, se ha observado una disminución sustancial de la dosis; se reduce un 20% cuando se usa una bomba de infusión y 40% en método de goteo cuando se administra durante una hora (12,13).

En este caso clínico se explica la incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC que se presenta en un paciente con trasplante de médula ósea y se le ha diagnosticado EICH, que se detecta antes de causar daño al paciente, gracias a los procesos de conciliación establecidos en el servicio farmacéutico.

Descripción del caso

Paciente masculino de 24 años de edad, soltero, residente en Mosquera (Cundinamarca), con un diagnóstico de leucemia linfoblástica, quien posteriormente recibe trasplante de médula ósea de tipo alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH). A los siete meses presentó EICH, para lo cual se le prescribió tacrolimus y prednisolona, y seis meses más tarde se realizó fotoféresis para tratamiento de EICH.

El paciente ingresó al GAICA, el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cancerología (INC), por tos y deterioro neurológico; a su ingreso se realizó conciliación de los medicamentos, tacrolimus y prednisolona, cuya indicación es administración oral. El paciente presentó dificultad para la deglución, por lo tanto, se decidió administrar los dos medicamentos mediante sonda nasogástrica (SNG).

El servicio farmacéutico, durante el seguimiento de la conciliación de medicamentos al ingreso del paciente, detectó que con el cambio de vía de administración de los medicamentos había riesgo de incompatibilidad fisicoquímica entre el tacrolimus y el PVC de la SNG. La incompatibilidad, descrita desde la década de los ochenta, se asocia a la adsorción del tacrolimus en una cantidad significativa sobre la superficie de la SNG y la notable disminución de la concentración de tacrolimus administrado (12), por lo que se sugirió el cambio de la forma farmacéutica del medicamento (de tableta a solución para infusión), con el fin de asegurar la concentración necesaria que garantizara el efecto inmunosupresor del medicamento.

Sin embargo, también se detectó una incompatibilidad fisicoquímica con el PVC de la SNG, dado que el excipiente de la solución para infusión de tacrolimus, el aceite de ricino, genera una extracción de ftalatos, sustancias que ocasionan reacciones inmunológicas en bajas concentraciones, las cuales pueden afectar el tratamiento y estado de salud del paciente. Durante la hospitalización se suspendió el tacrolimus por complicaciones del paciente, quien posteriormente mejoró su estado de salud y retomó la administración oral del medicamento. Cabe aclarar que no fue necesaria la determinación de niveles séricos de tacrolimus ni de ftalatos, puesto que, por la acción preventiva del grupo de farmacia y del equipo de farmacovigilancia, se evitaron errores en la administración de tacrolimus y posibles daños al paciente.

Análisis de causas

Para la identificación de causa raíz del evento adverso se usaron las herramientas de “5 porqués” y el diagrama de Ishikawa.

Los “porqués” se usaron para análisis de conciliación de medicamentos, desde el ingreso del paciente al INC hasta el manejo intrahospitalario. El diagrama de Ishikawa se usó para integrar aspectos relevantes de los materiales, personal, medicamentos, método y antecedentes patológicos. Este análisis se realizó desde el momento de ingreso del paciente al INC hasta la suspensión de la administración de tacrolimus.

Aplicación de la herramienta de los “5 porqués”

El paciente ingresó a atención hospitalaria por deterioro neurológico y tos. Debido a posteriores complicaciones del estado de salud del paciente, se hizo necesario cambiar de forma farmacéutica y la vía de administración de los medicamentos, sin percatarse de la incompatibilidad fisicoquímica del material de la SNG y el medicamento tacrolimus.

La incompatibilidad fisicoquímica se identificó cuando se usó la SNG para administración de los medicamentos, ya que el material de la SNG, al generar adsorción de tacrolimus en la superficie, disminuye la dosis efectiva del medicamento entre un 20% y un 40% (12), lo cual reduce el efecto inmunosupresor deseado, por lo que

se decide cambiar la forma farmacéutica a suspensión para infusión.

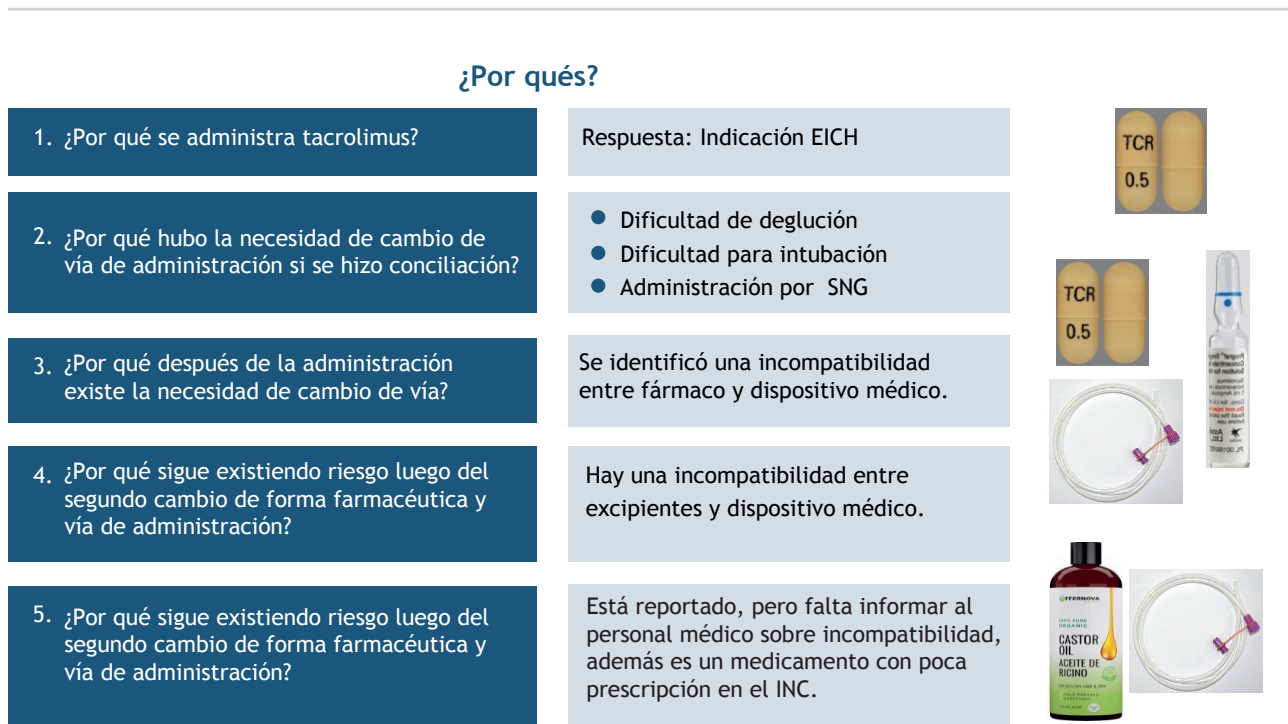
Una vez realizado el cambio de forma farmacéutica, se identificó una nueva incompatibilidad fisicoquímica entre el aceite de ricino (un excipiente para la fabricación de tacrolimus en suspensión oral) (13) y el PVC de la SNG. Para el proceso de plastificado de los dispositivos médicos de PVC se usan ftalatos, los cuales les confieren flexibilidad y durabilidad. Pero los ftalatos son solubles en aceite y al estar en contacto con el aceite de ricino, este los extrae y los deposita en la suspensión; de este modo, al ser administrados al paciente (aunque los ftalatos estén en bajas concentraciones) pueden desencadenar respuestas inmunológicas y alérgicas (14,15) que comprometen el estado de salud del paciente inmunosuprimido. Por tal motivo, se suspendió el tratamiento con tacrolimus, mientras que el paciente recobraba la vía para la administración oral del medicamento, como se puede ver en el esquema de la [figura 1](#).

Aplicación del diagrama causa-efecto o diagrama de Ishikawa

Para el análisis del caso se usó el diagrama de causa-efecto ([figura 2](#)), en el cual se tuvieron en cuenta como causas probables: materiales, métodos, medicamentos, antecedentes patológicos y entrenamiento del personal asistencial.

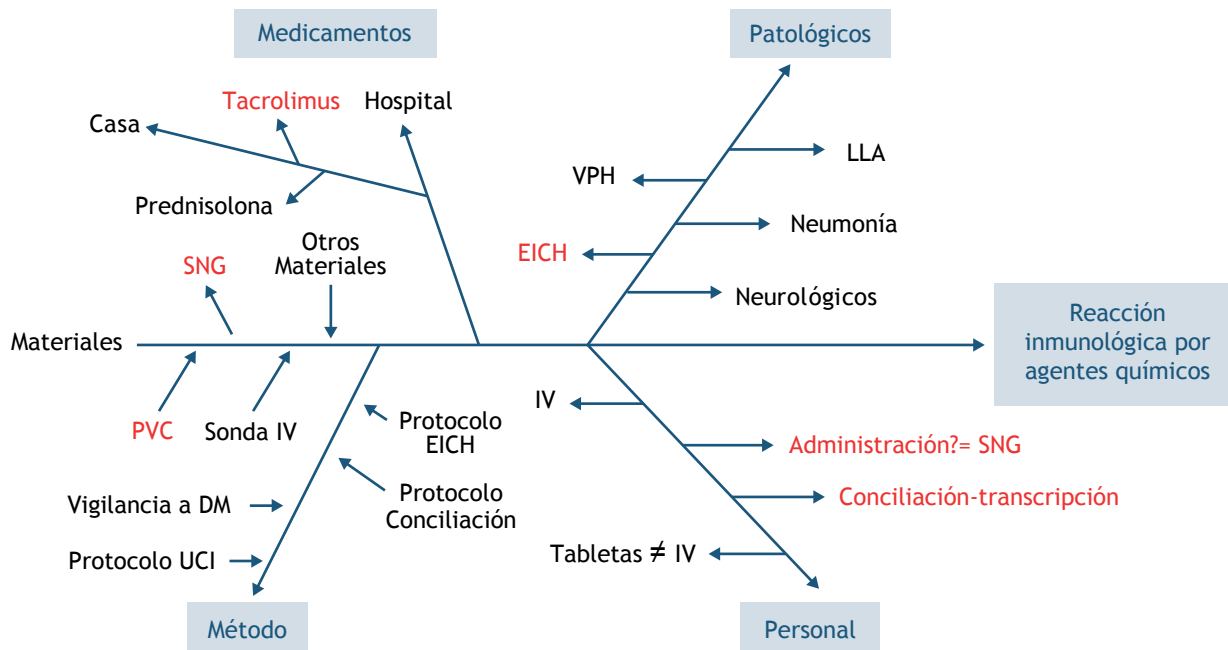
Del análisis se obtuvo que la ocurrencia del evento adverso pudo ser multifactorial, atribuible a:

1. La poca información disponible acerca de los materiales usados en la fabricación de los dispositivos médicos para la administración de medicamentos; es necesario verificar y documentar las recomendaciones de los fabricantes y gestionar el uso de materiales alternativos que tengan menor riesgo de incompatibilidades.
2. Confusiones en la terminología técnica para describir las formas farmacéuticas orales e intravenosas.
3. Desconocimiento de la incompatibilidad fisicoquímica por ser un medicamento de baja prescripción en el INC.
4. Los antecedentes patológicos del paciente y su relación con las formas farmacéuticas y la administración de medicamentos.



EICH: enfermedad injerto contra huésped; SNG: sonda nasogástrica; INC: Instituto Nacional de Cancerología

Figura 1. Esquema del análisis de los “5 porqués” para identificación de causa raíz.



DM: dispositivo médico; EICH: enfermedad injerto contra huésped; IV: intravenoso; LLA: leucemia linfoblástica aguda; PVC: cloruro de polivinilo; SNG: sonda nasogástrica; UCI: unidad de cuidado intensivo; VPH: virus del papiloma humano

Figura 2. Esquema de análisis de causa-efecto (Ishikawa) para identificación de causa raíz.

Discusión

Aunque la incompatibilidad fisicoquímica entre tacrolimus y PVC se ha descrito desde hace varias décadas, no hay una alerta o mecanismo de información para el personal médico sobre el riesgo existente al usar las distintas presentaciones de tacrolimus; por ello, se presenta este reporte de caso como herramienta para manejo y advertencia al respecto. Cabe aclarar que la detección preventiva del evento adverso se logró gracias al proceso de conciliación del servicio farmacéutico y las herramientas de análisis se observan en los esquemas de las [figuras 1 y 2](#).

A pesar de que el evento adverso no sucedió, se identificó que el origen probable es multifactorial, debido a aspectos importantes en cuanto a métodos, materiales y entrenamiento del personal para manejo y administración de tacrolimus. Por tanto, la conciliación de medicamentos y los programas de farmacovigilancia son fundamentales para detectar, prevenir y mitigar reacciones adversas a medicamentos (RAM) y problemas relacionados con medicamentos (PRM).

En cuanto a las consideraciones éticas de confidencialidad, se anonimizaron el paciente y la historia clínica; se usaron dos mecanismos que se establecen para el reporte voluntario al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), de acuerdo con la normatividad vigente y el análisis de caso no reviste aspectos relacionados con el contexto socioeconómico ni con otra información personal que comprometa la confidencialidad.

Recomendaciones derivadas del análisis de caso

El análisis permitió poner en marcha las siguientes acciones correctivas y preventivas.

- Acciones correctivas: se informó al médico tratante sobre la incompatibilidad y se hicieron los ajustes pertinentes para suspender la administración de tacrolimus, hasta que se restableció la vía oral del paciente.
- Acciones preventivas: se realizó el reporte de caso al programa de tecnovigilancia del INC y al Invima, y se recomendó capacitar al personal médico y de enfermería sobre esta incompatibilidad, sobre la lista de otros medicamentos que puedan

presentar incompatibilidad fisicoquímica con PVC y sobre cómo manejar estas incompatibilidades, por ejemplo, promoviendo la disponibilidad de dispositivos de distintos materiales compatibles (como polietileno, poliolefinas y polipropileno y etilvinilacetato).

