



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Indexed in: SciELO, DOAJ, SCOPUS, ARTEMISA, LILACS, IMBIOMED, PERIODICA-UNAM, EMBASE/Excerpta Medica and Latindex 2.0

Volume 23. Issue. 3, July-September 2024

L-ISSN: 1665-9201

**Relationship between distress and inflammatory
biomarkers in patients with colorectal cancer**

**Diagnosis and treatment of prostate cancer in
Central America and the Caribbean**

**Consenso mexicano de cáncer mamario. Cuidados
multidisciplinarios en cáncer de mama**



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

SMeO

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx

Rol del estudio intraoperatorio en la toma de decisiones en urología oncológica

Juan Astigueta-Pérez^{1,2*}, Milagros Abad-Licham^{1,3,4} y Jesús Gonzáles-Zaravia²

¹Escuela de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego; ²Departamento de Cirugía Oncológica, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte; ³Departamento de Patología Oncológica, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte; ⁴Centro de Excelencia en Patología Oncológica. Trujillo, Perú

Resumen

Antecedentes: El estudio intraoperatorio es un procedimiento diagnóstico fundamental para la toma de decisiones en urología oncológica. Existen pocas publicaciones y están relacionadas principalmente a la evaluación de márgenes quirúrgicos. **Objetivo:** Determinar el rol del estudio intraoperatorio (EIO) en pacientes con neoplasias uro-oncológicas. **Método:** Estudio analítico, observacional, transversal, de prueba diagnóstica. Se evaluaron los resultados anatómo-patológicos de pacientes tratados en el Servicio de Urología del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas, en el periodo 2010-2019, en el que se comparó el resultado del EIO con el obtenido en el estudio histológico (EH) procesado en parafina (método de referencia). **Resultados:** Se incluyeron 66 EIO con su respectivo EH, 16 (24%) pacientes fueron de sexo femenino y 50 (76%) masculino. La edad promedio fue 52.1, con un rango entre 17 y 84 años. Del total de EIO, fueron positivos para malignidad 37 (56.1%), negativos 28 (42.4%) y 1 (1.5%) no pudo definirse. En el EH se corroboró el diagnóstico en 62 casos (95.4%) y se encontraron discrepancias en 3 (4.6%). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y exactitud diagnóstica del EIO fueron 94.7, 96.3, 97.3, 92.9 y 95.4% respectivamente; así mismo, la razón de verosimilitud positiva y negativa fueron 25.6 y 0.05. **Conclusión:** El EIO en uro-oncología es útil y altamente confiable en la toma de decisiones durante el acto quirúrgico.

Palabras clave: Estudio intraoperatorio. Citología. Biopsia congelada. Neoplasias urológicas.

Role of the intraoperative study in decision making in urological oncology

Abstract

Background: The intraoperative study is a main diagnostic procedure for decision making in urological oncology. There are few publications, and they are mainly related to the evaluation of surgical margins. **Objective:** To determine the role of the intraoperative study (IS) in patients with uro-oncological neoplasms. **Method:** Analytical, observational, cross-sectional, diagnostic test study. The anatomical-pathological results of patients treated in the Urology Service of the Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte were evaluated, in the period 2010-2019, in which the result of the IS was compared with that obtained in the histological study (HS) processed in paraffin (gold standard). **Results:** Sixty-six EIO with their respective HE were included, 16 (24%) patients were females and 50 (76%) males. The average age was 52.1, with a range between 17 and 84 years. Of the total EIO, 37 (56.1%) were positive for malignant neoplasm, 28 (42.4%) were negative, and 1 (1.5%) could not be defined. In HE, the diagnosis was confirmed in 62 cases (95.4%) and discrepancies were found in 3 (4.6%). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and diagnostic accuracy of the EIO were 94.7, 96.3, 97.3, 92.9, and 95.4%, respectively; likewise, the positive and negative likelihood ratios were 25.6 and 0.05. **Conclusion:** EIO in uro-oncology is useful and highly reliable in decision making during surgery.

Keywords: Intraoperative study. Cytology. Frozen section. Urologic neoplasms.

*Correspondencia:

Juan Astigueta-Pérez
E-mail: juancarlos.astigueta@gmail.com

Fecha de recepción: 28-04-2022
Fecha de aceptación: 28-10-2023
DOI: 10.24875/j.gamo.230000681

Disponible en internet: 14-12-2023
Gac Mex Oncol. 2024;23(3):151-157
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El estudio intraoperatorio (EIO) es un procedimiento diagnóstico sumamente útil, en especial en oncología; con base en él, es decir, el resultado emitido por el patólogo, el médico tratante define el curso de la cirugía. Dicho estudio consiste en procesar rápidamente (minutos) una muestra obtenida durante la cirugía y brindar un diagnóstico. La muestra, llámese pieza operatoria, biopsia o líquido, es evaluada de forma macroscópica y microscópica por el patólogo, quien haciendo unidad clínica con los datos existentes emite un diagnóstico preliminar¹.

El EIO consta de dos tipos de procedimientos: a) la biopsia por congelación (BC), en la que el tejido es fijado en frío, cortado micrométricamente en un criostato, incluido en una lámina y sometido a tinción, y b) la citología intraoperatoria (CIO), que consiste en utilizar el material celular de las muestras para discriminar una lesión como benigna o maligna, pudiendo ocasionalmente precisar el tipo y el grado en las patologías oncológicas¹⁻³.

En cirugía oncológica las principales indicaciones son determinar la benignidad o malignidad de una lesión, evaluar los márgenes del tumor y confirmar la calidad de la muestra que, en ocasiones, necesita estudios complementarios para su correcta tipificación⁴⁻⁶.

Al buscar información sobre la utilidad del EIO en urología encontramos contadas publicaciones, principalmente relacionadas con el estudio de márgenes quirúrgicos⁷⁻¹¹. Actualmente en uro-oncología su utilidad es más amplia y fundamental en la cirugía que busca evaluar los márgenes quirúrgicos y a la vez preservar el mayor porcentaje de parénquima funcionante de un órgano, como en el riñón (cirugía ahorradora de nefronas), pene (evaluación de bordes, operación de Mohs), uréter (valoración de bordes en ureterectomía y anastomosis uretero-ureteral o reimplante ureteral), vejiga y próstata (bordes de sección de uréteres, uretra y órganos adyacentes en cistectomía y prostatectomía radical), órganos en bolsas escrotales (tumores testiculares y paratesticulares) y uraco (bordes de sección en cistectomía parcial); así como también para definir conducta en el caso de adenopatías que podrían tener origen hematológico que generalmente no necesitan de resección y se benefician de otro tipo de terapias; o también para definir conducta y radicalidad en linfadenectomía inguino-crural, retroperitoneal o pélvica¹²⁻¹⁶. También nos ayuda en la evaluación de hallazgos intraoperatorios de lesiones sospechosas de metástasis serosas, órganos huecos o sólidos y en el diagnóstico de las denominadas

lesiones pseudotumorales de origen infeccioso o parasitario, como por ejemplo la tuberculosis o cisticercosis, patologías que no son infrecuentes en nuestro país¹⁷.

El IREN Norte es el centro oncológico más importante de la Región Nororiente del Perú y tiene a su cargo la salud de aproximadamente 10 millones de habitantes. Es una institución relativamente joven donde se realizan cirugías de alta complejidad que, en determinadas situaciones, exigen como parte de su protocolo de manejo la realización del EIO. El presente trabajo busca definir su utilidad en la toma de decisiones en las cirugías uro-oncológicas.

Metodología

Es un estudio observacional, analítico, transversal, de prueba diagnóstica, en el que se revisaron las historias clínicas con resultados anatomo-patológicos de pacientes operados en el servicio de urología oncológica entre el 2010 y 2019, a quienes se realizó EIO y estudio histológico (EH) dentro de la institución. Obtenida la aprobación del comité de ética de la institución, se recopiló la información necesaria en la que se incluyeron datos epidemiológicos, de diagnóstico clínico, cirugía programada, motivo de EIO, órgano o tejido estudiado, informe de EIO, cirugía realizada y EH. Con la finalidad de determinar la utilidad de la prueba diagnóstica (exactitud diagnóstica), se determinaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, la exactitud diagnóstica, la razón de verosimilitud positiva y negativa. El procesamiento de la información y el análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS v27.

Resultados

Se realizaron 66 EIO con sus respectivos estudios histológicos, 16 pacientes fueron de sexo femenino y 50 del masculino. La edad promedio fue 52.1 años, con un rango entre 17 y 84 (Tabla 1).