Conclusión

Las incompatibilidades fisicoquímicas que se presentan entre los medicamentos y los materiales de los dispositivos médicos son una potencial fuente de eventos adversos que pueden prevenirse mediante estrategias de comunicación y educación.

Se debe evitar el uso de PVC para la administración de tacrolimus porque puede disminuir la dosis efectiva entre un 20% y un 40% según el método usado para la administración; en su lugar se pueden usar materiales como poliolefinas y poliuretano.

Los procesos de conciliación, adecuación y administración de medicamentos del servicio farmacéutico son métodos de detección de eventos adversos potenciales. Los hallazgos de estos procesos deben ser discutidos y analizados en equipos multidisciplinarios y comunicados a los programas de tecnovigilancia y farmacovigilancia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Ninguna.

Referencias

1. Domínguez MA, Rodas-Díaz AC. Enfermedad injerto contra huésped. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2012;21(3):104-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2012/cd123c.pdf>
2. Al-Kadhimi Z, Gul Z, Chen W, Smith D, Abidi M, Deol A, *et al.* High incidence of severe acute graft-versus-host disease with tacrolimus and mycophenolate mofetil in a large cohort of related and unrelated allogeneic transplantation patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(7):979-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.03.016>
3. Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of graft-versus-host disease. *Dermatol Clin*. 2019;37(4):569-82. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.014>
4. Jacobsohn DA, Vogelsang GB. Acute graft versus host disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2(1):35. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-2-35>
5. Thangavelu G, Blazar BR. Achievement of tolerance induction to prevent acute graft-vs.-host disease. *Front Immunol*. 2019;10:309. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00309>
6. Preventing incompatibility in I.V. admixtures. *Nursing* 1980;10(2):48-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00152193-198002000-00012>
7. Goptu M, Koreth J. Better acute graft-versus-host disease outcomes for allogeneic transplant recipients in the modern era: a tacrolimus effect? *Haematologica*. 2017;102(5):806-8. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.165266>
8. Bauters T, Rayner P, Therrien R, Van Lancker S, Bordon V, Le Cordroch M, *et al.* Practical considerations in the use of intravenous tacrolimus in hematopoietic stem cell transplantation patients. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(6):478-80. <http://dx.doi.org/10.1177/1078155214531609>
9. Gatza E, Choi SW. Approaches for the prevention of graft-versus-host disease following hematopoietic cell transplantation. *Int J Hematol Oncol*. 2015;4(3):113-26. <http://dx.doi.org/10.2217/ijh.15.13>
10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. ABC de tecnovigilancia [internet]. 2012 [citado: 2019 nov 20]. Disponible en: <https://www.visitaodontologica.com/ARCHIVOS/ARCHIVOS-NORMAS/TECNOVIGILANCIA/ABC-Tecnovigilancia-INVIMA.pdf>
11. Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(2):369-73. PMID: 2309728.
12. Jin S-E, Jeon S, Byon H-J, Hwang S-J. Evaluation of tacrolimus sorption to PVC- and non-PVC-based tubes in administration sets: Pump method vs. drip method. *Int J Pharm*. 2017;528(1-2):172-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.040>
13. FDA. Highlights of prescribing information: PROGRAF® (tacrolimus) capsules [internet]. 2012 [citado: 2019 nov 26]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/050709s031lbl.pdf
14. The Lowell Center for Sustainable Production at the University of Massachusetts. Phthalates and their alternatives: Health and environmental concerns [internet]. 2011 [citado: 2019 nov 26]. Disponible en: <https://www.sustainableproduction.org/downloads/PhthalateAlternatives-January2011.pdf>
15. Center for Devices and Radiological Health-U.S. Food and Drug Administration. Safety assessment of Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from PVC medical devices [internet]. 2001 [citado: 2019 nov 26]. Disponible en: http://icpe.in/pdf/Safety_assessment_Diphthalate.pdf

REPORTE DE CASO

Tumor tritón maligno. Reporte de dos casos

Malignant triton tumor: report of two cases

Alicia Quiroga Echeverri¹, Luis Gabriel González Pérez¹, Juan Fernando Arango Arteaga¹, Jaime Andrés Triana Godoy², Ana María Arango Rivas³

¹ Oncología Clínica, Unidad de Cancerología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

² Radioterapia, Unidad de Cancerología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

³ Medicina Interna, Clínica AUNA, Medellín, Colombia.

Fecha de sometimiento: 12/04/2023

Fecha de aceptación: 17/07/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

Citación:

Quiroga Echeverri A, González Pérez LG, Arango Arteaga JF, Triana Godoy JA, Arango Rivas AM. Tumor tritón maligno: Reporte de dos casos. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):374-9. <https://doi.org/10.35509/01239015.961>

Conflictos de interés:

Alicia Quiroga Echeverri ha sido speaker de MSD, Novartis, Takeda, Astrazeneca, J&J. Los otros autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Alicia Quiroga Echeverri

Oncología Clínica, Unidad de Cancerología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Correo electrónico: aquiroga@hptu.org.co

Agradecimientos:

Doctora Isabel Cristina Durango, Oncóloga del Centro Oncológico de Antioquia, quien fue la médica tratante de ambos casos.

Doctor Gabriel Jaime Varela, Patólogo del Hospital Pablo Tobón Uribe, quien aportó imágenes de la patología.

Abstract

Malignant triton tumor (TMT) refers to malignant peripheral nerve sheath tumors that, in addition to the neural component, contain tissue with musculoskeletal differentiation and may or may not be associated with neurofibromatosis. Surgical treatment is the basis of oncological therapy; radiotherapy and chemotherapy have been used when surgery is not feasible or in the case of advanced disease. Its low frequency, aggressive behavior, and poor prognosis make it relevant to report new cases.

Keywords: *Notophthalmus viridescens*, nerve sheath neoplasms, cell differentiation

Resumen

Tumor tritón maligno (TTM) se refiere a los tumores malignos de la vaina del nervio periférico que además del componente neural contienen tejido con diferenciación musculoesquelética, pueden estar asociados o no a neurofibromatosis. El tratamiento quirúrgico es la base de la terapia oncológica, se ha empleado el uso de radioterapia y quimioterapia cuando la cirugía no es posible o hay enfermedad avanzada. Su baja frecuencia, comportamiento agresivo y pobre pronóstico hacen importante el reporte de nuevos casos.

Palabras clave: *Notophthalmus viridescens*, neoplasias de la vaina del nervio, diferenciación celular.

Introducción

Los tumores malignos de la vaina del nervio periférico (TMVNP) son un amplio e inusual grupo de neoplasias con características de diferenciación neural, morfológicamente similares a otras neoplasias malignas de los tejidos blandos. Aparecen en el contexto de neurofibromas o schwannomas, asociadas con nervios periféricos o que demuestran una diferenciación neural hacia células de Schwann, células perineurales o fibrocitos, y se agrupan bajo el mismo nombre debido a la dificultad de establecer el tipo específico de la diferenciación (1).

El término *tumor tritón maligno* se utiliza para designar los TMVNP que además del componente neural contienen tejido con diferenciación musculoesquelética. Su nombre se inspiró en la salamandra tritón, la cual se cría que era capaz de generar estructuras supernumerarias a partir de tejido neural (1); sin embargo, estudios posteriores documentaron que también puede generar extremidades a partir de otros tejidos. Fue descrito por primera vez en 1938 y para el 2022 había alrededor de 170 casos reportados en la literatura (2).

El TTM constituye entre el 5% y el 10% de las neoplasias de tejidos blandos (3,4). Un poco más de dos tercios de los casos aparecen en pacientes con neurofibromatosis tipo 1 con una incidencia en esta población del 2% al 5%, y les confiere un peor pronóstico (3). Afecta principalmente pacientes jóvenes con una edad promedio de 35 años, aunque hay reportes en la literatura desde los 0 hasta los 81 años de edad, y no tiene predominancia por el sexo cuando son casos esporádicos (no asociados con neurofibromatosis). Con mayor frecuencia compromete la región de cabeza y cuello y, en segundo lugar, las extremidades y el tronco; las localizaciones abdominal y retroperitoneal, aunque inusuales, tienden a tener tasas de recurrencia más altas y tempranas con mayor compromiso metastásico (5-7).

Debutan con grandes masas irregulares de tejidos blandos de rápido crecimiento, que pueden contener áreas de necrosis o degeneración quística. Histológicamente, pueden confundirse con otras neoplasias malignas, ya que con frecuencia contienen células fusiformes con grados variables de atipia y células con diferenciación muscular; por lo tanto, las tinciones que incluyen mioglobina, actina, miogenina y desmina son de suma importancia en el diagnóstico, pues soportan su diferenciación mioesquelética.

Requiere para su diagnóstico cumplir tres criterios histopatológicos (4):

1. Surgimiento a partir del nervio periférico o en pacientes con neurofibromatosis.
2. Demostrar características de crecimiento de las células de Schwann.
3. Contener rabdomioblastos que resulten del nervio periférico, que no puedan ser atribuidos a extensión o metástasis de un rabdomiosarcoma.

Se han planteado diferentes estrategias de manejo, pero –al igual que en la mayoría de los tumores de tejidos blandos– el tratamiento quirúrgico es la base de la terapia oncológica, reservando la radioterapia y la quimioterapia solo en los casos donde no sea posible esta primera.

En general, el pronóstico de los pacientes es malo, con baja supervivencia a largo plazo, ya que la mayoría de las muertes ocurren en los primeros dos años después del diagnóstico (4,8).

Reporte de casos

Caso 1

Hombre de 67 años de edad, con antecedente de tabaquismo, consultó a hospital local por cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en aparición de lesión nodular escapular izquierda, de rápido crecimiento, con dolor asociado. Al ingreso a la institución dicha masa tenía dimensiones aproximadas de 17×20×10cm, su epicentro era la región escapular izquierda con extensión a la fosa supraclavicular izquierda y, además, se asociaba a adenopatía axilar izquierda (figura 1). Los estudios tomográficos al ingreso revelaron compromiso metastásico pulmonar con derrame pleural bilateral (figura 2).

La biopsia extrainstitucional era sugestiva de sarcoma de alto grado. La revisión de la patología en la institución evidenció lesión mesenquimal de alto grado tipo sarcoma, constituida por proliferación de células con citoplasma amplio y eosinófilos; en algunos sectores era granular con un aspecto rabdoide (figura 3), núcleos ovales y algunos rechazados hacia la periferia en un estroma neurofibrilar, con necrosis y distribución peritelial. Perfil de inmunohistoquímica (IHQ) con positividad fuerte y difusa para proteína fibrilar glial ácida y desmina (figura 3). Focalmente reactivo para miogenina; negativo para coctel de citoqueratinas, CD10, EMA, CD38, melan A, actina de músculo liso, S100, CD31 y MyOD1, con lo cual se realizó el diagnóstico de TTM. Por el tamaño tumoral, era difícil localizar el epicentro de la lesión, aunque posiblemente estaba originada en el nervio infraespino, en un paciente sin antecedente de neurofibromatosis.

Se le ofreció manejo con radioterapia hipofraccionada con el fin de paliar el dolor. Presentó discreta ulceración de la masa tumoral con el inicio de la radioterapia, y en el curso temprano de la misma sufrió deterioro respiratorio por el compromiso pulmonar. Falleció tres meses después del inicio de los síntomas.



Figura 1. Lesión escapular izquierda al tercer día del inicio de la radioterapia.

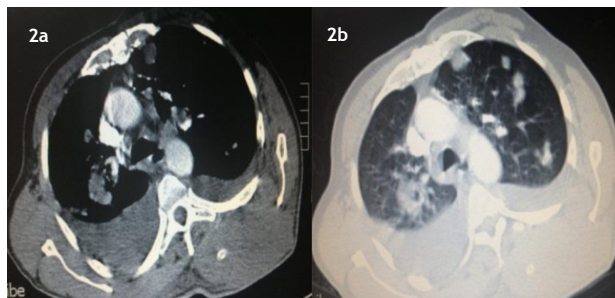


Figura 2. TAC de tórax, cortes axiales. **a.** Ventana de mediastino, se observa masa escapular izquierda y derrame pleural bilateral. **b.** Ventana de pulmón, se observan varios nódulos pulmonares sólidos, bilaterales.

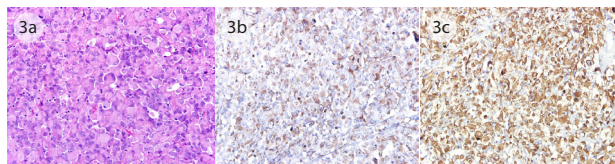


Figura 3. Patología e IHQ. **a.** Microfotografía 20x hematoxilina eosina. **b.** IHQ proteína fibrilar glial ácida 20x. **c.** IHQ desmina 20x.

Caso 2

Hombre de 30 años de edad con antecedente de neurofibromatosis tipo 1 y diagnóstico extrahistológico de sarcoma de tejidos blandos en la pierna izquierda, sin evidencia de enfermedad metastásica. Fue llevado a amputación transfemorales; la lesión se extendía desde la región poplíteo hasta el tercio distal de la pierna en relación estrecha con el paquete poplíteo y tibial posterior. El hallazgo de patología fue de TTM, patrón bifásico fusocelular y epitelioides, IHQ positiva para miogenina, desmina, actina muscular específica, CKAE1/AE3, CAM 5.2, CD99, FL1 y negativa para CD57, AML, PGF, EMA.

Un año después sufrió recaída pulmonar. Mediante tomografía axial computarizada (TAC) se encontraron múltiples nódulos sólidos (**figura 4a**) en el lóbulo superior derecho, el lóbulo medio, inferior derecho (11 mm), inferior izquierdo (7 mm), nódulos subcutáneos paraesternal izquierdo (13 mm) y pared torácica anterior (23 mm), y adenopatías en cadenas ilíaca común derecha, ilíacas internas, ilíacas externas y conglomerados en ambas fosas isquiorrectales. Recibió quimioterapia paliativa con ifosfamida y doxorubicina por 5 ciclos con respuesta parcial.