En la tabla 2 se presenta información del diagnóstico clínico previo a la cirugía con su respectivo número de casos, la cirugía programada, el motivo de la solicitud del EIO, el órgano o tejido estudiado, el informe del EIO, la cirugía realizada y el EH. Los motivos de consulta más frecuentes fueron: para evaluar el borde de sección, y definir histología y conducta, cada uno con 23 casos (Tabla 2).

El 48.5% de las muestras fueron adenopatías para diagnóstico de metástasis de tumores urológicos o de primario a determinar, el 42.4% correspondió a órganos del tracto

Tabla 1. Distribución de casos de informe estudio intraoperatorio según edad y sexo

	Sexo		
	Femenino	Masculino	Total
Edad			
N	16	50	66
%	24	76	100.0
Media (años)	51	52.5	52.1
Rango (años)	17-65	21-84	17-84

genitourinario y el 9.1% fue de lesiones no ganglionares retroperitoneales, peritoneo, mesenterio, epiplón y nódulos en órganos huecos o sólidos (Tabla 3).

De los 66 EIO realizados, 37 (56.1%) fueron positivos para neoplasia maligna, 28 (42.4%) negativos y 1 (1.5%) no pudo definirse y la paciente fue derivada para EH final. Con el método de referencia (EH), se diagnosticaron 38 (57.6%) neoplasias malignas y 28 (42.4%) patologías benignas (Tabla 3).

En el EH se corroboró el diagnóstico en 62 casos (95.4%) con 36 verdaderos positivos y 26 verdaderos negativos; también se encontraron tres discrepancias (4.6%) con un falso positivo y dos falsos negativos. La biopsia no definida en el EIO fue negativa para neoplasia maligna en el EH (Tabla 4).

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica del EIO fueron 94.7, 96.3, 97.3, 92.9 y 95.4% respectivamente; así mismo, las razones de verosimilitud positiva y negativa fueron 25.6 y 0.05 (Tabla 4).

Discusión

En la última década, en Perú se ha brindado mayor soporte al manejo de cáncer, incluyendo políticas y programas de alcance nacional, enfocándose primordialmente en los de alta incidencia y mortalidad, como las neoplasias malignas de mama, cuello uterino, próstata, estómago, colon, leucemias y linfomas^{18,19}.

Son diversas las alternativas de tratamiento con intención paliativa o curativa y la cirugía representa uno de los pilares fundamentales que, en algunas situaciones, durante el intraoperatorio, necesita un diagnóstico preliminar a partir de una muestra para que el cirujano decida la actitud terapéutica.

El EIO consta de dos tipos de procedimientos: a) la BC, descrita inicialmente en 1897 por Ludwig Pick en Berlín, como una técnica de corte por congelación, usando formalina y un microtomo², y b) la CIO, descrita por

Dudgeon y Patrick en 1927, en un reporte de 200 casos³. Sus principales indicaciones son determinar la naturaleza benigna o maligna de la lesión sin la obligación de definir de manera precisa el diagnóstico, evaluar los márgenes del tumor y confirmar la calidad de la muestra que, en ocasiones, necesita estudios complementarios para su correcta tipificación¹.

Al comparar de manera individual la BC y la CIO, encontramos en la literatura valores de exactitud diagnóstica similares dependientes de la muestra a estudiar. Liu et al. publicaron su experiencia en 122 casos, encontrando una tasa de diagnóstico correcta para la impronta citológica del 88.5%, en comparación con el 86.1% del corte congelado. El error diagnóstico de la citología fue del 4.1% y del 2.5% para BC, concluyendo que ambas técnicas son complementarias²⁰.

Scucchi et al. compararon 2,250 CIO y BC con el diagnóstico definitivo en parafina. La precisión diagnóstica para el estudio de congelación fue del 94.9%, con una sensibilidad del 89.9% y especificidad del 97.9%, en comparación con la citología, cuya exactitud diagnóstica fue del 96%, con sensibilidad y especificidad del 94.9 y 96.8% respectivamente.

La exactitud diagnóstica del EIO en general, evaluando el trabajo complementario de ambas técnicas, fue del 99.2%, lo que demuestra su mayor utilidad²¹. Un trabajo realizado en México muestra la misma tendencia de los resultados anteriores, con precisiones diagnósticas similares al análisis individual de cada procedimiento, del 97.8% para la CIO y el 97.9% para BC, que se mejora al 98.5% al trabajarlas en conjunto²².

La efectividad del EIO para distinguir benignidad y malignidad en diversos órganos de la anatomía está demostrada en la literatura; sin embargo, la información relacionada específicamente al área urológica no es muy amplia⁷⁻¹¹. Su frecuencia de uso en patología urológica, en diferentes centros hospitalarios, representa menos del 10%; así, en Europa Scucchi et al. y Algaba et al. comunican 2.3 y 7.3% respectivamente^{7,21}, Shen et al. un 10% en EE.UU.¹⁰, Gómez et al. un 4.1% en México²², Adhikari et al. un 2% en Nepal²³ y Abad et al. un 6.1% en Perú¹, entre otros.

Del total de muestras, el 48.5% fue de ganglios linfáticos que ingresaron al EIO para definir metástasis de primario urológico, de otro órgano o para determinar enfermedades propias, como por ejemplo linfomas; el 42.4% correspondió a órganos genitourinarios: pene, testículo, tejidos paratesticulares, vejiga, uraco, uréter y riñón; mientras que el 9.1% procedió de lesiones no ganglionares retroperitoneales, peritoneo, mesenterio, epiplón y nódulos en órganos huecos o sólidos (Tabla 3). En trabajos similares el EIO en

Tabla 2. Datos por diagnóstico clínico, cirugía programada, motivo del informe estudio intraoperatorio (EIO) y cirugía realizada

Diagnóstico clínico	N	Cirugía programada	Motivo de estudio intraoperatorio	Órgano o tejido estudiado	EIO	Cirugía realizada	Informe EH
Cáncer de pelvis renal	4	Nefroureterectomía radical	D/C metástasis y definir conducta	Peritoneo	Comprometido por carcinoma urotelial	Ídem + biopsia nódulo	Metástasis de carcinoma urotelial
Cáncer de pene	1	LICB+probable LPB	D/C metástasis y definir conducta	Ganglio linfático inguinal	Comprometido por carcinoma epidermoide	LICB + LPB	Metástasis de carcinoma epidermoide
	1	LICB+probable LPB	D/C metástasis y definir conducta	Ganglio linfático inguinal	No se observa neoplasia maligna (D1)	LICB	Metástasis de carcinoma epidermoide
	5	LICB+probable LPB	D/C metástasis y definir conducta	Ganglio linfático inguinal	No se observa neoplasia maligna	LICB	Libre de neoplasia
	6	Penectomía parcial	Evaluar borde de sección	Pene	Comprometido por carcinoma epidermoide	Ídem + ampliación de borde	Comprometido por carcinoma epidermoide
	5	Penectomía parcial	Evaluar borde de sección	Pene	Comprometido por carcinoma epidermoide	Penectomía total	Comprometido por carcinoma epidermoide
Cáncer de riñón	3	Penectomía parcial	Evaluar borde de sección	Pene	No se observa neoplasia maligna	Ídem	Libre de neoplasia
	1	Nefrectomía radical	D/C metástasis y definir conducta	Hígado	Comprometido por carcinoma de patrón células claras	Ídem + biopsia escisional hepática	Metástasis de carcinoma de células claras
	2	Nefrectomía radical	D/C metástasis y definir conducta	Ganglio linfático retroperitoneal	Comprometido por carcinoma de patrón células claras	Ídem + linfadenectomía RTP	Metástasis de carcinoma de células claras
	1	Nefrectomía parcial	Evaluar borde de sección	Riñón	Comprometido por carcinoma de células claras	Nefrectomía radical	Comprometido por carcinoma de células claras
Cáncer de testículo	2	Nefrectomía parcial	Evaluar borde de sección	Riñón	No se observa neoplasia maligna	Ídem	Libre de neoplasia
	1	Linfadenectomía RTP	Definir histología y conducta	Ganglio linfático retroperitoneal	No se observa neoplasia maligna (D2)	Biopsia escisional	Metástasis de TCG
Cáncer de uraco	2	CP+LPB extendida	D/C metástasis y definir conducta	Ganglio linfático pélvico	No se observa neoplasia maligna	CP + LPB estándar	Libre de neoplasia
	2	CP+LPB extendida	Evaluar borde de sección	Veja	Comprometido por adenocarcinoma	CR + LPB extendida	Comprometido por adenocarcinoma
Cáncer de vejiga	1	CR+LPB extendida	D/C metástasis y definir conducta	Omento	Comprometido por carcinoma urotelial	Ídem+omentectomía	Metástasis de carcinoma urotelial