Se hizo seguimiento mediante TAC de tórax tres meses después el cual mostró nueva progresión, un nódulo sólido de 10 mm, de reciente aparición en el segmento anterior del lóbulo superior derecho, aumentos de tamaño en los nódulos del segmento posterior del lóbulo superior derecho de 11 mm, lóbulo medio de 15 mm, múltiples nódulos en el lóbulo inferior derecho de hasta 15 mm, nódulo en el lóbulo superior derecho de 10 mm, múltiples nódulos en el lóbulo inferior izquierdo y hacia la región parahiliar de 14,5 mm. Se inició segunda línea de quimioterapia paliativa con cisplatino más etopósido por cuatro ciclos, se realizó TAC de tórax que reportó aumento de tamaño de los nódulos pulmonares en más del 50% del diámetro (**figura 4b**) y persistencia del nódulo de la pared torácica anterior de 23 mm (**figura 4c**), compatibles con progresión. Se le practicó una biopsia pulmonar que confirmó TTM, no candidato a metastasectomía pulmonar ni a radioterapia. Se decidió manejo de paliación de síntomas, falleció cuatro meses después, con un tiempo de supervivencia total desde el diagnóstico de 24 meses.

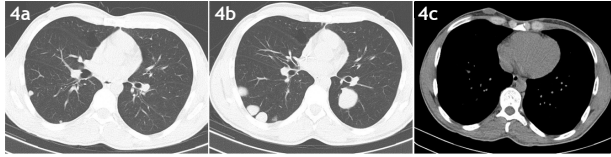


Figura 4. TAC de tórax, cortes axiales. **a.** Ventana de pulmón, se observan dos nódulos pulmonares pequeños sólidos, subpleurales en el segmento superior del lóbulo inferior derecho. **b.** Ventana de pulmón, se observa aumento de tamaño y aparición de nuevos nódulos pulmonares ipsilaterales y contralaterales. **c.** Ventana de mediastino, se observa nódulo subcutáneo de la pared torácica anterior derecha.

Discusión

El TTM es más común en los pacientes con neurofibromatosis tipo I y, por esto, es más frecuente a edades tempranas; sin embargo, los casos esporádicos suelen presentarse en pacientes mayores de 50 años, como es el caso 1 del reporte. La recurrencia puede ser hasta del 43% en el mejor de los casos (5) y la supervivencia fluctúa entre 12% y máximo 26% a 5 años (3). Tiene un peor pronóstico comparado con los TMVNP clásicos, en los cuales la supervivencia a 5 años puede ser del 39% al 60% (9).

El TTM representa un reto diagnóstico, pues puede llegar a ser indistinguible de otras neoplasias malignas, aunque carece de marcadores patognomónicos por inmunohistoquímica al igual que de alteraciones citogenéticas específicas. La amplificación del oncogén c-Myc parece ser importante en su agresivo comportamiento clínico (10-12).

Se desconoce la mejor opción terapéutica para este tipo de tumores. En la mayoría de los casos reportados en la literatura se ha descrito el manejo quirúrgico asociado o no a radioterapia, homologando el manejo de sarcomas de tejidos blandos. Sin embargo, la mayoría de los casos no responden bien al tratamiento y progresan a distancia o recaen localmente después de la intervención (13).

La serie de casos más grande de pacientes con TTM fue descrita por McConnell *et al.*, la cual incluyó 124 pacientes, 115 de los cuales se llevaron a manejo quirúrgico, 39% a radioterapia adyuvante y 26% a quimioterapia adyuvante. El 50% de los pacientes desarrollaron recurrencia o progresión

después de la cirugía inicial, con una mediana de 6 meses de supervivencia; los tumores centrales se relacionaron con tasas más altas de progresión. La neurofibromatosis, al igual que un tamaño tumoral mayor de 10 cm, se asoció con mayor incidencia de metástasis, con una mediana de supervivencia de 11 meses. Se reportó una supervivencia global a 5 años del 14%, mientras que la supervivencia a 5 años después de resección quirúrgica y ausencia de metástasis en el primer mes posquirúrgico fue del 28% (3).

La radioterapia adyuvante redujo el riesgo de muerte con un OR (*odds ratio*) de 0,3 independientemente del margen quirúrgico, pero no el riesgo de recurrencia ni de progresión. La quimioterapia adyuvante no disminuyó la tasa de progresión, mortalidad o recurrencia (3).

La resección quirúrgica completa con márgenes negativos se ha relacionado con mejor pronóstico, por disminución de la recurrencia y de la frecuencia de metástasis; además, se ha asociado con mejor respuesta a las terapias adyuvantes. El rol de la radioterapia como tratamiento adyuvante parece tener mejor soporte en la literatura que el uso de la quimioterapia.

En 2007 se publicó un reporte de dos casos de TTM metastásico manejado con quimioterapia neoadyuvante (6). Se utilizó un esquema basado en cisplatino, etopósido e ifosfamida durante tres ciclos en uno de los pacientes, que permitió una resección quirúrgica completa abdominal inicialmente, pero con recurrencia de la enfermedad 9 meses después; el otro paciente tuvo progresión de la enfermedad, pese al manejo con quimioterapia, después de una cirugía de resección con margen microscópico comprometido (R1).

En 2017, Merter *et al.* describieron el caso de un paciente masculino de 26 años con diagnóstico de TTM glúteo, quién fue llevado a resección quirúrgica completa con bordes negativos y posteriormente recibió quimioterapia con ifosfamida y adriamicina. Nueve meses después sufrió recaída local, recibió radioterapia y resección amplia (14). Lo que muestra que posiblemente el manejo multimodal puede tener un impacto positivo en este tipo de enfermedad.

En cuanto a la radioterapia (RT) paliativa con hipofraccionamiento, Boyce-Fappiano *et al.* describieron una serie de 73 casos de pacientes con sarcomas que recibieron más de 10 fracciones de

radioterapia hipofraccionada entre 2017 y 2020. Incluyeron pacientes con intención paliativa o sintomática (34%), tumor primario irresecable (27%), enfermedad oligometastásica (16%) y enfermedad oligoprogresiva (23%). Se evidenció que la radioterapia hipofraccionada proporcionó alivio paliativo en el 95% de los casos. Un 49% de los pacientes desarrollaron toxicidad aguda por RT grado 1 a 2; no se reportaron toxicidades tardías severas (15).

Adicionalmente, Soyfer *et al.* describieron diecisiete pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásicos, muy sintomáticos, que requerían paliación rápida. Todos los pacientes fueron tratados con un curso de radioterapia hipofraccionada, 39 Gy en 13 fracciones de 3 Gy/día, 5 veces a la semana. Se controló el dolor en 12 de 15 casos tratados por metástasis macroscópicas; concluyeron que la RT hipofraccionada es segura y viable (16).

El primer caso de este reporte correspondió a un paciente en la séptima década de la vida, con un TTM localizado en la región escapular, con compromiso metastásico en el pulmón. Se le brindó tratamiento inicial con radioterapia buscando un rápido control local; sin embargo, el paciente sufrió deterioro respiratorio secundario al compromiso metastásico y falleció. El segundo caso se trató de un paciente más joven con antecedente de neurofibromatosis tipo I, quien desarrolló un TTM en la pierna; pese a la amputación de la extremidad, el paciente desarrolló metástasis pulmonares, con falla a dos líneas de quimioterapia paliativa. A pesar de haber tenido buena respuesta inicial a la quimioterapia, la duración de la misma fue corta.

Se requiere continuar el reporte y estudio de patologías de baja frecuencia y alta agresividad para mejorar el desenlace en este tipo de casos.

Responsabilidades éticas

La revisión de historias clínicas y reportes de caso fue avalada por el Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe, siguiendo las normas éticas del comité de experimentación humana de la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki garantizando el derecho de los pacientes a la privacidad y confidencialidad, así como evitando cualquier tipo de dato identificativo en el texto o en las imágenes.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación para este reporte de caso.

Referencias

1. Sangüeza OP, Requena L. Neoplasms with neural differentiation: a review. Part II: Malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol.* 1998;20(1):89-102. <https://doi.org/10.1097/00000372-199802000-00018>
2. Woodruff JM, Chernik NL, Smith MC, Millett WB, Foote FW Jr. Peripheral nerve tumors with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant "Triton" tumors). *Cancer.* 1973;32(2):426-39. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197308\)32:2%3C426::aid-cnrcr2820320221%3E3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197308)32:2%3C426::aid-cnrcr2820320221%3E3.0.co;2-w)
3. McConnell YJ, Giacomantonio CA. Malignant triton tumors-complete surgical resection and adjuvant radiotherapy associated with improved survival. *J Surg Oncol.* 2012;106(1):51-6. <https://doi.org/10.1002/jso.23042>
4. Stasik CJ, Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(12):1878-81. <https://doi.org/10.5858/2006-130-1878-MPNSTW>
5. Li Z, Xiang J, Yan S, Gao F, Zheng S. Malignant triton tumor of the retroperitoneum: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2012;10:96. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-96>
6. Thoennissen NH, Schliemann C, Brunnberg U, Schmidt E, Staebler A, Stegger L, *et al.* Chemotherapy in metastatic malignant triton tumor: report on two cases. *Oncol Rep.* 2007;18(4):763-7. <https://doi.org/10.3892/or.18.4.763>
7. Mijović Z, Mihailović D, Zivković N, Kostov M, Zivković S, Stojanović N. A rare case of retroperitoneal malignant Triton tumor invading renal vein and small intestine. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(3):322-5. <https://doi.org/10.2298/vsp1303322m>
8. Mae K, Kato Y, Usui K, Abe N, Tsuboi R. A case of malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation: malignant triton tumor. *Case Rep Dermatol.* 2013;5(3):373-8. <https://doi.org/10.1159/000357610>
9. Hruban RH, Shiu MH, Senie RT, Woodruff JM. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases. *Cancer.* 1990;66(6):1253-65. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900915\)66:6%3C1253::AID-CNCR2820660627%3E3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900915)66:6%3C1253::AID-CNCR2820660627%3E3.0.CO;2-R)
10. Jaing TH, Chuang CC, Jung SM, Wu CT, Tseng CK, Chen CS. Malignant triton tumor of the cervical spine: report of one case and review of the literature. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(1):58-61. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.013>
11. Smith RE, Kebriaei MA, Gard AP, McComb RD, Bridge JA, Lennarson PJ. Intracranial malignant triton tumor in a patient with neurofibromatosis type 1: case report and review of the literature. *Brain Tumor Pathol.* 2014;31(2):149-54. <https://doi.org/10.1007/s10014-013-0147-z>

12. Hennig Y, Löschke S, Katenkamp D, Bartnitzke S, Bullerdiel J. A malignant triton tumor with an unbalanced translocation (1;13)(q10;q10) and an isochromosome (8)(q10) as the sole karyotypic abnormalities. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000;118(1):80-2. [https://doi.org/10.1016/s0165-4608\(99\)00183-1](https://doi.org/10.1016/s0165-4608(99)00183-1)
13. Ozer E, Erkiliç S, Bayazit YA, Mumbuç S, Aydın A, Kanlikama M. Malignant triton tumor of the supraclavicular region arising after radiotherapy. *Auris Nasus Larynx.* 2002;29(4):405-7. [https://doi.org/10.1016/s0385-8146\(02\)00026-3](https://doi.org/10.1016/s0385-8146(02)00026-3)
14. Merter A, Başarır K, Yıldız Y, Sağlık Y. Malignant triton tumor of the gluteal region in a patient unaffected by neurofibromatosis: A case report. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2018;52(3):236-9. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.07.005>
15. Boyce-Fappiano D, Damron EP, Farooqi A, Mitra D, Conley AP, Somaiah N, *et al.* Hypofractionated radiation therapy for unresectable or metastatic sarcoma lesions. *Adv Radiat Oncol.* 2022;7(3):100913. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2022.100913>
16. Soyfer V, Corn BW, Kollender Y, Tempelhoff H, Meller I, Merimsky O. Radiation therapy for palliation of sarcoma metastases: a unique and uniform hypofractionation experience. *Sarcoma.* 2010;2010:927972. <https://doi.org/10.1155/2010/927972>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Bioimpedancia eléctrica como una alternativa para el estudio del cáncer colorrectal (CCR) basada en la teoría de cancerización de campo

Electrical bioimpedance as an alternative for studying colorectal cancer (CRC) based on field cancerization theory

Victoria Eugenia Aguirre-Cardona¹ , Carlos Augusto González-Correa² , Samuel Alberto Jaimes-Morales³ 

¹ Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica (GruBIE), Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

² Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica (GruBIE), Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

³ Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica (GruBIE), Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Fecha de sometimiento: 04/10/2022

Fecha de aceptación: 27/02/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

Citación:

Aguirre-Cardona VE, González-Correa CA, Jaimes SA. Bioimpedancia eléctrica como una alternativa para el estudio del cáncer colorrectal (CCR) basada en la teoría de cancerización de campo. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):380-8. <https://doi.org/10.35509/01239015.920>

Conflictos de interés:

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Victoria Eugenia Aguirre Cardona

Estudiante del Doctorado en Ciencias Biomédicas, Grupo de Investigación en Bioimpedancia Eléctrica (GruBIE), Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Correo electrónico:

victoria.22919131580@ucaldas.edu.co

Abstract

This study presents electrical bioimpedance (EBI) and field cancerization as possible alternatives for studying colorectal cancer (CRC), given the strong negative impact of this disease in Colombia and worldwide. EBI comprises some low-risk and low-cost technics that have been used to detect some types of cancer, also showing great potential for the study of CRC. On the other hand, field cancerization is related to ultrastructural changes before tumor development in extended tissue areas linked to epigenetic alterations. It could be helpful for early detection, as demonstrated by studies that employ optical technics. In addition, some preliminary studies have shown promising results in using EBI, under the concept of field cancerization, for CRC detection by rectal tissue measurements.