(Continúa)

Tabla 2. Datos por diagnóstico clínico, cirugía programada, motivo del informe estudio intraoperatorio (EIO) y cirugía realizada (*continuación*)

Diagnóstico clínico	N	Cirugía programada	Motivo de estudio intraoperatorio	Órgano o tejido estudiado	EIO	Cirugía realizada	Informe EH
	2	CR+LPB extendida	D/C metástasis y definir conducta	Ganglio linfático pélvico	No se observa neoplasia maligna	CR+LPB estándar	Libre de neoplasia
	2	CR+LPB extendida	Evaluar borde de sección	Uréter	No se observa neoplasia maligna	Ídem	Libre de neoplasia
Cáncer de vejiga + QTN	1	CR+LPB extendida	D/C metástasis y definir conducta	Ganglio linfático retroperitoneal	No diagnóstico	Ídem + biopsia escisional RTP	Necrosis grasa
Metástasis de EAD	1	Biopsia escisional	Definir histología y conducta	Ganglio linfático inguinal	Comprometido por carcinoma poco diferenciado	Ídem	Linfoma no Hodgkin
	1	Biopsia escisional	Definir histología y conducta	Ganglio linfático retroperitoneal	Neoplasia maligna poco diferenciada (D3)	Ídem	Adenitis granulomatosa necrotizante (TBC)
	1	Biopsia escisional	Definir histología y conducta	Ganglio linfático retroperitoneal	Adenitis granulomatosa	Ídem	Adenitis granulomatosa necrotizante (TBC)
	6	Biopsia escisional	Definir histología y conducta	Ganglio linfático retroperitoneal	No se observa neoplasia maligna	Ídem	Libre de neoplasia
Tumor de uréter	1	Ureterectomía distal+CV	Definir histología y conducta	Uréter y cuña vesical	Inflamación crónica granulomatosa	Ídem + reimplante ureteral	Inflamación crónica granulomatosa (TBC)
Tumor paratesticular	1	Orquiectomía radical	Definir histología y conducta	Paratesticular (cordón)	Neoplasia maligna sarcomatoide	Ídem + hemiscrotoemía	Liposarcoma
	1	Orquiectomía radical	Definir histología y conducta	Paratesticular (epidídimo)	Inflamación crónica granulomatosa	Biopsia incisional	Epididimitis crónica granulomatosa (TBC)
Tumor RTP	7	Resección de tumor RTP	Definir histología y conducta	Ganglio linfático retroperitoneal	Neoplasia maligna de células redondas	Biopsia escisional	Linfoma no Hodgkin
Tumor testicular	1	Orquiectomía radical	Definir histología y conducta	Testículo	TCG	Ídem	TCG coriocarcinoma
	1	Orquiectomía radical	Definir histología y conducta	Testículo	Inflamación crónica granulomatosa	Orquiectomía simple	Orcoepididimitis crónica granulomatosa (TBC)
	2	Orquiectomía parcial	Evaluar borde de sección	Testículo	Comprometido por TCG	Orquiectomía radical	Comprometido por TCG seminoma
Tumor testicular burned out	1	Biopsia RTP	Definir histología y conducta	Ganglio linfático retroperitoneal	Comprometido por TCG	Ídem+orquiectomía radical	Metástasis de TCG

CP: cistectomía parcial; CR: cistectomía radical; CV: cuña vesical; EAD: etiología a determinar; D: discrepancia EIO-EH; D/C: descartar; EH: estudio histológico; EIO: informe estudio intraoperatorio; LICB: linfadenectomía inguino-crural bilateral; LPB: linfadenectomía pélvica bilateral; QTN: quimioterapia neoadyuvante; RTP: retroperitoneo; TCG: tumor de células germinales; TBC: tuberculosis.

Tabla 3. Distribución de casos según localización anatómica y resultados del estudio intraoperatorio (EIO) y el estudio histológico (EH)

Localización anatómica		
	n	%
Ganglios inguinales	8	12.1
Ganglios pélvicos	4	6.1
Ganglios retroperitoneales	20	30.3
Genitales externos	20	30.3
Sistema urinario	8	12.1
Otros	6	9.1
Total	66	100.0
EIO		
Maligno	37	56.1
Negativo para malignidad	28	42.4
Diferido	1	1.5
Total	66	100.0
EH		
Cáncer	38	57.6
Benigno	28	42.4
Total	66	100.0

Tabla 4. Correlación de los resultados de la prueba diagnóstica (EIO) y el estudio histológico (EH) definitivo

	EH (Prueba de referencia)		
	Cáncer	Benigno	Total
Prueba diagnóstica (EIO)			
Positivo (maligno)	36	1	37
Negativo para malignidad	2	26	28
Total	38	27	65

esta región anatómica se utiliza principalmente para valorar márgenes quirúrgicos de órganos como próstata, riñón y vejiga, entre otros, resultados similares a los obtenidos en el presente estudio^{7,10,11,21}.

Los tres casos de discrepancias diagnósticas del EIO se presentaron en adenopatías: la primera (D1), en un paciente con cáncer de pene, fue un falso negativo en la linfadenectomía inguinocrural bilateral para definir la necesidad de realizar linfadenectomía pélvica; la segunda (D2), otro falso negativo en un conglomerado

retroperitoneal de un paciente con sospecha de metástasis de tumor de células germinales, el EH e inmunohistoquímico concluyeron un seminoma; y, la tercera (D3) fue un falso positivo en una paciente con ganglios retroperitoneales cuyo diagnóstico histológico final fue adenitis granulomatosa específica. También es importante informar el caso de un paciente diagnosticado inicialmente como carcinoma poco diferenciado y que en el EH e inmunohistoquímico se calificó como linfoma. Solo un caso no pudo definirse en el EIO por la calidad de tejido (necrosis), encontrándose como diagnóstico histológico definitivo necrosis grasa (Tabla 2).

Cuando evaluamos los EIO de acuerdo con el procedimiento realizado, observamos que 21 (32%) estaban relacionados con cáncer de pene, patología frecuente en nuestro país, seguido de cáncer de vejiga y uraco (15%), lesiones compatibles con metástasis de etiología a determinar (14%), tumores testiculares y paratesticulares (12%), tumores retroperitoneales (11%) y en menor porcentaje cáncer de riñón, cáncer de pelvis renal y tumor de uréter. Al análisis de los 38 EH informados como cáncer: 13 (34%) son carcinoma epidermoide, 8 (21%) linfoma no Hodgkin, 5 (13%) carcinoma urotelial, 5 (13%) tumor de células germinales, 4 (11%) carcinoma de células claras, 2 (5%) adenocarcinoma y 1 (3%) liposarcoma.

Debemos resaltar que en nuestro medio las lesiones inflamatorias e infecciosas forman parte del diagnóstico diferencial oncológico, teniendo a la tuberculosis (TBC) como una patología simuladora o formadora de pseudotumores malignos. La utilidad del EIO, en ese contexto, también está demostrada, pudiendo diagnosticar procesos infecciosos caracterizados por la presencia de granulomas y elementos infamatorios de tipo crónico, incluidas células gigantes y necrosis caseosa, además de algunos microorganismos específicos como hongos y parásitos¹⁷. En nuestra serie hemos diagnosticado cinco casos de inflamación crónica granulomatosa necrotizante consistentes con TBC, dos en ganglios linfáticos y tres en epidídimo, testículo y uréter-vejiga respectivamente (Tabla 2). Estos resultados de patología infecciosa refuerzan el concepto de tener presente en el diagnóstico diferencial lesiones pseudumorales, sobre todo en países como el nuestro, donde la TBC sigue siendo un problema de salud pública.

Finalmente, es importante que el cirujano conozca las ventajas y limitaciones de la técnica para utilizarla correctamente, ya que la sola curiosidad del médico tratante o el interés del paciente por un diagnóstico rápido se consideran como contraindicaciones.