Keywords: Colorectal neoplasm, body composition, carcinogenesis, electric impedance

Resumen

Se presentan la bioimpedancia eléctrica (BIE) y la cancerización de campo como posibles alternativas para el estudio del cáncer colorrectal (CCR), debido al gran impacto que tiene esta enfermedad, tanto en Colombia como en el mundo. La BIE comprende algunas técnicas de bajo riesgo y bajo costo que han sido aplicadas para la detección de algunos tipos de cáncer, mostrando además un gran potencial para el estudio del CCR. Por otra parte, la cancerización de campo se relaciona con cambios ultraestructurales que ocurren antes del desarrollo de un tumor, en zonas extendidas de un tejido relacionado con alteraciones epigenéticas, lo cual podría ser aplicado para la detección temprana, como lo han demostrado algunas investigaciones mediante técnicas ópticas. Además, algunos estudios preliminares han mostrado resultados promisorios de la aplicación de la BIE, bajo el concepto de cancerización de campo, para la detección del CCR mediante mediciones en tejido rectal.

Palabras clave: neoplasias colorrectales, composición corporal, carcinogénesis, impedancia eléctrica

Introducción

El estudio y la investigación del cáncer son de gran relevancia en la actualidad, dadas sus altas tasas de incidencia y mortalidad. El cáncer colorrectal (CCR) ha venido en aumento en Colombia, tal como se muestra en la [tabla 1](#). Además, según reporte de Globocan 2020 (1), el CCR es el segundo cáncer de mayor incidencia y el tercero en mortalidad a escala mundial y se prevé que para el 2040 la incidencia aumentará en el 63% (3,2 millones) y la mortalidad en el 73% (1,6 millones) por año (2). Estos niveles están relacionados con factores demográficos, envejecimiento, dieta, actividad física y otros asociados con el desarrollo socioeconómico. Adicionalmente, el modelo intervencionista y de rehabilitación preponderante en el país hace necesario el desarrollo de estrategias para la mitigación de la enfermedad, incluyendo la tamización y el diagnóstico temprano y oportuno (3). En este sentido, el Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia 2012-2021 (4), que brinda los lineamientos para disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida controlando los factores de riesgo, enfatiza en la importancia de la gestión del conocimiento y de la tecnología para el control del cáncer, dadas las repercusiones sociales, económicas y emocionales que conlleva esta patología. De tal manera, resulta de gran interés el desarrollo de nuevas tecnologías para la detección del CCR que complementen las disponibles en la actualidad, en búsqueda de una atención oportuna.

Una de las técnicas que ha demostrado su aplicabilidad para la detección del cáncer es la bioimpedancia eléctrica (BIE). Esta es una técnica que, mediante la aplicación de una señal eléctrica y la medición de su respuesta, permite la caracterización de las propiedades eléctricas

pasivas de un tejido biológico, las cuales dependen de su estructura, composición, tipo y tamaño y actividad de las células. Esto ha permitido el desarrollo de dispositivos de uso clínico, como el Zedscan para el diagnóstico del cáncer de cuello uterino y el Nevisense, para el de piel, así como de prototipos para la investigación y el estudio de otros tipos de cáncer (5).

Por otra parte, uno de los conceptos que ha venido despertando gran interés y que podría aportar nuevas alternativas de tamización es el denominado “efecto de campo carcinogénico” o “cancerización de campo” (6), formulado por primera vez por Slaughter *et al.* (7). Este concepto está relacionado con cambios de tipo genético y epigenético que se manifiestan a escala estructural o ultraestructural en el tejido, aun cuando no se manifiestan a nivel fenotípico (8-10). De tal manera que, si dichos cambios estructurales pudieran ser detectados antes de que se produzca la formación de tumores, sería posible una detección precoz más efectiva.

En este sentido, Mulett *et al.* en 2016, así como González-Correa *et al.* en 2019 (11,12), reportaron estudios prometedores respecto al uso de la BIE bajo el concepto de cancerización de campo, en los cuales, mediante la medición en el recto, se pudieron establecer correlaciones de las propiedades eléctricas pasivas del tejido con algunas enfermedades del colon, incluyendo el CCR. Por ello, en esta revisión se presenta la literatura relevante relacionada con la BIE y la cancerización de campo, aplicadas al CCR, con miras al desarrollo de nuevos métodos de detección y diagnóstico, que podrían contribuir en un futuro a la disminución de los altos índices de la enfermedad en Colombia y el mundo.

Tabla 1. Incidencia y mortalidad por CCR de 0 a 84 años. Colombia, 1984, 2012 y 2020

Año	1984			2012			2020					
	Indicador	TEE x 10 ⁵	Riesgo acumulado (%)	Puesto	Indicador	TEE x 10 ⁵	Riesgo acumulado (%)	Puesto	Indicador	TEE x 10 ⁵	Riesgo acumulado (%)	Puesto
Mujer												
Incendencia	6,2	1,2	9	15,4	3,5	3	15,6	3,48	2			
Mortalidad	4,0	1,1	7	4,7	1,3	6	7,1	1,87	2			
Hombre												
Incendencia	9,9	1,8	4	16,3	3,7	3	16,3	3,63	3			
Mortalidad	4,2	1,1	6	5,9	1,5	4	7,7	2,01	4			

TEE: Tasa estandarizada por edad

Fuente: Globocan (1,2).

Metodología

Se realizó una revisión narrativa con búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Web of Science (WOS) y Scopus, en inglés, empleando los términos “field effect”, “field cancerization” y “field carcinogenesis”, vinculados con la palabra AND a los términos “colorectal”, “rectal” y “colon”, en título, abstract y palabras clave. Se encontraron 372 artículos, de los cuales se eliminaron 85 repeticiones, y quedaron 287 para su consideración. Posterior a esto, con base en los títulos, se realizó un proceso de calificación por cada uno de los autores, de la siguiente manera: 0 (sin relevancia para el tema), 1 (posible relevancia) y 2 (relevante). Una vez calificados, se sumaron los valores dados por cada autor. Las publicaciones con una puntuación mayor o igual a 4 se seleccionaron para la lectura del texto completo; quedaron 44 artículos para su revisión exhaustiva. Además, se complementó la revisión con una búsqueda actualizada de la distribución poblacional del CCR.

Cáncer colorrectal y técnicas de detección

El CCR tiene una etiología heterogénea y es considerado un marcador de desarrollo socioeconómico, en el que los factores genéticos son una pequeña causa de su aparición; la mayoría son de origen esporádico y principalmente atribuibles a factores de riesgo ambientales modificables, como obesidad, consumo de alcohol y cigarrillo, inactividad física y dieta (13). Además, en sus primeras etapas se manifiesta con una disbiosis de la microbiota gastrointestinal (14). Gerstung *et al.* (15) señalan cómo, en el desarrollo de tumores malignos, se producen cambios en el genoma a lo largo de la vida, con eventos que ocurren en paralelo con los procesos normales de envejecimiento del individuo y que, al parecer, se inician varias décadas antes del diagnóstico de dichos tumores. El CCR tiene este tipo de progresión lenta que, si se detecta en etapas tempranas, tendrá un mejor pronóstico para su curación.

Para reducir la creciente carga global del CCR, hay distintos programas para la prevención primaria, la tamización, el diagnóstico y tratamiento, tal como el sugerido por la Guía de Práctica Clínica No. GPC-2013-20 del Ministerio de Salud y Protección Social (3). Respecto a la tamización, hay métodos invasivos y no invasivos con distintos niveles de sensibilidad

y especificidad (16). Los primeros incluyen la colonoscopia, la cual es considerada el estándar de oro, y la sigmoidoscopia flexible, que permiten la visualización directa de un pólipo colónico o neoplasia avanzada y tienen la ventaja de que se puede obtener una muestra para hacer biopsia del tejido, e incluso, permite la extracción de pólipos y la resección de tejido maligno. Adicionalmente, la colonoscopia cuenta con altas sensibilidad y especificidad (16,17). En cuanto a las técnicas no invasivas, se encuentran la sangre oculta en heces tipo guayaco (SOHG) y tipo inmunquímica (SOHI), las pruebas multiblancas de ADN (MT-sDNA) en heces, la colonografía por tomografía axial computarizada (CTC) y el colon por enema (16). Estas pruebas, al no ser invasivas, resultan atractivas para tamización. Adicionalmente, se han desarrollado pruebas serológicas basadas en el biomarcador molecular SEPT9 (18), tales como la Epi proColon® (16) y ColoVantage® (19), las cuales han abierto nuevas posibilidades para tamización. Sin embargo, mientras su uso y adherencia no sean extendidos, sus costos seguirán siendo más altos que los de las otras técnicas.

Respecto a su desempeño, en 2020 se informó que las técnicas mencionadas ofrecen una disminución en la incidencia y mortalidad, a excepción de las pruebas basadas en el SEPT9, debido a que no hay suficiente evidencia para determinar su efectividad. Sin embargo, no hay estudios comparativos que permitan afirmar que alguna técnica sea superior a otra. No obstante, los resultados de algunas simulaciones muestran que el mejor desempeño lo brindan la colonoscopia y la CTC (17).

A pesar de los avances, es necesario desarrollar innovaciones que permitan mayor aceptación, con mejores niveles de sensibilidad y especificidad, que complementen las técnicas actuales, tales como las innovaciones de inteligencia artificial que se han desarrollado para la colonoscopia (17). Además, en países de bajos ingresos no hay la disponibilidad de muchas técnicas (16), por lo cual resulta importante la adaptación y desarrollo de nuevas herramientas para mejorar las capacidades de detección a un menor costo. Actualmente, en estos países, donde es importante la optimización de recursos, se emplean técnicas de tamización en población asintomática, previas a la colonoscopia, mediante las pruebas más eficientes disponibles, como la SOHG y SOHI, gracias a que han demostrado su capacidad para la reducción de la incidencia y la mortalidad (3), teniendo en cuenta además si la técnica es útil para la detección de lesiones premalignas.

Efecto de campo carcinogénico y su estudio en el cáncer colorrectal (CCR)

La “cancerización de campo”, también conocida como “efecto de campo carcinogénico”, fue propuesta por Slaughter *et al.* en una investigación publicada en 1953 (7), basados en la evidencia de la aparición de múltiples tumores primarios en la piel y en el tracto aerodigestivo. Hoy en día, los estudios basados en este concepto abarcan otros tipos de cáncer (20), incluyendo el CCR (6,21).

Este concepto está relacionado con el desarrollo de cambios en la estructura del tejido, predominantemente de tipo epigenético, en áreas relativamente extensas de un órgano, que pueden conducir a la predisposición para el desarrollo de tumores y posteriormente desencadenar un cáncer. Esta teoría plantea que dichos cambios son progresivos en el tiempo y se generan por la exposición crónica a factores o agentes carcinogénicos, como el consumo de tabaco, la exposición a los rayos UV y a otros agentes químicos. Esta exposición prolongada conduce al desarrollo de alteraciones que pasan inadvertidas antes de la aparición de lesiones, es decir, antes de que se presenten evidencias fenotípicas, tales como lesiones premalignas, displasia y posteriormente el carcinoma *in situ* (10). Adicionalmente, la manifestación extendida espacialmente en un órgano o en todo el organismo y su prolongación en el tiempo, podría explicar la aparición de tumores sincrónicos, los cuales son recurrentes, de mal pronóstico y con baja efectividad ante tratamientos como la resección y la radioterapia (7).

Con miras a demostrar la cancerización de campo para su aplicación en tamización, diagnóstico y tratamiento, se han llevado a cabo investigaciones de técnicas ópticas, las cuales se han centrado en la detección de cambios ultraestructurales a nivel celular, siguiendo una estrategia de evaluación de tejido tumoral, tejido adyacente, no adyacente y sano. Los cambios ultraestructurales se definen como aquellos que se encuentran por debajo de la capacidad de resolución de un microscopio óptico convencional, el cual está limitado, en el mejor de los casos, a los 200 nm. Es decir, que dichos cambios son de orden nanoscópico y están relacionados con la arquitectura intracelular, por lo cual su detección podría revelar distintas alteraciones de tipo epigenético que ocurren en la célula durante el proceso de evolución del cáncer, incluyendo las fases iniciales, en las cuales no se presentan aún cambios microscópicos (22). Para detectar estas ultraestructuras se utilizan técnicas

de dispersión, retrodispersión y de reflectancia de la luz con el fin de reconstruir imágenes basadas en patrones de intensidad. Entre las técnicas que se han desarrollado y utilizado para la investigación de la cancerización de campo en CCR se encuentran la espectroscopia de onda parcial (PWS, por sus siglas en inglés) (18,23), la tomografía de espectroscopia óptica inversa (ISOCT, por sus siglas en inglés) (24), la retrodispersión de baja coherencia mejorada (LEBS, por sus siglas en inglés) (24,25) y la espectroscopia activada por polarización (26,27). Los niveles de resolución de estas técnicas permiten observar cambios en las organelas, como el citoesqueleto, los ribosomas, la mitocondria, la estructura de la cromatina, complejos macromoleculares y separación intercelular (18,25). También cabe destacar la técnica de espectroscopia de masas de imágenes de ionización y desorción asistida por matriz (MALDI-MSI, por sus siglas en inglés), que, sin ser una técnica óptica, ha sido utilizada para el estudio del campo de cancerización en CCR (28).