Conclusión

El EIO evaluado respecto al método de referencia en patología uro-oncológica muestra que es útil y altamente confiable para la toma de decisiones durante el acto quirúrgico.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado 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 la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Abad-Licham M, Olivera M, Requena V, Vilela C, Valencia H, Astigueta J. El estudio intraoperatorio: experiencia inicial en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas Norte. *Acta Cancerol.* 2011;39(1):21-5.
2. Pick L. A rapid method of preparing permanent sections for microscopical diagnosis. *Br Med J.* 1897;1(1881):140-1.
3. Dudgeon L, Patrick V. A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumours: with an account of 200 cases so examined. *Br J Surg.* 1927;15(58):250-61.
4. Agarwal A, Bhole N, Kambala R, Borle RM. Touch imprint cytology: can it serve as an alternative to frozen section in intraoperative assessment of cervical metastasis in oral squamous cell carcinoma? *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77(5):994-9.
5. Carlosama-Rosero Y, Reyes N, Rolon M, Rosero E. Biopsia por congelación: recomendaciones en la práctica clínica y dermatológica. *Rev Colomb Cancerol.* 2014;18(2):88-91.
6. Khalid S, Haque A. Touch impression cytology versus frozen section as intraoperative consultation diagnosis. *Int J Pathol.* 2004;2(2):63-70.
7. Algaba F, Arce Y, Santaularia JM, Villavicencio Mavrich H. La biopsia intraoperatoria en patología oncológica urológica. *Actas Urol Esp.* 2007;31(9):945-56.
8. Giessing M, Rudolph B, Loening SA. Stellenwert der intraoperativen schnellschnittdiagnostik in der urologie [Relevance of intraoperative frozen section diagnostics in urological surgery]. *Aktuelle Urol.* 2005;36(6):512-8. German.
9. Bertz S, Schmitz-Dräger BJ, Protzel C, Hartmann A. Intraoperative schnellschnittdiagnostik des urogenitaltrakts [Intraoperative frozen section diagnosis of the genitourinary tract]. *Pathologe.* 2012;33(5):441-9. German.
10. Shen SS, Truong LD, Ro JY, Ayala AG. Use of frozen section in genitourinary pathology. *Pathology.* 2012;44(5):427-33.
11. Miyamoto H. Clinical benefits of frozen section assessment during urological surgery: Does it contribute to improving surgical margin status and patient outcomes as previously thought? *Int J Urol.* 2017;24(1):25-31.
12. Ye H, Kong X, He TW, Jolis T, Choi K, Lepor H, et al. Intraoperative frozen section analysis of urethral margin biopsies during radical prostatectomy. *Urology.* 2011;78(2):399-404.
13. Sidana A, Donovan JF, Gaitonde K. Surgeons' preferences and practice patterns regarding intraoperative frozen section during partial nephrectomy. *Urol Oncol.* 2014;32(6):864-8.
14. Sood A, Klett DE, Abdollah F, Sammon JD, Pucheril D, Menon M, et al. Robot-assisted partial cystectomy with intraoperative frozen section examination: Evolution and evaluation of a novel technique. *Investig Clin Urol.* 2016;57(3):221-8.
15. Hakozaki K, Kikuchi E, Fukumoto K, Shirotake S, Miyazaki Y, Maeda T, et al. Significance of a frozen section analysis of the ureteral margin in bladder cancer patients treated with radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol.* 2017;34(12):187.
16. Kamel MH, Khalil MI, Eltahawy E, Davis R, Bissada NK. Organ-sparing procedures in GU cancer: part 2-organ-sparing procedures in testicular and penile tumors. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(10):1699-708.
17. Atkins KA, Powers CN. The cytopathology of infectious diseases. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(1):52-64.
18. Ministerio de Salud. Programa presupuestal 0024, Prevención y control del cáncer [Internet]. Perú: Ministerio de Salud [consulta: 19/06/21]. Disponible en: https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2019/pp/anexo/ANEXO2_6.pdf
19. Ministerio de Salud. Plan Esperanza [Internet]. Perú: Ministerio de Salud [consulta: 19/06/21]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/campa%C3%B1as/497-plan-esperanza>
20. Liu Y, Silverman JF, Sturgis CD, Brown HG, Dabbs DJ, Raab SS. Utility of intraoperative consultation touch preparations. *Diagn Cytopathol.* 2002;26(5):329-33.
21. Scucchi LF, Di Stefano D, Cosentino L, Vecchione A. Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2,250 consecutive cases. *Acta Cytologica.* 1997;41(5):1489-96.
22. Gómez-Macias GS, Barboza-Quintana O, Segura-Luna JJ, Miranda-Maldonado I, Barbosa-Quintana A, Ancer-Rodríguez J, et al. Impronta citológica: herramienta en el diagnóstico transoperatorio. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50(6):599-608.
23. Adhikari P, Upadhyaya P, Karki S, Agrawal CS, Chettri ST, Agrawal A. Accuracy of frozen section with histopathological report in an institute. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(210):572-7.

Profilaxis cutánea para el tratamiento adyuvante hipofraccionado en cáncer de mama. Estudio piloto

Bárbara I. Rojo-Rodríguez¹ , Alejandro Olmos-Guzmán² , Plácido D. Esqueda-Guerrero² , Miguel A. Souto-del Bosque³ , Rafael Luna-Montalbán⁴ , Yennira A. Carrasco-Ángeles² , Flavio M. Calva-Barrera² y Cindy S. Ortiz-Arce⁵ *

¹Departamento Clínico de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Gto.; ²Departamento Clínico de Radioterapia, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Gto.; ³Departamento Clínico de Radioterapia, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 25, Centro Médico Nacional Noreste, IMSS, Monterrey, N.L.; ⁴Departamento Clínico de Infectología, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Gto.; ⁵Unidad Médica de Alta Especialidad N° 25, División de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Noreste, IMSS, Monterrey, N.L. México

Resumen

Antecedentes: Los esquemas hipofraccionados de radioterapia en cáncer de mama ofrecen desenlaces y toxicidades similares a los convencionales. La piel es el primer sitio de toxicidad, pudiendo observarse radiodermatitis en la mayoría de los casos, sin embargo no existe una indicación clara de manejo profiláctico cutáneo. **Objetivo:** Determinar el beneficio de una intervención profiláctica cutánea en el tratamiento hipofraccionado con radioterapia en cáncer de mama. **Método:** Estudio piloto, experimental, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora y radioterapia hipofraccionada, dosis de 40 Gy en 15 fracciones; se asignaron aleatoriamente para profilaxis cutánea con ácido hialurónico o aloe vera; se utilizó un control histórico de pacientes que no recibieron profilaxis como grupo control. Se realizó análisis de χ^2 para la comparación entre los grupos. **Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes, 12 recibieron profilaxis con ácido hialurónico, 8 con aloe vera y 9 del grupo control. Se encontró una mejoría significativa en el grado de radiodermatitis observado durante y hasta ocho semanas posterior a la radioterapia. No se encontró diferencia en la presencia de radiodermatitis entre los dos tratamientos profilácticos utilizados. **Conclusión:** La profilaxis cutánea en el tratamiento con radioterapia para cáncer de mama es de beneficio respecto a la reducción de la gravedad de presentación de radiodermatitis, sin diferencia respecto a los productos profilácticos utilizados.

Palabras clave: Radiodermatitis. Neoplasias de la mama. Radioterapia. Hipofraccionamiento de la dosis de radiación. Prevención y control.

Cutaneous prophylaxis for adjuvant hypofractionated radiotherapy in breast cancer. Pilot study

Abstract

Background: Hypofractionated schedules of radiotherapy in breast cancer offered similar outcomes and toxicities than conventional treatment. Skin is the first damage site, with radiodermatitis in mainly cases, however, there is not a clear indication for cutaneous prophylaxis. **Objective:** To determine the benefit of a cutaneous prophylactic intervention for hypo-

*Correspondencia:

Cindy S. Ortiz-Arce
E-mail: sharon.ortiz.imss@gmail.com
2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Fecha de recepción: 20-09-2023
Fecha de aceptación: 19-02-2024
DOI: 10.24875/j.gamo.24000081

Disponible en internet: 25-04-2025
Gac Mex Oncol. 2024;23(3):158-164
www.gamo-smeo.com

fractionated breast cancer radiotherapy. Method: A prospective, experimental, double-blind, pilot, randomized, controlled study. We included patients with breast cancer diagnosis treated with conservative surgery and hypofractionated radiotherapy with a dose of 40 Gy in 15 sessions; they were randomly assigned to prophylaxis with hyaluronic acid or aloe vera; historic control group without prophylaxis were used. A χ^2 test was performed to compare results between groups. Results: Twenty-nine patients were included, 12 treated with hyaluronic acid, 8 with aloe vera and 9 without prophylactic management. There is a significant improvement in radiodermatitis grade during and until eight weeks after radiotherapy. Without a difference between prophylactic products. Conclusion: Cutaneous prophylactic in patients treated with hypofractionated radiotherapy for breast cancer improve the severity of radiodermatitis without difference in the prophylactic product.