En 2009, mediante LEBS, se evaluaron muestras de biopsias en el recto de pacientes con lesiones en el colon proximal y distal, y se propuso un biomarcador basado en la combinación lineal de los cuatro parámetros de la técnica (ancho de banda, amplitud, pendiente y coeficiente de decaimiento), el cual mostró diferencias significativas entre pacientes sanos, lesiones en el colon proximal y en el distal, e incluso mostró diferencias significativas entre las dos zonas en las que se localizó el tumor (24). En 2010, mediante la medición *in vivo* del contenido de oxihemoglobina (OHb) en la mucosa del tejido rectal, se logró determinar la existencia de diferencias estadísticas significativas entre el contenido de OHb en presencia de neoplasias avanzadas en la zona proximal del colon, con respecto del tejido sano, y son mayores cuando la enfermedad está presente. Esto es de gran relevancia, ya que permitiría, mediante mediciones en el recto, la detección temprana de cáncer de colon proximal, el cual es más común en mujeres y no es posible detectarlo en procedimientos como la sigmoidoscopia (26). Posteriormente, se publicó un trabajo sobre mediciones con la técnica PWS en muestras de tejido rectal, extraídas de personas sanas y pacientes con diferentes grados de lesión. En dicho estudio se encontró que el parámetro L_d (fuerza del desorden, o *disorder strength*, en inglés) presenta diferencias estadísticas significativas al comparar tejido sano con diferentes grados de lesión, mostrando además una correlación positiva con el grado de la lesión, así como sensibilidad ante lesiones en las zonas distal y proximal del colon, pero sin diferencias estadísticas entre estas últimas (18). En otro estudio se revisó la técnica ISOCT

para la evaluación del tejido epitelial y del estroma, a partir de muestras obtenidas por biopsias de recto aparentemente sanas; se encontró alteración de algunos parámetros ópticos, a partir de los cuales se determinaron tres propiedades ultraestructurales (D : factor de forma, L_n : escala de longitud y A_n : amplitud de las fluctuaciones del índice de refracción) que presentaron diferencias estadísticas y correlaciones con la presencia de pólipos, adenomas y adenomas avanzados en el colon (29). Finalmente, en 2018, mediante la evaluación de PWS en tejido rectal, se estableció la correlación del parámetro óptico L_d con distintos niveles de riesgo de cáncer CCR, así como con la presencia de adenomas y adenomas avanzados, basados en los cambios ultraestructurales de la cromatina (23).

Bioimpedancia eléctrica en el estudio del cáncer colorrectal (CCR)

La BIE es una técnica que permite la medición de la impedancia eléctrica de un tejido biológico, mediante la aplicación de una corriente eléctrica alterna, de baja intensidad y la medición de su

respuesta en voltaje, ya sea en una o en varias frecuencias (30). A partir de allí se obtienen la resistencia (R), la reactancia (X), la magnitud (\bar{Z}) y el ángulo de fase (φ), los cuales dependen de las propiedades eléctricas pasivas del tejido, así como de su estructura. En la bioimpedancia eléctrica hay varias ramas entre las cuales se pueden mencionar el análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA, por sus siglas en inglés), la espectroscopia de bioimpedancia eléctrica (EBIE) y la tomografía de impedancia eléctrica (EIT, por sus siglas en inglés) (5). Mediante la BIE es posible determinar las propiedades eléctricas de un tejido, un órgano, un segmento corporal o su totalidad, lo cual ha permitido el desarrollo de aplicaciones para la detección de algunos tipos de cáncer (de piel, de cuello uterino, de esófago, entre otros) (5), para la determinación de la composición corporal de un individuo (31), así como para la detección de algunas enfermedades diferentes al cáncer (5). Para el cálculo de la BIE en un tejido o en un órgano se realizan mediciones puntuales con sondas de 4 electrodos de oro, los cuales hacen contacto de manera superficial con el tejido, sin penetrarlo, tal como se ilustra en la figura 1. Esta técnica tiene las ventajas de ser mínimamente invasiva, de bajo riesgo, dado que no se realizan punciones, a un costo relativamente bajo y de fácil manejo.

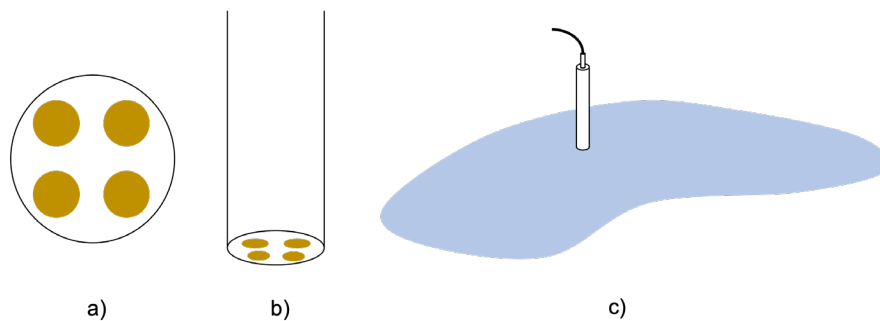


Figura 1. Imagen de la sonda para medición de BIE de tipo puntual. a) disposición de los electrodos, b) vista lateral de la sonda, c) ilustración de una medición superficial.

Respecto al CCR, se han llevado a cabo un gran número de investigaciones relacionadas con BIA, en su gran mayoría con la evaluación del estado nutricional de personas que padecen la enfermedad (32-34), ya que mediante esta técnica es posible determinar la masa grasa, la masa libre de grasa, el agua corporal total, el agua extracelular y el agua intracelular, así como también el ángulo de fase, los cuales dependen de las propiedades eléctricas y de la estructura del organismo, de su composición, del estado de maduración, de su nivel de hidratación, de la edad, del sexo, de la raza y la condición física (32), y pueden estar relacionados con la respuesta del paciente ante la enfermedad. Adicionalmente, hay evidencia de que la obesidad, especialmente la acumulación de grasa abdominal, es un factor de riesgo para el desarrollo del CCR, lo cual ha sido evaluado mediante el uso de esta técnica (34).

En cuanto al ángulo de fase (φ), se ha encontrado que es un marcador pronóstico en varias condiciones clínicas: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la cirrosis hepática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hemodiálisis, la sepsis, el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal, el cáncer de páncreas y el cáncer de mama (5,35). Específicamente en CCR algunos artículos han evaluado el pronóstico de supervivencia mediante la medición del ángulo de fase (35,36). En ellos se han establecido umbrales cercanos a 5° , teniendo que para valores menores al umbral el pronóstico de supervivencia es bastante bajo y para valores mayores mejora notablemente. De hecho, Gupta *et al.* (37) reportaron una media de 8 meses de vida en pacientes con ángulos menores a $5,7^\circ$ y de 40 meses para ángulos mayores a dicho umbral. Por otra parte, se ha evaluado la correlación del mencionado ángulo con el estado nutricional, el cual se ha asociado a complicaciones y mal pronóstico de pacientes sometidos a cirugías (38), se ha establecido su correlación con el estado muscular en pacientes con CCR (39) y, recientemente, se ha podido determinar que este parámetro es sensible a la variación de aspectos clínicos como la edad, el tiempo de estancia hospitalaria, la gravedad de las complicaciones y la quimiotoxicidad (40).

Respecto a la caracterización eléctrica del tejido del colon y el recto, son pocos los estudios reportados, y en su mayoría se han llevado a cabo en muestras de tejido *ex vivo* y en modelos animales. Efectivamente, en la búsqueda realizada en esta revisión, solo se encontraron documentadas dos investigaciones que han llevado a cabo mediciones de BIE *in vivo* sobre tejido rectal en humanos. Entre las investigaciones realizadas *ex vivo* y en modelo animal, en 1987 se informó el estudio de la resistencia transepitelial en tejido de colon de ratones, mediante la medición de impedancia. Allí se logró identificar la disminución de la resistencia en función del tiempo de exposición a un agente cancerígeno, detectando incluso variaciones en este parámetro antes de que se evidenciaran alteraciones por microscopía electrónica y óptica (41). Posteriormente, en 1999, se evaluó la resistencia transepitelial en muestras de tejido colorrectal humano y en muestras de ratones tratados con sustancias cancerígenas (42); en este estudio, al igual que en Davies *et al.* (41), se mostró que la formación del cáncer conduce a un aumento de la permeabilidad del epitelio colónico, causando una disminución de su función de barrera.

Otros estudios, llevados a cabo en modelo animal, han evaluado la viabilidad de la espectroscopia de BIE para la detección de diferentes grados de displasia (43), la

correlación entre la impedancia transmural y diferentes niveles de inflamación en colitis ulcerativa (44), así como el desarrollo de nuevas técnicas y la prueba de prototipos, con el objetivo de implementarlos para complementar los métodos actuales de endoscopia para mediciones *in vivo*, tales como el desarrollo de sondas con sensor de presión (45) y equipos y sondas de medición compatibles con los equipos de endoscopia disponibles en el comercio (46,47).

Entre tanto, en 2017 (48), se reportó la evaluación de tejido colorrectal *ex vivo* para la detección de CCR, haciendo uso de un equipo Zedscan de Zilico Ltd, diseñado para mediciones de cáncer de cuello uterino, con el cual analizan la parte real del espectro de BIE. Allí se evaluaron 22 muestras obtenidas mediante cirugía en pacientes con CCR en estado avanzado. Los resultados mostraron diferencias estadísticas significativas entre los espectros de bioimpedancia del tejido tumoral y el tejido de apariencia normal, a una distancia de 10 cm del tumor. En cuanto a la caracterización *in vivo*, se encontraron dos investigaciones en las cuales se realizaron mediciones en colon de la parte real del espectro de BIE, en pacientes sometidos a colonoscopia total. En uno de ellos (11), se llevó a cabo un estudio inicial con 17 pacientes, y se logró establecer una correlación significativa entre el valor medio de la impedancia eléctrica del tejido rectal y el diagnóstico de colitis por derivación. En el segundo estudio (12), se realizaron mediciones en 77 pacientes y se estableció que el parámetro del modelo de cole-cole ρ_0 "(resistividad a frecuencia cero)", permite discriminar entre cinco subgrupos de pacientes (normal, pólipos, diverticulitis, colitis y cáncer). Por otra parte, el parámetro τ (o constante de tiempo, relacionado con el estado estructural y funcional de las membranas celulares) mostró diferencias significativas entre pacientes normales y pacientes con alguna de las enfermedades analizadas en el estudio (pólipos, diverticulitis y cáncer). Además, esta última investigación planteó que la relación entre las mediciones de BIE en el recto y enfermedades en el colon es una evidencia del efecto de campo carcinogénico.

Los resultados de los estudios mencionados muestran que la bioimpedancia, tanto BIA como EBIE, son de gran impacto para el estudio del CCR y tienen un alto potencial para el desarrollo de nuevas alternativas de detección temprana. Concretamente, en relación con la EBIE, se vislumbra el desarrollo de nuevas técnicas menos invasivas y enfocadas en el concepto del efecto de campo carcinogénico.

Discusión

Dado que todo tipo de cáncer, de manera general, y el CCR, de manera particular, son de alto impacto sobre la calidad de vida y la supervivencia de las personas, resulta de gran importancia el desarrollo de nuevo conocimiento que permita entender los mecanismos de la enfermedad, el cual conducirá al surgimiento de nuevas técnicas para la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento. Uno de los mecanismos que se ha identificado desde hace algunas décadas y que en los últimos 20 años ha ganado un espacio importante en el estudio del cáncer, es la “cancerización de campo”, el cual se ha venido aplicando en diversas investigaciones para la detección del CCR. Este mecanismo ha sido ampliamente demostrado mediante técnicas ópticas, que han revelado cómo, en tejidos aparentemente normales a nivel histológico, se presentan alteraciones ultraestructurales relacionadas con variaciones en las organelas, incluyendo la estructura de la cromatina. Esta detección, a escala nanoscópica, podría ser muy relevante para la tamización, ya que permitiría tomar decisiones antes de que se presenten cambios fenotípicos. Además, los estudios por técnicas ópticas a la luz del campo de la cancerización han mostrado que puede ser posible la detección a distancia de la enfermedad, dado que, mediante mediciones en recto, se han obtenido correlaciones con la presencia de tumores en la zona proximal del colon. De tal manera que, en un futuro, podrían ser posibles la tamización y el diagnóstico del CCR mediante la intervención con anoscopio, que resultaría menos invasivo, con menor riesgo y requeriría un menor nivel de preparación del que se requiere para una colonoscopia o sigmoidoscopia.

En este mismo sentido, los resultados obtenidos por Mullett *et al.* (11) y González Correa *et al.* (12), en cuanto al uso de la EBIE, bajo el lente del concepto de la cancerización de campo, han mostrado que, con mediciones de la resistencia del espectro de bioimpedancia en tejido rectal, es posible obtener información de la ocurrencia de enfermedades en el colon, entre ellas el CCR, de manera similar a los resultados que presentan las técnicas ópticas. Esto, debido a que la BIE es sensible a los cambios ultraestructurales de los tejidos. De manera que la BIE podría ser una alternativa de detección del CCR que podría complementar los programas de tamización y diagnóstico actuales. Sin embargo, se requieren más investigaciones al respecto, ya que la literatura en este sentido es muy limitada y estos estudios no tuvieron en cuenta la medición

de la parte imaginaria de la bioimpedancia ni de su magnitud y fase, las cuales pueden brindar mayor información acerca del comportamiento del tejido y su relación con la enfermedad.

Referencias

1. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Today [internet]. [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Over Time [internet]. [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/bars?sexes=1_2&sort-by=value2&mode=cancer
3. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto [internet]. 2013 [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-completa-ca-colon.pdf>
4. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021 [internet]. 2012 [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Documents/Plan-Decenal-Cancer/PlanDecenal_ControlCancer_2012-2021.pdf
5. González-Correa CA. Clinical applications of electrical impedance spectroscopy. En: Simini F, Bertemes-Filho P, editores. Bioimpedance in biomedical applications and research. Cham: Springer International Publishing; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2_10
6. Park SK, Song CS, Yang HJ, Jung YS, Choi KY, Koo DH, *et al.* Field cancerization in sporadic colon cancer. *Gut Liver*. 2016;10(5):773-80. <https://doi.org/10.5009/gnl15334>
7. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195309\)6:5%3C963::AID-CNCR2820060515%3E3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195309)6:5%3C963::AID-CNCR2820060515%3E3.0.CO;2-Q)
8. Holm K. Genetic and epigenetic characterisation of breast tumours [internet] [Doctoral Thesis (compilation), Breastcancer-genetics]. [Division of Oncology, Department of Clinical Sciences, Lund]; 2011 [citado: 2023 mar 6]. Disponible en: <https://lup.lub.lu.se/search/ws/files/4272671/1938075.pdf>
9. Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18(1):19-33. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.102>
10. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter’s concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Research*. 2003;63(8):1727-30. PMID: [12702551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12702551/)
11. Mullett-Vásquez E, González-Correa CA, Miranda-Mercado DA, Osorio-Chica M, Dussan-Lubert C. In vivo electrical-impedance spectroscopy (EIS) readings in the human rectum. En: Simini F, Bertemes-Filho P, editores. II Latin American Conference on Bioimpedance. Singapore: Springer; 2016. p. 68-71. (IFMBE Proceedings). https://doi.org/10.1007/978-981-287-928-8_18

12. González-Correa CA, Mulett-Vásquez E, Osorio-Chica M, Dussán-Lubert C, Miranda D. Rectal electrical bio-impedance spectroscopy in the detection of colorectal anomalies associated with cancer. *J Physics: Conference Series*. 2019;1272(1):012012. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1272/1/012012>
13. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: Impact and future directions. *J Nutr*. 2020;150(4):663-71. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz268>
14. Bardhan K, Liu K. Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers (Basel)*. 2013;5(2):676-713. <https://doi.org/10.3390/cancers5020676>
15. Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, Dentre S, González S, Rosebrock D, *et al.* The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature*. 2020;578:122-8. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1907-7>
16. Issa IA, Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017;23:5086. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5086>
17. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*. 2020;158(2):418-32. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.043>
18. Damania D, Roy HK, Subramanian H, Weinberg DS, Rex DK, Goldberg MJ, *et al.* Nanocytology of rectal colonocytes to assess risk of colon cancer based on field cancerization. *Cancer Research*. 2012;72(11):2720-7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3807>
19. Berg M, Søreide K. Genetic and epigenetic traits as biomarkers in colorectal cancer. *Internat J Molecular Sci*. 2011;12(12):9426-39. <https://doi.org/10.3390/ijms12129426>
20. Gadaleta E, Thorn GJ, Ross-Adams H, Jones LJ, Chelala C. Field cancerization in breast cancer. *J Pathol*. 2022;257(4):561-74. <https://doi.org/10.1002/path.5902>
21. Bernstein C, Bernstein H, Payne CM, Dvorak K, Garewal H. Field defects in progression to gastrointestinal tract cancers. *Cancer Lett*. 2008;260(1-2):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.11.027>
22. Subramanian H, Pradhan P, Liu Y, Capoglu IR, Li X, Rogers JD, *et al.* Optical methodology for detecting histologically unapparent nanoscale consequences of genetic alterations in biological cells. *Proceed Nat Acad Sci*. 2008;105(51):20118-23. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804723105>
23. Gladstein S, Damania D, Almassalha LM, Smith LT, Gupta V, Subramanian H, *et al.* Correlating colorectal cancer risk with field carcinogenesis progression using partial wave spectroscopic microscopy. *Cancer Med*. 2018;7(5):2109-20. <https://doi.org/10.1002/cam4.1357>
24. Roy H, Turzhitsky V, Kim Y, Goldberg M, Watson P, Rogers J, *et al.* Association between rectal optical signatures and colonic neoplasia: Potential applications for screening. *Cancer Res*. 2009;69:4476-83. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4780>
25. Mutyal N, Radosevich A, Tiwari A, Stypula-Cyrus Y, Wali R, Kunte D, *et al.* Biological mechanisms underlying structural changes induced by colorectal field carcinogenesis measured with low-coherence enhanced backscattering (LEBS) spectroscopy. *PLoS one*. 2013;8:e57206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057206>
26. Roy HK, Gomes AJ, Ruderman S, Bianchi LK, Goldberg MJ, Stoyneva V, *et al.* Optical measurement of rectal microvasculature as an adjunct to flexible sigmoidoscopy: Gender-specific implications. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(7):844-51. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0254>
27. Gomes AJ, Ruderman S, Backman V, Dela Cruz M, Wali RK, Roy HK. In vivo measurement of the shape of the tissue-refractive-index correlation function and its application to detection of colorectal field carcinogenesis. *J Biomed Opt*. 2012;17(4):047005. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.17.4.047005>
28. Mirnezami R, Spagou K, Vorkas PA, Lewis MR, Kinross J, Want E, *et al.* Chemical mapping of the colorectal cancer microenvironment via MALDI imaging mass spectrometry (MALDI-MSI) reveals novel cancer-associated field effects. *Molecular Oncol*. 2014;8(1):39-49. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2013.08.010>
29. Yi J, Radosevich A, Stypula-Cyrus Y, Mutyal N, Azarin S, Siegler E, *et al.* Spatially resolved optical and ultrastructural properties of colorectal and pancreatic field carcinogenesis observed by inverse spectroscopic optical coherence tomography. *J Biomed Optics*. 2014;19:36013. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.19.3.036013>
30. Bertemes-Filho P. Electrical impedance spectroscopy. En: Simini F, Bertemes-Filho P, editores. *Bioimpedance in biomedical applications and research*. Cham: Springer International Publishing; 2018 [internet] [citado: 2022 oct 4]. p. 5-27. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2_2
31. González-Correa CH. Body composition by bioelectrical impedance analysis. En: *Bioimpedance in biomedical applications and research*. [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [internet] [citado: 2023 mar 6]. p. 219-41. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74388-2_11
32. Raeder H, Kværner AS, Henriksen C, Florholmen G, Henriksen HB, Bøhn SK, *et al.* Validity of bioelectrical impedance analysis in estimation of fat-free mass in colorectal cancer patients. *Clin Nutr*. 2018;37(1):292-300. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.12.028>
33. Bärebring L, Kværner AS, Skotnes M, Henriksen HB, Skjetne AJ, Henriksen C, *et al.* Use of bioelectrical impedance analysis to monitor changes in fat-free mass during recovery from colorectal cancer—a validation study. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020;40:201-7. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.021>
34. MacLinnis RJ, English DR, Hopper JL, Haydon AM, Gertig DM, Giles GG. Body size and composition and colon cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(4):553-9. PMID: 15066919
35. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2009;9:1634-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-9-37>
36. Barao K, Abe Vicente Cavagnari M, Silva Fucuta P, Manoukian Forones N. Association between nutrition status and survival in elderly patients with colorectal cancer. *Nutrit Clin Pract*. 2017;32(5):658-63. <https://doi.org/10.1177/0884533617706894>
37. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, Vashi PG, Grutsch JF, *et al.* Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: Implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6):1634-8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1634>

38. Nishiyama VKG, Albertini SM, de Moraes CMZG, de Godoy MF, Netinho JG. Malnutrition and clinical outcomes in surgical patients with colorectal disease. *Arch Gastroenterol.* 2018;55(4):397-402. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-85>
39. Souza NC, Avesani CM, Prado CM, Martucci RB, Rodrigues VD, de Pinho NB, *et al.* Phase angle as a marker for muscle abnormalities and function in patients with colorectal cancer. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4799-806. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.013>
40. Han S, Bae JH, Lee CS, Al-Sawat A, Park SJ, Lee HJ, *et al.* Serial measurements of body composition using bioelectrical impedance and clinical usefulness of phase angle in colorectal cancer. *Nutr Clin Pract.* 2022;37(1):153-66. <https://doi.org/10.1002/ncp.10754>
41. Davies RJ, Joseph R, Kaplan D, Juncosa RD, Pempinello C, Asbun H, *et al.* Epithelial impedance analysis in experimentally induced colon cancer. *Biophysical J.* 1987;52(5):783-90. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(87\)83272-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(87)83272-1)
42. Soler AP. Increased tight junctional permeability is associated with the development of colon cancer. *Carcinogenesis.* 1999;20(8):1425-32. <https://doi.org/10.1093/carcin/20.8.1425>
43. Sabuncu AC, Shen J, Zaki MH, Beskok A. Changes in the dielectric spectra of murine colon during neoplastic progression. *Biomed Physics Engin Express.* 2018;4(3):035003. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/aad81>
44. Payne SC, Alexandrovics J, Thomas R, Shepherd RK, Furness JB, Fallon JB. Transmural impedance detects graded changes of inflammation in experimental colitis. *Royal Soc Open Sci.* 2020;7(2):191819. <https://doi.org/10.1098/rsos.191819>
45. Ruiz-Vargas A, Ivorra A, Arkwright JW. Design, construction and validation of an electrical impedance probe with contact force and temperature sensors suitable for in-vivo measurements. *Scientific Rep.* 2018;8(1):14818. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33221-4>
46. Ruiz-Vargas A, Arkwright JW, Ivorra A. A portable bioimpedance measurement system based on Red Pitaya for monitoring and detecting abnormalities in the gastrointestinal tract. En: 2016 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES). IEEE; 2016. p. 150-4. <https://doi.org/10.1109/IECBES.2016.7843433>
47. Nguyen KT, Kim HY, Park JO, Choi E, Kim CS. Tripolar electrode electrochemical impedance spectroscopy for endoscopic devices toward early colorectal tumor detection. *ACS Sensors.* 2022;7(2):632-40. <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c02571>
48. Pathiraja A, Ziprin P, Shiraz A, Mirnezami R, Tizzard A, Brown B, *et al.* Detecting colorectal cancer using electrical impedance spectroscopy: An ex vivo feasibility study. *Physiol Measur.* 2017;38(6):1278-88. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa68ce>

NOTA TÉCNICA

Obtaining and characterization of spheroids using colon adenocarcinoma SW480 cells

Obtención y caracterización de esferoides utilizando células de adenocarcinoma de colon SW480

Susana Ceballos-Duque¹, María Elena Maldonado-Celis¹, Yuliet Montoya²

¹ Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Fecha de sometimiento: 20/02/2023

Fecha de aceptación: 26/06/2023

Disponible en internet: 29/09/2023

Citation:

Ceballos-Duque S, Maldonado-Celis ME, Montoya Y. Obtaining and characterization of spheroids using colon adenocarcinoma SW480 cells. Rev Col Cancerol. 2023;27(3):389-96. <https://doi.org/10.35509/01239015.957>

Conflicts of interest:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Corresponding author:

María Elena Maldonado-Celis

Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

E-mail: maria.maldonado@udea.edu.co

Resumen

El cáncer de colon ha sido estudiado convencionalmente mediante modelos *in vitro* en monocapa para entender su biología y para identificar agentes terapéuticos, pero no representan las células de un tumor que crece en tres dimensiones. Esta nota técnica presenta un protocolo para desarrollar y caracterizar un modelo tridimensional de esferoides de diferentes tamaños formados con células de adenocarcinoma de colon SW480 sembradas en micromoldes de agarosa que se dejaron crecer hasta por 21 días. Los esferoides se caracterizaron, mediante citometría de flujo, con base en el ciclo celular, función mitocondrial y apoptosis. Se encontró que esferoides de 400 µm de tamaño de siembra y tres días de crecimiento representan un modelo que posee características similares a las de los tumores *in vivo*. Se propone un método de fácil implementación para evaluar agentes terapéuticos, previo al uso de modelos animales.

Palabras clave: esferoides celulares, neoplasias del colon, muerte celular, ciclo celular, potencial de la membrana mitocondrial

Abstract

Colon cancer has conventionally been studied using *in vitro* monolayer models to understand its biology and identify therapeutic agents; nevertheless, they do not represent tumor cells growing in three dimensions. This technical note presents a protocol to develop and characterize a three-dimensional model of spheroids of different sizes, formed with SW480 colon adenocarcinoma cells seeded on agarose micromolds allowed to grow for up to 21 days. The spheroids were characterized by flow cytometry based on cell cycle, mitochondrial function, and apoptosis. Spheroids of 400 µm seeding size and 3 days of growth were found to represent a model possessing similar characteristics to those of tumors *in vivo*. An easy-to-implement method to evaluate therapeutic agents is proposed, previous to the use of animal models.

Keywords: Spheroids, cellular; colonic neoplasms; cell death; cell cycle; membrane potential, mitochondrial.

Introduction

Colon cancer is one of the leading causes of cancer death (1). Traditional two-dimensional (2D) cell culture, although advantageous (2), has limitations in mimicking real cellular environments (3), leading to the low predictive ability of pharmacological compounds (4,5). Three-dimensional (3D) cell culture methods, such as spheroids (6), have been used as an in vitro tumor model for almost 50 years and show significant similarities in drug response to animal models. Studies have found that spheroids can induce cell death, DNA damage, and quiescence in response to anticancer drugs (7,8). Additionally, the effects of natural compounds, such as quercetin, can be assessed in both 2D and 3D cultures (9). This study used the SW480 cell line due to its resemblance to features observed in other colorectal malignancies, which reflect mutational mechanisms in primary lesions (10). 3D cultures have relevance in toxicology, and numerous models have been identified (11). This study aims to develop and characterize a 3D model of colon cancer using spheroids with SW480 cells, which generate their cell matrix without needing external support (12). The model is able to maintain distinctive cellular phenotypes characteristic of tumors in vivo and is valuable for future research.

Colon adenocarcinoma spheroids

The SW480 cell line was used, as it was obtained from an adenocarcinoma, a primary tumor of a fifty-year-old Caucasian male affected by colon adenocarcinoma, which has been characterized and is considered part of an in vitro model of cancer progression since metastatic cells have been derived from it, allowing for a comparison with other studies of the differences acquired by the cells of a primary tumor when they differentiate into metastatic cells, such as those derived from SW620 (13). The subject at hand has been extensively investigated, and the findings have been documented to demonstrate that the aberrant features of this particular entity are in concordance with the predominant irregularities manifested in other colorectal malignancies. The genetic modifications observed may reflect mutational mechanisms occurring in the primary lesion cells (2).

Spheroids were prepared from a culture of SW480 cells maintained in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) supplemented with 25 mM glucose, 2 mM L-glutamine, 10% fetal bovine serum, 100 U/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin, and 1% nonessential amino acids (Invitrogen, USA) to 90% confluence at 37 °C and in a humidified atmosphere with 5% CO₂ (14). Cells had viability greater than 90%, as determined by trypan blue in a Neubauer chamber. Microtissues® were used, following the manufacturer's Casting, Equilibrating, and Seeding the 3D Petri Dish® protocol. The process was carried out under sterile conditions using a class II biosafety cabinet (Esco, Singapore). To prepare the microgels, 20 mg/mL ultrapure agarose (Sigma-Aldrich) was dissolved in sterile 0.9% (w/v) NaCl (saline). The solution was shaken every 10 seconds after microwave heating (1,050 W, Abba, Bogotá, Colombia) until completely clear. Then, 340 µL of dissolved agarose was deposited in the micromold and cooled for 1 minute at room temperature (RT). The gel was unmolded and transferred to a well of a 24-well plate; 500 µL of culture medium was added every 10 minutes to equilibrate the microgel. The medium was removed, and 75 µL of culture medium was deposited with different cell concentrations according to the desired spheroid seeding size (100 µm: 125 cells/75 µL; 200 µm: 1,000 cells/75 µL; 400 µm: 8,000 cells/75 µL; 600 µm: 1,500,000 cells/75 µL) (figure 1). These are estimates only. Estimates of spheroid diameter are based on the following assumptions: i) the diameter of input cells is 20 µm (4,180 µm³), ii) total spheroid volume equals cell volume times the number of input cells, iii) the spheroid is a perfect sphere, and iv) cells are perfectly distributed to all recesses. In practice, spheroid size and shape will vary depending on cell type.