Keywords: Radiodermatitis. Breast neoplasms. Radiotherapy. Radiation dose hypofractionation. Prevention and control.

Antecedentes

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer en México, representando el 28% de los casos de cáncer en la mujer, con más de 29,000 casos nuevos y de 7,000 muertes por cáncer de mama en nuestro país¹. En las pacientes que recibieron tratamiento con cirugía conservadora (CC), la radioterapia externa (EBRT) adyuvante ha demostrado un control local y sobrevida similares al uso de tratamientos quirúrgicos radicales.

La radioterapia (RT) de manera convencional se otorga en dosis de 50 Gy en 25 fracciones (Fx), sin embargo, recientemente se recomienda utilizar esquemas acortados (hipofraccionados) de entre 40 a 42.5 Gy en 15 a 16 Fx, en los que se incrementa la dosis diaria para lograr una dosis biológica equivalente, que han demostrado resultados similares respecto al control de la enfermedad, sobrevida, efectos cosméticos y eventos adversos².

La piel es el primer sitio de contacto de la radiación y el primer sitio de presentación de toxicidad asociada³, denominada radiodermatitis, la cual se ha documentado hasta en el 95% de los casos tratados con RT y entre el 74 y 100% de los casos de cáncer de mama tratados con RT⁴. La radiodermatitis se debe a la alteración de la función de la barrera de la epidermis, con pérdida de agua transepidérmica y necrosis parcial o total⁵, con reclutamiento local de leucocitos y producción de interleucina 1⁶. En los ensayos clínicos Start A y B utilizaron diferentes esquemas hipofraccionados de RT a la mama y demostraron que los cambios cutáneos asociados son similares a los observados con los esquemas convencionales de 50 Gy, con menos del 1% de casos graves de radiodermatitis por descamación húmeda extensa con el esquema de 40 Gy y con una tendencia a la mejoría en la apariencia de la piel con el esquema de 39 Gy^{7,8}.

El Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG) y de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) desarrollaron una clasificación para la gravedad de los efectos de la RT, el cual ha sido ampliamente utilizado y aceptado; estos se consideran agudos del día 1 al 90 posterior al inicio de la RT y a partir de esto, se consideran tardíos. Respecto a la toxicidad cutánea, pueden encontrarse cambios que van desde la presencia de eritema o xerosis hasta necrosis (Anexo 1)⁹.

Se han propuesto medidas de tratamiento para la radiodermatitis que incluyen el uso geles o cremas con aloe vera, trolamina, ácido hialurónico, apósitos de plata o sucralfato, así como incluir medidas higiénicas durante la RT, con diferentes grados de utilidad; sin embargo, no se tiene una clara indicación de manejo profiláctico para evitar o retrasar la aparición de toxicidad cutánea aguda^{10,11}.

El uso de mometasona tópica como profilaxis disminuye la toxicidad cutánea asociada a RT y previene el desarrollo de dermatitis grado 3¹²; por el contrario, el uso de agentes no esteroideos, como los parches con poliuretano, boro, han mostrado resultados concluyentes respecto a su beneficio¹³. El uso de productos que contienen ácido hialurónico pueden retrasar y minimizar la aparición de radiodermatitis en pacientes con tumores de cabeza y cuello y de mama¹⁴⁻¹⁶.

De manera prometedora, el uso profiláctico de vendajes con película de Mepitel® reduce la incidencia de radiodermatitis grado 2 y 3 en pacientes con cáncer de mama, con un leve riesgo de presentar prurito o erupción cutánea que requiera un retiro prematuro¹⁷; también el uso de geles de silicón formador de película como profilaxis para RT mostró una mejoría respecto a la presentación de eritema y pigmentación¹⁸.

A pesar de los efectos secundarios cutáneos de los esteroides tópicos esperados, el uso de corticosteroides tópicos como profilaxis de la radiodermatitis en cáncer de mama no se han asociado con efectos tardíos en la

Tabla 1. Características de las pacientes tratadas con RT hipofraccionada a la mama

Características	Control	Profilaxis	Aloe vera	Ácido hialurónico	Total
Total de pacientes (n)	9	20	8	12	29
Edad (rango)					
Mediana en años	56 (45-66)	56 (32-81)	52 (44-81)	57 (32-71)	56 (32-81)
Lateralidad					
Derecha	4	9	5	7	16
Izquierda	5	11	3	5	13
Etapa clínica					
<i>In situ</i> (0)	0	2	0	2	2
I	7	11	2	4	13
IIA	2	6	6	6	14
IIIA	0	1	0	0	0
Todo tipo de piel, fototipo Fitzpatrick					
I	0	4	3	4	7
II	3	5	2	5	10
III	4	7	2	2	8
IV	2	4	1	1	4
Subtipo molecular					
Luminal A	8	9	7	5	20
Luminal B	9	7	0	7	16
Her2 positivo	4	0	1	4	9
Triple negativo	5	2	0	5	10
Tiempo de la CC a la RT (días)	254 ± 89	127 ± 64	136 ± 71	121 ± 61	127 ± 64
Tiempo de protracción de la RT (días)	22 ± 6	23 ± 4	21 ± 3	24 ± 4	23 ± 4
Tratamiento sistémico					
HT	9	11	7	12	28
QT + HT	0	14	1	0	1

RT: radioterapia; HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia.

piel¹⁹. En un metaanálisis que incluyó más de 3,000 pacientes, no se logró demostrar un beneficio evidente del uso de tratamientos profilácticos tópicos en prevenir la presentación de radiodermatitis grado 2 o mayor, incluyendo mometasona, violeta de genciana, petrolato, beclometasona y ácido hialurónico, entre otros²⁰.

Debido a que los esquemas hipofraccionados ofrecen una dosis mayor diaria y a los resultados contradictorios respecto al uso de profilaxis tópica para la radiodermatitis, decidimos evaluar el beneficio de implementar una medida profiláctica cutánea disponible en el instituto y de un gel de bajo costo en pacientes con cáncer de mama en etapa clínica (EC) temprana tratadas con EBRT hipofraccionada adyuvante a la mama.

Método

Estudio piloto, tipo ensayo clínico, doble ciego, en el que se incluyeron pacientes de sexo femenino,

mayores de 18 años, con diagnóstico corroborado por histopatología de adenocarcinoma de mama en EC temprana (I a IIA), tratadas con CC, con indicación de RT adyuvante a la mama y sin indicación de tratamiento a las cadenas ganglionares; las pacientes recibieron terapia sistémica adyuvante con quimioterapia ± hormonoterapia de acuerdo con la evaluación por oncología médica (HT). Las pacientes fueron asignadas mediante el uso de tablas de aleatorización a uno de los grupos de profilaxis, con gel de ácido hialurónico o con aloe vera. Debido a los resultados obtenidos al comparar estos grupos, se decidió incluir como grupo control un grupo de pacientes histórico previamente tratadas con un esquema de RT similar, sin manejo profiláctico a la piel.

En todos los casos se realizó una tomografía de simulación simple en decúbito supino y se obtuvieron imágenes para reconstrucción tridimensional mediante cortes de 2.5 mm. Se realizó el contorneo de los volúmenes de tratamiento de acuerdo con lo planteado por Marks e