Morphological characterization of SW480 spheroids

Spheroids were morphologically characterized by inverted optical microscopy (IM-3FL model, OPTIKA Microscopes, Ponteranica, BG, Italy), and images were analyzed with the OPTIKA ProView software. Images were captured with a 100x objective and at a scale of 200 µm at different time points; 20 micrographs were taken for each size (figure 2A). Images were analyzed with ImageJ 1.52v software (Wayne Rasband, National Institutes of Health, USA). Statistics were calculated using GraphPad

Prism 9.0.0. One-way ordinary ANOVA and Tukey's multiple comparisons tests were performed. Spheroids showed an increase in opaque areas from day 3 of growth. Disintegration was observed at the edges of the spheroids from day 14 and maintained until day 21. The 100 μm spheroids showed a statistically significant decrease of one area on days 3, 7, and 14 compared to day 1; on day 21, the spheroids returned to their initial area value (figure 2B). The 200 μm spheroids did not show a statistically significant decrease (figure 2C). The 400 and 600 μm spheroids showed statistically significant growth on days 3 and 7, compared to day 1, and a decrease in the area that remained constant (plateau) on days 14 and 21 (figures 2D-E).

Cell cycle analysis

To determine the distribution of the cells composing the spheroids, DNA staining with propidium iodide (PI) was performed (15); 400 and 600 μm spheroids were seeded. After 1, 3, and 7 days of growth, spheroids were recovered and mechanically disintegrated. Cell suspensions were washed with PBS at RT. Subsequently, the cells were fixed for 1 hour with cold 70% ethanol and washed again with PBS. The fixed cells were suspended in 200 μL of PBS and 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ RNAsa; 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ PI was added. Cells were incubated at RT for 30 minutes in the dark. Data for at least 10,000 events per sample were collected by flow cytometry and analyzed using the FlowJo™ software (v7.6.2, Becton, Dickinson and Company, Ashland, Oregon, USA) at 488 nm excitation; emission was detected at 610/15 nm. Statistics were calculated using GraphPad Prism 9.0.0. A two-way ANOVA and a Bonferroni multiple comparisons test were performed. Figures 3A and 3B show a significant increase in the percentage of dead or dying cells in the 400 μm spheroids on days 3 and 7 compared to day 1, with a corresponding increase in the percentage of senescent-phase cells on day 3 and a decrease on day 7.

The percentage of cells in the proliferative S-phase decreased significantly on days 3 and 7 compared to day 1. In addition, cells in the proliferative G2 phase showed a decreasing trend on day 3, with a statistically significant reduction on day 7 compared to day 1. Figure 4 shows the distribution of cells in each phase of the 600 μm spheroid cell cycle over the days of growth. Figures 4A and 4B indicate a statistically significant increase in the percentage of dead or dying cells (SubG1) on days 3

and 7 compared to day 1, while the percentage of senescent (G1), proliferative (S), and proliferative cells in G2 significantly decreased on days 3 and 7 compared to day 1 of growth. Based on these findings, subsequent experiments were performed using spheroids of 400 μm in size, which were grown for 3 days.

Mitochondrial function in spheroid cells

Fluorescent probes, such as DiOC6 and PI, can be used to assess changes in membrane potential and plasma membrane damage. Hyperpolarized mitochondria accumulate more cation dye, whereas depolarized mitochondria accumulate less (16). The 400 μm spheroids were seeded as described in figure 1. After 1 and 3 days of growth, they were mechanically disintegrated using a vortex shaker (Velp Scientifica, Usmate Velate MB, Italy) at 8,000 rpm for 5 minutes; then, the sample was homogenized gently using a pipette. They were incubated with DiOC6 at 50 nM and 10 nM of PI at 1 mg/mL for 30 minutes in the dark at RT. Data for at least 10,000 events per sample were collected by flow cytometry and analyzed using the FlowJo™ software (v7.6.2) at 488 nm excitation; emission was detected with a green filter at 530/15 nm for DiOC6 and 610/15 nm for PI. Statistics were calculated using GraphPad Prism 9.0.0. A two-way ANOVA and Tukey's multiple comparisons test were performed. Figures 5A and 5B show a significant decrease in the percentage of viable cells in the 400 μm spheroids after 3 days of growth compared to those after one day. In addition, a statistically significant increase in the percentage of apoptotic cells without mitochondrial dysfunction is observed over time.

Apoptotic cells in spheroids

During apoptosis, phosphatidylserine (PS) translocates to the outer membrane, which can be detected by annexin V, a protein with high affinity and selectivity for PS. Double staining of cells with annexin V-fluorescein isothiocyanate (FITC) and PI can differentiate between necrotic, late apoptotic, early apoptotic, and viable cells (17). The 400 μm spheroids were obtained as described in figure 1. After 1 and 3 days of growth, they were mechanically disintegrated as explained above and mixed with 1 mL of annexin V-binding buffer (10

mM HEPES; 0.14 M NaCl; 2.5 mM CaCl₂; pH 7.4), 4 µl of annexin V/FITC, and 10 µl of PI at 1 mg/mL. Samples were incubated for 15 minutes at 4 °C in the dark. Data from at least 10,000 events per sample were analyzed by flow cytometer (LSR Fortessa™, BD Biosciences, USA), using the FlowJo™ software (v7.6.2) at 488 nm excitation; emission was detected at 610/15 nm for PI and 518 nm for annexin V/FITC and analyzed. [Figure 6A](#) shows the cell distribution in each quadrant after 1 and 3 days of spheroid growth. [Figure 6B](#) demonstrates that 400 µm spheroids grown for 3 days, compared to those grown for 1 day, had a significant increase in apoptotic cells, including early and late phases, and a significant decrease in viable cells, as observed in prior experiments.

Conclusions

A spheroid model was obtained from SW480 colon adenocarcinoma cells of different seeding sizes and days of growth. Morphological analysis, cell cycle, mitochondrial function, and apoptosis showed that spheroids with a seeding size of 400 µm and 3 days of growth exhibit exponential growth with a decrease in viable cells, increase in apoptotic cells, and no mitochondrial damage. This suggests that this model resembles tumors in vivo. Furthermore, it should be noted that the process of obtaining spheroids from SW480 cells is a strategy for evaluating therapeutic agents before using preclinical animal models.

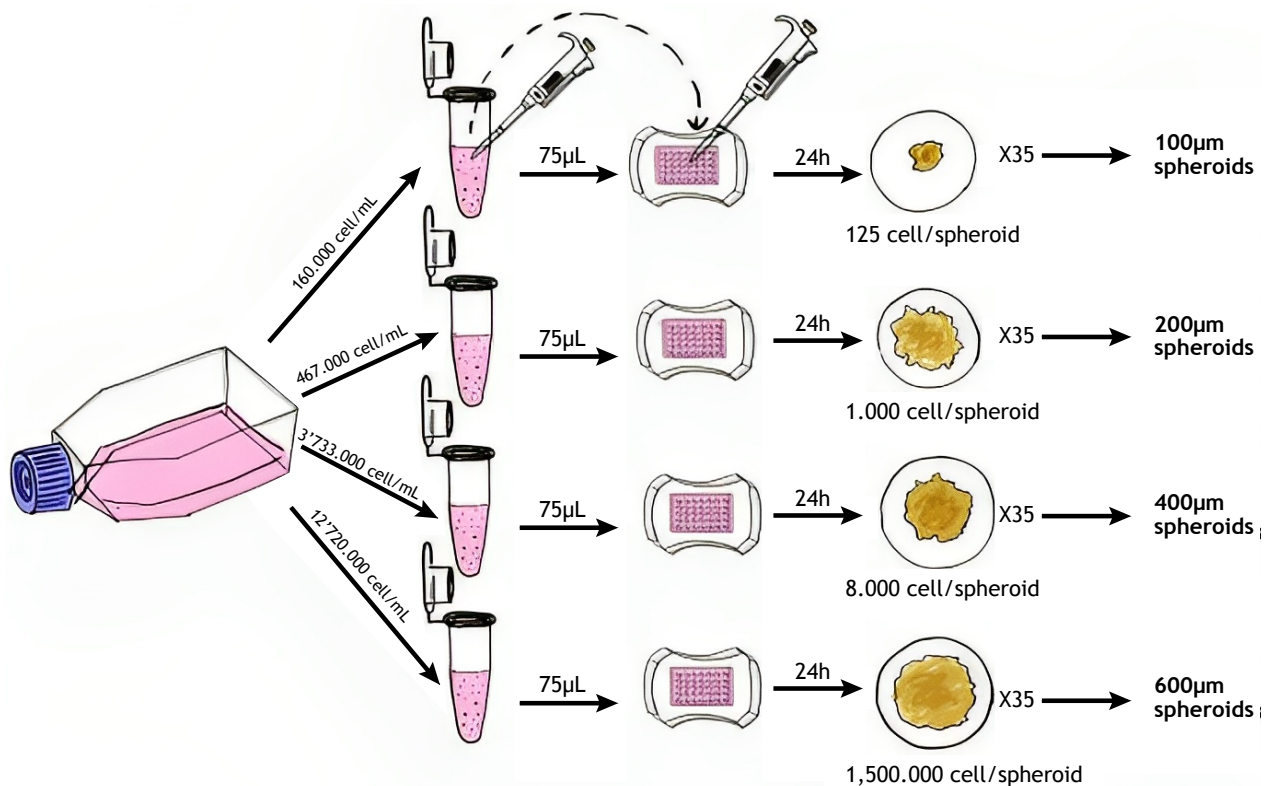


Figure 1. Cell seeding process for spheroid formation.

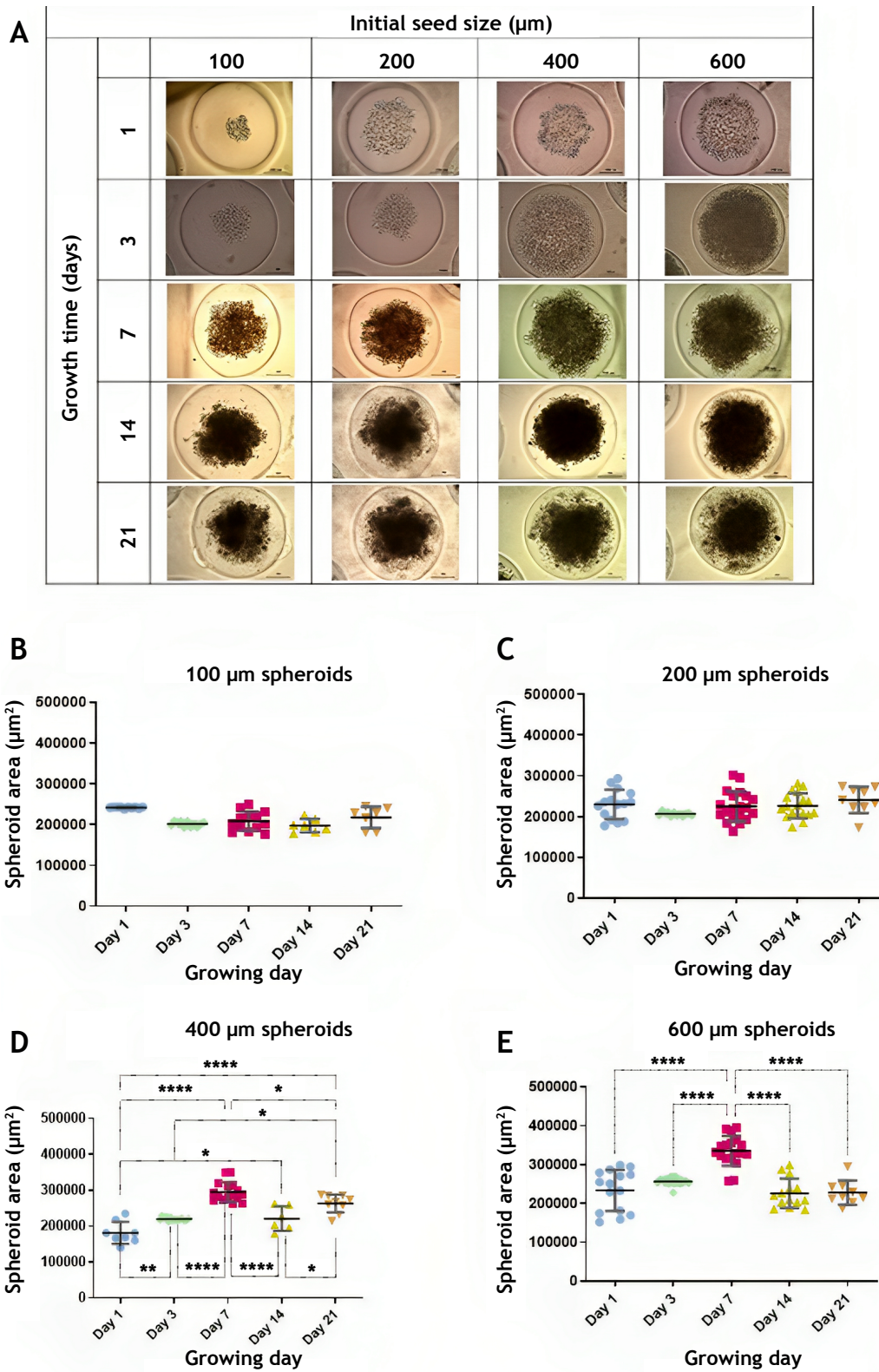
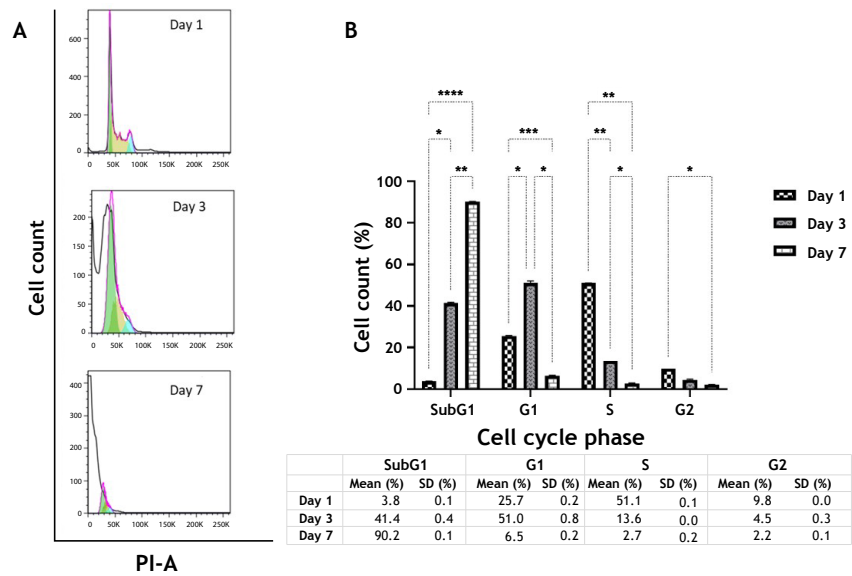
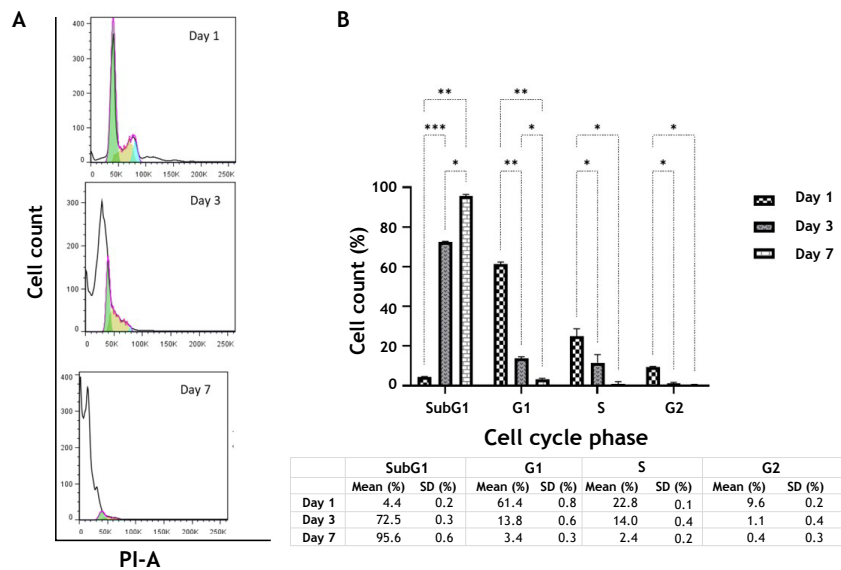


Figure 2. Morphological characterization of different spheroids (100, 200, 400, and 600 μm) at different growth times (1, 3, 7, 14, and 21 days). **A.** Micrographic registration. **B-E.** Area of 100, 200, 400, and 600 μm spheroids. * $p \leq 0.01$; ** $p \leq 0.001$; *** $p \leq 0.0001$; **** $p \leq 0.00001$.



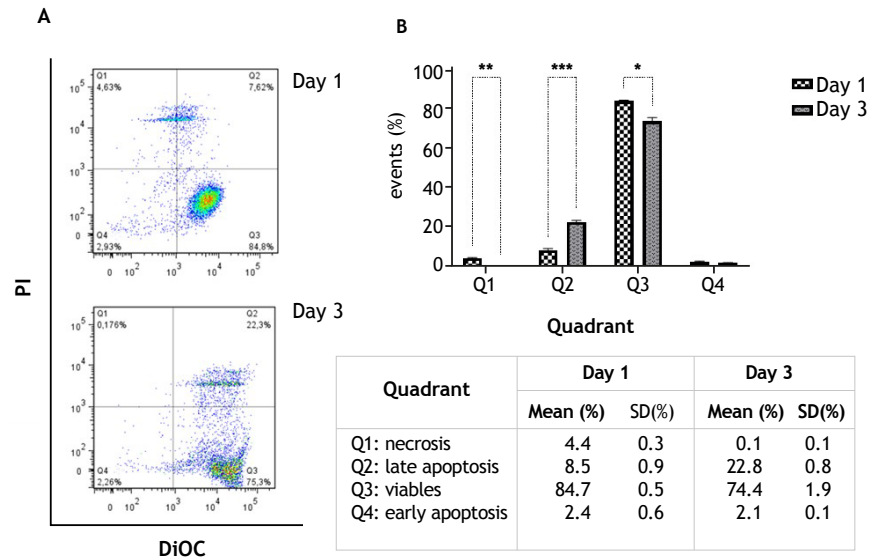
PI-A=Propidium iodide-annexin; SD=Standard deviation; SubG1=Sub-Gap 1 phase; G1=Gap 1 phase; S=Synthesis phase; G2=Gap 2 phase.

Figure 3. Cell cycle analysis of 400 μm SW480 spheroids at three different times of growth (1, 3, and 7 days). Approximately 35 spheroids and ≈10,000 events were evaluated for each condition. **A.** Representative histograms of the distribution of events in each cell cycle phase. **B.** Bar chart with the standard deviation of the mean of three independent experiments. *p<0.01; **p<0.001; ***p<0.0001; ****p<0.00001.



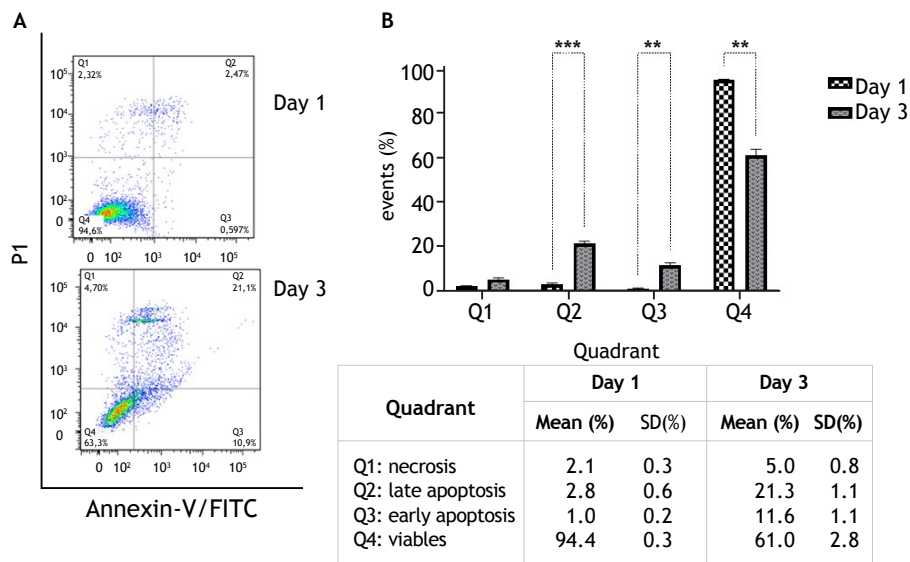
PI-A=Propidium iodide-annexin; SD=Standard deviation; SubG1=Sub-Gap 1 phase; G1=Gap 1 phase; S=Synthesis phase; G2=Gap 2 phase.

Figure 4. Cell cycle analysis of 600 μm SW480 spheroids at three different time of growth (1, 3, and 7 days). Approximately 35 spheroids and 10,000 events were evaluated for each condition. **A.** Representative histograms of the distribution in each cell cycle phase. **B.** Bar chart with the standard deviation of the mean of three independent experiments. *p<0.01; **p<0.001; ***p<0.0001.



PI=Propidium iodide; DiOC6= 3,3'-dihexyloxycarbocyanine iodide; SD=Standard deviation; Q1=Quadrant 1; Q2=Quadrant 2; Q3=Quadrant 3; Q4=Quadrant 4.

Figure 5. Determination of the mitochondrial membrane potential of 400 μ m SW480 spheroids on days 1 and 3 of growth. Approximately 35 spheroids were evaluated for each condition. **A.** Representative dot plot of spheroids (10,000 events). **B.** Bar chart with the standard deviation of the mean of three independent experiments. The table shows the percentage of cells in the quadrants: Q1 (DiOC6-/PI+); Q2 (DiOC6+/PI+); Q3 (DiOC6+/PI-); Q4 (DiOC6-/PI-). * $p \leq 0.01$; ** $p \leq 0.001$; *** $p \leq 0.0001$.



PI=Propidium iodide; FITC=Fluorescein isothiocyanate; SD=Standard deviation; Q1=Quadrant 1; Q2=Quadrant 2; Q3=Quadrant 3; Q4=Quadrant 4.

Figure 6. Apoptotic cell analysis of 400 μ m SW480 spheroids on days 1 and 3 of growth. Approximately 35 spheroids were evaluated for each condition. **A.** Representative dot plot of spheroids (10,000 events). **B.** Bar chart with the standard deviation of the mean of three independent experiments. The table shows the percentage of cells in the quadrants: Q1 (Annexin-/PI+); Q2 (Annexin+/PI+); Q3 (Annexin+/PI-); Q4 (Annexin-/PI-). * $p \leq 0.01$; ** $p \leq 0.001$.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Mazzoleni G, Di Lorenzo D, Steimberg N. Modelling tissues in 3D: the next future of pharmaco-toxicology and food research? *Genes Nutr.* 2009;4(1):13-22. <https://doi.org/10.1007/s12263-008-0107-0>
3. Imamura Y, Mukohara T, Shimono Y, Funakoshi Y, Chayahara N, Toyoda M, *et al.* Comparison of 2D- and 3D-culture models as drug-testing platforms in breast cancer. *Oncol Rep.* 2015;33(4):1837-43. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3767>
4. Lovitt CJ, Shelper TB, Avery VM. Advanced cell culture techniques for cancer drug discovery. *Biology.* 2014;3(2):345-67. <https://doi.org/10.3390/biology3020345>
5. Breslin S, O'Driscoll L. Three-dimensional cell culture: the missing link in drug discovery. *Drug Discov Today.* 2013;18(5-6):240-9. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.10.003>
6. Kapalczyńska M, Kolenda T, Przybyła W, Zajaczkowska M, Teresiak A, Filas V, *et al.* 2D and 3D cell cultures - a comparison of different types of cancer cell cultures. *Arch Med Sci.* 2018;14(4):910-9. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63743>
7. Ravi M, Paramesh V, Kaviya SR, Anuradha E, Paul Solomon FD. 3D cell culture systems: advantages and applications. *J Cell Physiol.* 2015;230(1):16-26. <https://doi.org/10.1002/jcp.24683>
8. Virgone-Carlotta A, Lemasson M, Mertani HC, Diaz J-J, Monnier S, Dehoux T, *et al.* In-depth phenotypic characterization of multicellular tumor spheroids: Effects of 5-fluorouracil. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188100>
9. Moreno-Londoño AP, Castañeda-Patlán MC, Sarabia-Sánchez MA, Macías-Silva M, Robles-Flores M. Canonical Wnt pathway is involved in chemoresistance and cell cycle arrest induction in colon cancer cell line spheroids. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5252. <https://doi.org/10.3390/ijms24065252>
10. Tomita N, Jiang W, Hibshoosh H, Warburton D, Kahn SM, Weinstein IB. Isolation and characterization of a highly malignant variant of the SW480 human colon cancer cell line. *Cancer Res.* 1992;52(24):6840-7. PMID: 1458472
11. Pognan F, Beilmann M, Boonen HCM, Czich A, Dear G, Hewitt P, *et al.* The evolving role of investigative toxicology in the pharmaceutical industry. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(4):317-35. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00633-x>
12. Baião A, Dias S, Soares AF, Pereira CL, Oliveira C, Sarmiento B. Advances in the use of 3D colorectal cancer models for novel drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2022;17(6):569-80. <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2056162>
13. Hewitt RE, McMarlin A, Kleiner D, Wersto R, Martin P, Tsokos M, *et al.* Validation of a model of colon cancer progression. *J Pathol.* 2000;192(4):446-54. [https://doi.org/10.1002/1096-9896\(2000\)9999:9999%3C::aid-path775%3E3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1096-9896(2000)9999:9999%3C::aid-path775%3E3.0.co;2-k)
14. Maldonado ME, Bousserouel S, Gossé F, Minker C, Lobstein A, Raul F. Differential induction of apoptosis by apple procyanidins in TRAIL-sensitive human colon tumor cells and derived TRAIL-resistant metastatic cells. *J Cancer Mol.* 2009;5(1):21-30. Available from: https://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/21982/3/MaldonadoMaria_2009_DifferentialInductionApoptosis.pdf
15. Ramirez V, Arango SS, Maldonado ME, Uribe D, Aguillón JA, Quintero JP, *et al.* Biological activity of *Passiflora edulis f. flavicarpa* ethanolic leaves extract on human colonic adenocarcinoma cells. *J Appl Pharm Sci.* 2019;9(02):64-71. Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.12622/3232>
16. Cottet-Rousselle C, Ronot X, Leverve X, Mayol JF. Cytometric assessment of mitochondria using fluorescent probes. *Cytometry A.* 2011;79(6):405-25. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.21061>
17. Crowley LC, Marfell BJ, Scott AP, Waterhouse NJ. Quantitation of apoptosis and necrosis by annexin V binding, propidium iodide uptake, and flow cytometry. *Cold Spring Harb Protoc.* 2016;2016(11):953-7. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot087288>



Instituto Nacional
de Cancerología
Colombia

Por el control del cáncer

www.cancer.gov.co