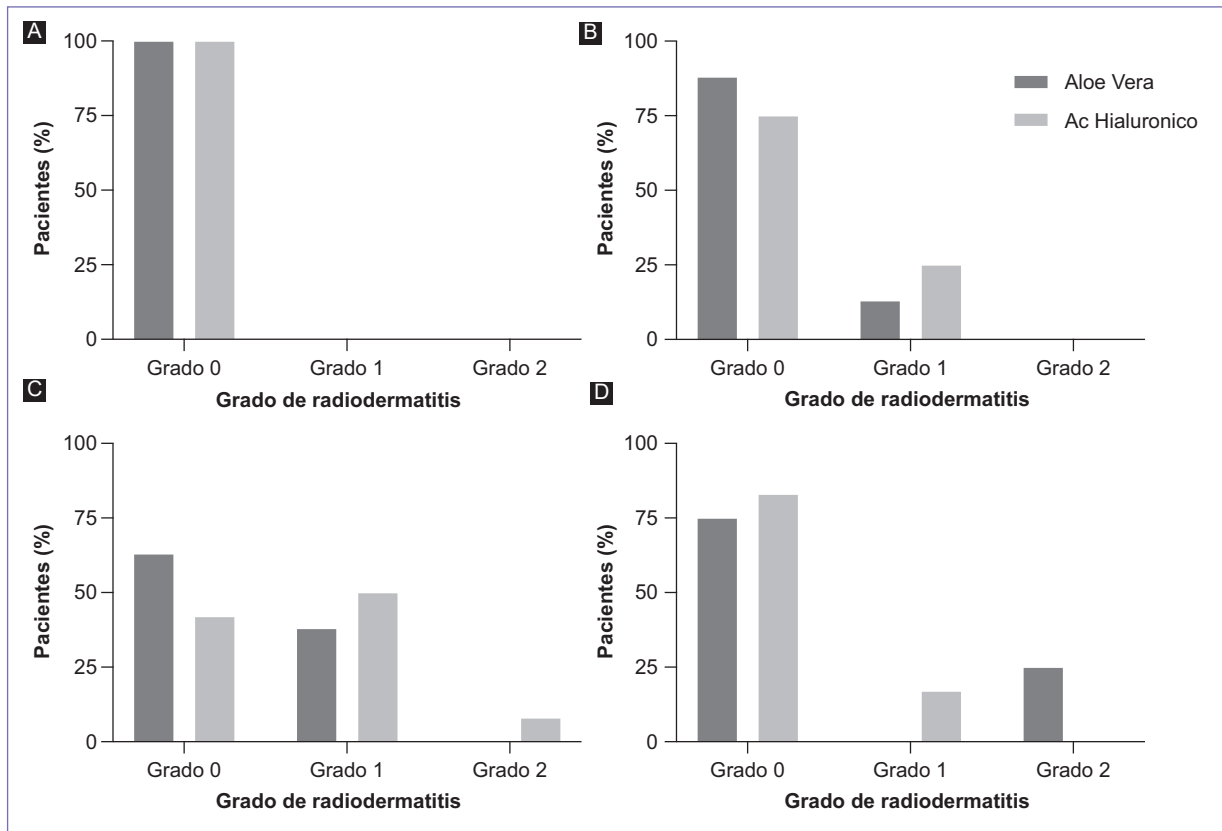


Figura 1. Comparación entre dos tipos de profilaxis cutánea para radiodermatitis en pacientes tratadas con esquema hipofraccionado de radioterapia en cáncer de mama. **A:** evaluación a mitad del tratamiento con RT. **B:** evaluación al final del tratamiento con RT. **C:** evaluación cuatro semanas posterior a finalizar la RT. **D:** evaluación ocho semanas posterior a finalizar la RT. RT: radioterapia.

Histrov, y las dosis de restricción fueron definidas en concordancia con el QUANTEC y las guías de RTOG para tratamiento hipofraccionado en cáncer de mama^{21,22}.

La planeación del tratamiento fue realizada con el sistema en planeación Eclipse™ o Mónaco®, técnica de RT de intensidad modulada estática, con una dosis de 40 Gy en 15 fracciones. Los tratamientos fueron administrados en acelerador lineal marca Varian modelo iX o marca Elekta modelo Infinity, sin control respiratorio.

A todas las pacientes se les indicó utilizar el gel tres veces al día en la mama tratada a partir del día de inicio de la RT sin suspender hasta indicación médica. Se documentó la toxicidad cutánea aguda mediante evaluación clínica a la mitad de la RT, al final del tratamiento y cada dos semanas posterior a esto hasta completar dos meses; los frascos de ambos productos fueron etiquetados para que las pacientes no tuvieran conocimiento del producto recibido y al médico evaluador no se le dio a conocer la asignación de la paciente al grupo de profilaxis.

Los cambios cutáneos fueron documentados mediante la toma de fotografía y registrados utilizando la escala de la RTOG/EORTC⁹ y la cosmesis mediante la Escala de Harvard²³.

Se realizó estadística descriptiva para las pacientes incluidas y para la comparación entre los grupos de tratamiento se realizó prueba de χ^2 , considerando una $p < 0.05$ como significativa. El análisis se realizó mediante el uso del programa estadístico Graph Pad Prism V9.0 y Microsoft Excel 365.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1901 con Núm. de registro R-2021-1001-083.

Resultados

Durante el periodo de junio del 2021 a octubre del 2022 se incluyó un total de 20 pacientes, de las cuales se asignaron aleatoriamente 12 pacientes al grupo con ácido hialurónico y 9 pacientes al grupo tratado con gel

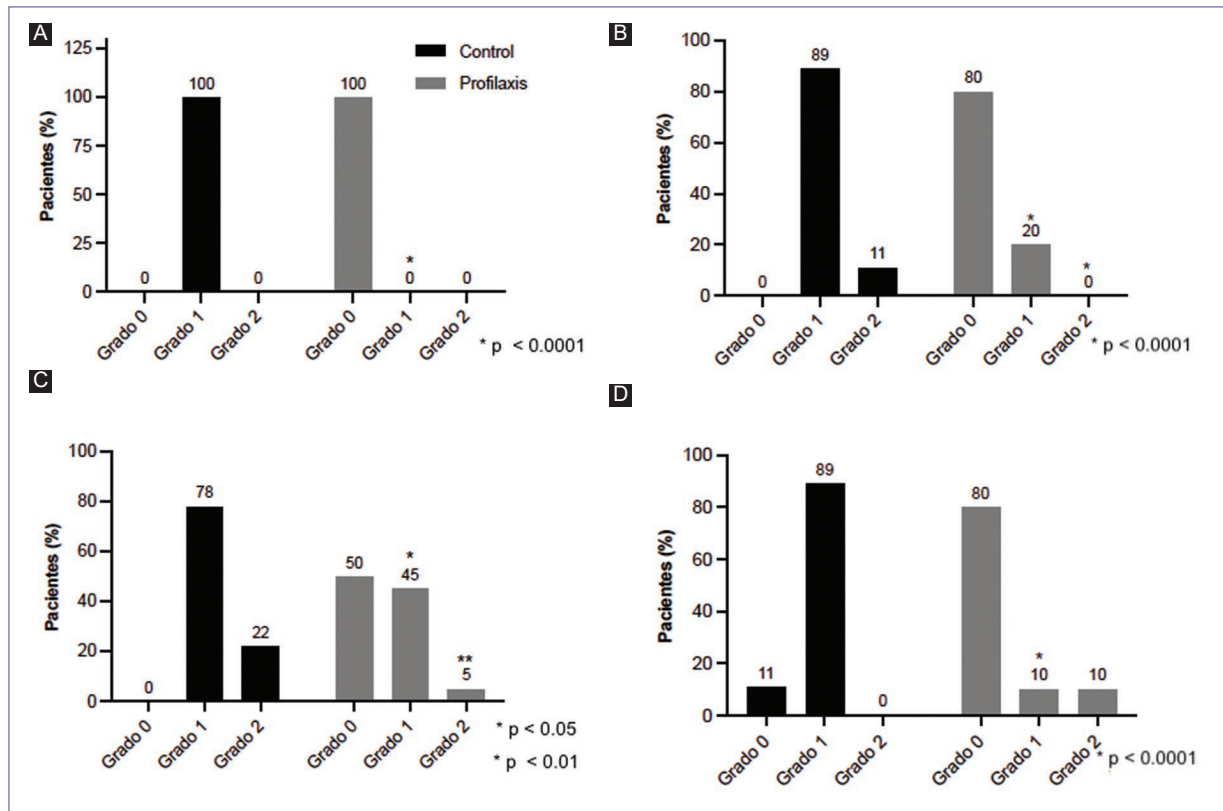


Figura 2. Efecto de la profilaxis tópica para radiodermatitis en pacientes tratadas con radioterapia hipofraccionada con o sin profilaxis cutánea. **A:** evaluación a mitad del tratamiento con RT. **B:** evaluación al final del tratamiento con RT. **C:** evaluación cuatro semanas posterior a finalizar la RT. **D:** evaluación ocho semanas posterior a finalizar la RT. RT: radioterapia.

de aloe vera; se excluyó una paciente del grupo tratado con ácido hialurónico por fallecimiento no relacionado con el cáncer de mama (cardiopatía coronaria) antes del inicio de la RT; el grupo control se formó con 9 pacientes que recibieron tratamiento previamente con un esquema similar de RT que no tuvieron manejo profiláctico cutáneo. Finalmente se analizaron 29 pacientes, las características generales se muestran en la [tabla 1](#).

Respecto a la toxicidad cutánea aguda, no se encontró diferencia significativa en las evaluaciones de la presencia de radiodermatitis entre los grupos que recibieron manejo profiláctico con aloe vera o ácido hialurónico, durante el tratamiento o en las evaluaciones posteriores, observando radiodermatitis grado 1 del 13 y del 25% en los grupos con aloe vera y ácido hialurónico respectivamente, sin documentar casos de radiodermatitis grado 2 en las pacientes con manejo profiláctico al final de la RT ([Fig. 1](#)).

Considerando estos resultados, se decidió evaluar como un solo grupo a las pacientes que recibieron profilaxis y compararlo con un grupo de pacientes

previamente tratadas con esquema hipofraccionado de RT, que no recibieron profilaxis tópica. Se encontró una diferencia significativa en favor del manejo profiláctico, con un 20 vs. 89% de radiodermatitis grado 1 y del 0 vs. 11% de radiodermatitis grado 2 para el grupo con profilaxis y el grupo control respectivamente durante la RT y en las evaluaciones al final del tratamiento y hasta ocho semanas posteriores ([Fig. 2](#)).

Durante las consultas de seguimiento, se encontró que los principales cambios cosméticos, Harvard 3, se presentaron asociados al tratamiento quirúrgico, incluyendo retracción de la cicatriz quirúrgica o asimetría entre las dos mamas; respecto a la RT, en la mayoría de las pacientes se documentó Harvard 0 o 1 ([Fig. 3](#)).

Discusión

En nuestro estudio se demostró que la implementación de un manejo profiláctico disminuyó la presentación de radiodermatitis en cualquier grado, además de una disminución en la gravedad de la radiodermatitis en



Figura 3. Radiodermatitis al final del tratamiento con RT hipofraccionada. **A:** profilaxis con ácido hialurónico. **B:** profilaxis con aloe vera. **C:** sin profilaxis.

ambos grupos. Los casos más graves en nuestro caso se presentaron alrededor de la cuarta semana posterior al término de la RT, a diferencia de lo reportado por Córdova et al., en el cual se documentaron casi un 40% de casos con radiodermatitis grado 1, alrededor del 25% grado 2 y alrededor de 10% de grado 3 durante la RT; observando los primeros casos de radiodermatitis a partir del final de la cuarta semana de iniciada la RT; cabe resaltar que no encontramos casos con radiodermatitis grado 3 o mayores en ninguno de los dos grupos²⁴.

De acuerdo con los hallazgos encontrados en nuestra población, se puede considerar que implementar alguna medida de prevención local, similar a las utilizadas en este estudio, que principalmente mantienen la humectación de la piel, impacta de manera positiva en la prevención de lesiones asociadas a la RT, manteniendo un adecuado cuidado de la superficie cutánea de la fricción y la abrasión superficiales^{25,26}.

De modo similar a lo reportado en este estudio respecto al beneficio de geles basados en aloe vera o en ácido hialurónico, existen reportes en los que se muestra beneficio del uso de geles tópicos con ácido hialurónico de una menor proporción de casos con radiodermatitis grado 2 en el grupo con profilaxis 28 vs. 56% en el grupo

control a la quinta semana de iniciada la RT, al igual que los geles con aloe vera utilizados como profiláctico para radiodermatitis en tumores de cabeza y cuello, con un 5.2% de casos moderados o graves vs. un 10% de casos en el grupo placebo^{27,28}. Por el contrario, Ahmadloo et al. reportaron no encontrar efecto benéfico en la prevalencia o la gravedad de la dermatitis por radiación con el uso de aloe vera como profiláctico en tumores de mama, con un 4 vs. 10% de casos grado 1 en la semana 2, 16 vs. 24% a la semana 3, 36 vs. 46% en la semana 4 y 62 vs. 72% en la semana 5^{29,30}.

Encontramos como limitantes el tamaño de la muestra utilizada, así como no haber incluido un control sin manejo profiláctico en el diseño inicial, sin embargo, con estos resultados, consideramos que pueden establecerse las bases para iniciar un ensayo clínico, para determinar si el efecto benéfico del uso de productos en contexto profiláctico se mantiene y se logra incrementar la significancia estadística.

Este es el primer reporte prospectivo en población mexicana en el cual se analiza el beneficio de implementar medidas profilácticas tópicas que puedan disminuir los efectos adversos cutáneos asociados a la RT en cáncer de mama, los cuales podrían extrapolarse a otro tipo de neoplasias tratadas con RT con alto impacto en la piel, como el caso de los tumores de cabeza y cuello o los sarcomas.

Conclusiones

El uso de un manejo profiláctico tópico, que mantenga el estado de la hidratación de la piel, es benéfico en las pacientes tratadas con RT hipofraccionada con cáncer de mama, para prevenir y disminuir la gravedad de presentación de la radiodermatitis, por lo cual se pueden implementar de manera sistemática adicional a las medidas estándar de cuidado local.

Agradecimientos

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, por las facilidades prestadas para la realización de este trabajo de investigación. A los físicos, dosimetristas y enfermeros por el apoyo para otorgar los tratamientos con la mayor calidad y calidez.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/j.gamo.24000081. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Bibliografía

- The Global Cancer Observatory [Internet]. Globocan 2020, Mexico [Citado 18 jul 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- Salmon A. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, décima revisión. [Internet]. Colima, 2023 [Citado 22 ago 2023]. Disponible en: http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF
- González S, Román A de la C, Martínez C, Batuti M, Fernández I. Solución CM-95 tratada magnéticamente como profilaxis y terapia de la radiodermatitis en pacientes con cáncer. *Medisan*. 2016;20(11):2354-61.
- Esco R, Valencia J, Polo S, López-Mata M. Toxicidad de piel, Prevención y tratamiento. *Oncología [Barc]*. 2005;28(2):19.
- Hernández I, Pulido A, Suárez R. Dermatitis inflamatorias asociadas a radioterapia. *Actas Dermosifiligr*. 2017;108(3):209-20.
- Janko M, Ontiveros F, Fitzgerald T, Deng A, DeCicco M, Rock KL. IL-1 generated subsequent to radiation-induced tissue injury contributes to the pathogenesis of radiodermatitis. *Radiat Res*. 2012;178:166-72.
- START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(4):331-41.
- START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1098-107.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(5):1341-6.
- Wong R, Bensadoun R, Boers-Doets C, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. *Support Care Cancer*. 2013;21(10):2933-48.
- Prevención y tratamiento de radiodermatitis aguda [Internet]. Gobierno de México [citado 23 ago 2023]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/693GRR.pdf>
- Ho AY, Olm-Shipman M, Zhang Z, Siu CT, Wilgucki M, Phung A, et al. A randomized trial of mometasone furoate 0.1% to reduce high-grade acute radiation dermatitis in breast cancer patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(2):325-33.
- Aysan E, Idiz UO, Elmas L, Saglam EK, Akgun Z, Yucel SB. Effects of boron-based gel on radiation-induced dermatitis in breast cancer: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Invest Surg*. 2017;30(3):187-92.
- Iacovelli NA, Naimo S, Bonfantini F, Cavallo A, Bossi P, Fallai C, et al. Preemptive treatment with Xonrid®, a medical device to reduce radiation induced dermatitis in head and neck cancer patients receiving curative treatment: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2017;25(6):1787-95.
- Primavera G, Carrera M, Berardesca E, Pinnaró P, Messina M, Arcangeli G. A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2006;25(3):165-71.
- Leonardi MC, Gariboldi S, Ivaldi GB, Ferrari A, Serafini F, Didier F, et al. A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. *Eur J Dermatol*. 2008;18(3):317-21.
- Behroozian T, Milton L, Karam I, Zhang L, Ding K, Lou J, et al. Mepitel film for the prevention of acute Radiation dermatitis in breast cancer: A randomized multicenter open-label phase III trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1250-64.
- Ahn S, Sung K, Kim HJ, Choi YE, Lee YK, Kim JS, et al. Reducing radiation dermatitis using a film-forming silicone gel during breast radiotherapy: A pilot randomized-controlled trial. *In Vivo*. 2020;34(1):413-22.
- Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Late cutaneous effects of a local potent steroid during adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2017;7:9-12.
- Zhang Y, Zhang S, Shao X. Topical agent therapy for prevention and treatment of radiodermatitis: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):1025-31.
- Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-9.
- Hristov B, Lin SH, Christodouleas JP, editores. Radiation oncology - A question based review. 2nd edition. Filadelfia, EE.UU.: Lippincott Williams and Wilkins; 2014.
- Cardoso MJ, Cardoso JS, Vrieling C, Macmillan D, Rainsbury D, Heil J, et al. Recommendations for the aesthetic evaluation of breast cancer conservative treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):629-37.
- Córdoba EE, Lacunza E, Güerci AM. Clinical factors affecting the determination of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer. *Radiat Oncol J*. 2021;39(4):315-23.
- De Langhe S, Mulliez T, Veldeman L, Remouchamps V, van Greveling A, Gil-soul M, et al. Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer*. 2014;14(1):711.
- Di Franco R, Sammarco E, Calvanese MG, De Natale F, Falivene S, Di Lecce A, et al. Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer: the use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):57.
- Schmeel LC, Koch D, Stumpf S, Leitzen C, Simon B, Schüller H, et al. Prophylactically applied Hydrofilm polyurethane film dressings reduce radiation dermatitis in adjuvant radiation therapy of breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2018;57(7):1-8.
- Ingarciola R, De Santis MC, Iacovelli NA, Facchinetti N, Cavallo A, Ivaldi E, et al. A monocentric, open-label randomized standard-of-care controlled study of XONRID®, a medical device for the prevention and treatment of radiation-induced dermatitis in breast and head and neck cancer patients. *Radiat Oncol*. 2020;15(1):193.
- Tungkasamit T, Chakrabandhu S, Samakgarn V, Kunawongkrit N, Jirawatwarakul N, Chumachote A, et al. Reduction in severity of radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients treated with topical aloe vera gel: A randomized multicenter double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2022;59(102164):102164.
- Ahmadloo N, Kadkhodaei B, Omidvari S, Mosalaei A, Ansari M, Nasrollahi H, et al. Lack of prophylactic effects of aloe vera gel on radiation induced dermatitis in breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(4):1139-43.

Relationship between distress and inflammatory biomarkers in patients with colorectal cancer

Jessica N. Acevedo-Ibarra¹, Dehisy M. Juárez-García^{2*}, Absalón Espinoza-Velazco³, José L. Vázquez-Reyes³, and Sergio Buenaventura-Cisneros³

¹Department of Health Sciences, Universidad del Valle de México Campus Cumbres; ²Faculty of Psychology, Universidad Autónoma de Nuevo León; ³Department of Oncology, High Specialty Medical Unit, Hospital de Especialidades #25, Centro Médico Nacional del Noreste, IMSS. Monterrey, N.L., Mexico

Abstract

Background: Some studies show that pro-inflammatory cytokines are involved in the pathophysiology of anxiety and depression in cancer patients. **Objective:** To evaluate the levels and relationship of psychological variables (distress and optimism) and physiological markers [pro-inflammatory cytokines interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, C-reactive protein (CRP), and cortisol] in patients with colorectal cancer. **Methods:** Seventeen patients with colorectal cancer participated. **Results:** 35-41% of the patients' present distress and 29.40% anxiety and depression. In the physiological markers, most of the patients present elevated levels of IL CRP, compared to IL-1, IL-6, IL-8, and cortisol. Only positive and significant relationships were found between IL-6 and distress measured by HADS ($r_s = 0.724$) and by the thermometer ($r_s = 0.625$), depression ($r_s = 0.877$), and physical problems ($r_s = 0.747$). **Conclusion:** It is suggested to continue with the research on the relationship between psychological variables and physiological markers to provide information that will allow comprehensive care for the cancer patient.

Keywords: Colorectal cancer. Distress. Anxiety. Depression. Proinflammatory cytokines.

Relación entre el malestar psicológico y los biomarcadores inflamatorios en pacientes con cáncer colorrectal

Resumen

Antecedentes: Algunos estudios muestran que las citocinas proinflamatorias están involucradas en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión en los pacientes con cáncer. **Objetivo:** Evaluar los niveles y la relación de variables psicológicas (malestar psicológico y optimismo) y marcadores fisiológicos [citocinas proinflamatorias, interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8, proteína C reactiva (PCR) y cortisol] en pacientes con enfermedad colorrectal. **Método:** Participaron 17 pacientes con cáncer colorrectal. **Resultados:** Entre el 35 y el 41% de los pacientes presentaron malestar psicológico y el 29.40% ansiedad y depresión. En los marcadores fisiológicos, la mayoría de los pacientes presenta niveles elevados de IL PCR, en comparación con IL-1, IL-6, IL-8 y cortisol. Solo se encontraron relaciones positivas y significativas entre IL-6 y el malestar psicológico medido por el HADS ($r_s = 0.724$) y por el termómetro ($r_s = 0.625$), depresión ($r_s = 0.877$) y problemas físicos ($r_s = 0.747$). **Conclusión:** Se sugiere continuar con la investigación sobre la relación entre variables psicológicas y marcadores fisiológicos para brindar información que permita una atención integral del paciente con cáncer.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Malestar psicológico. Ansiedad. Depresión. Citocinas proinflamatorias.

*Correspondence:

Dehisy M. Juárez-García
E-mail: dehisy.juarezgro@uanl.edu.mx
2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permyner. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 11-12-2023
Date of acceptance: 01-04-2024
DOI: 10.24875/j.gamo.24000107

Available online: 22-05-2024
Gac Mex Oncol. 2024;23(3):165-170
www.gamo-smeo.com

Introduction

Some studies show pro-inflammatory cytokines are involved in the physiopathology of anxiety and depression in cancer patients. Oliveira Miranda et al.¹ observed in colorectal cancer patients' diagnosis and treatment increased serum levels of interleukins (IL)-1, IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor alpha (TNF- α), but low concentrations of IL-10. Correlation analysis between hospital anxiety and depression scale (HADS) and cytokine levels shared a positive association of anxiety and depression with IL-1, IL-6, IL-8, and TNF- α and a negative correlation with IL-10. This correlation was studied on colorectal cancer patients at distinct stages of the treatment: the highest levels of pro-inflammatory cytokines and the lowest levels of IL-10 were found in the pre-chemotherapy group². Other pro-inflammatory markers, like C-reactive protein (CRP), are related to post-surgery depression symptoms in colorectal cancer patients³.

Also, stress and TNF- α were positively related to distress symptoms. The authors suggest to explore factors with a potential role in inflammatory biomarkers in cancer diagnosis⁴.

In terms of optimism, it is related to less severe anxiety symptoms in advanced gastrointestinal and colorectal cancer⁵. In breast cancer patients, it is seen that optimism moderates the relationship between stress and natural killer cells⁶. At the same time, it has been reported an inverse relationship between optimism and CRP, where optimism predicts a lower inflammation of a year after the evaluation⁷.

To this day, few studies in Mexico and Latin America have determined the association between psychological and biochemical factors in colorectal cancer. On a continental scale, studies by authors like Miranda et al.^{1,2} can be found, as well as a systematic revision in pancreas cancer where IL and other molecules might have been related to the physiopathogenesis of the affective symptoms⁸. Based on the previous information, the aim of this study was to evaluate the levels and relationship of psychological variables (distress and optimism) and physiological markers (pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, IL-8, CRP, and cortisol) in colorectal cancer patients.

Participants and procedure

A transversal, descriptive, and correlational design was used. A non-probability sample was used, and people with diagnosed colorectal cancer participated.

These people attended the hospital and complied with the following inclusion criteria: not oncological treatment received (surgery or chemotherapy/radiotherapy) in the moment of psychological and physiological evaluation, I-III stage disease, ages 25-80, and willingness to participate. Patients with any type of cancer previously diagnosed, metastatic cancer, autoimmune disease background, chronic inflammatory disease, active infectious disease, kidney disease, uncontrolled diabetes mellitus (glycated hemoglobin > 7%), liver failure, previous chemotherapy or radiotherapy, psychiatric disorder, or previous or current neurological disease were excluded from the study.

Measurements

DISTRESS

HADS the Spanish 14-item version for the population of oncological patients was used. It is composed of two subscales (depression and anxiety) of seven questions each. Each question has four possible answers that score from 0 to 3, to get a final score from 0 to 21. Cronbach's alpha with 14 questions was 0.85, whereas the subscale for anxiety and depression was 0.77, respectively⁹.

DISTRESS THERMOMETER

The translated version was used. It is also adapted to the Mexican population¹⁰. This thermometer is composed of two parts: the first is the following instruction: "please circle the number (0-10) that best describes how much distress you have been experiencing in the past week, including today." The second part requires point out the existence or inexistence of problems from a determined list. The distress thermometer counts with an area under the curve of 0.631, a sensitivity of 93%, and a specificity of 76.

OPTIMISM

The life orientation test was revised. This study used the Spanish version by Otero et al.¹¹, which consists of 10 items: six of them measure dispositional optimism, and four decrease the impact of the test's content. This scale has a reliability of $\alpha = 0.79$. Out of the six items for dispositional optimism measuring, three of them are redacted in a positive way (optimism) and three in a negative way (pessimism). A total score range goes from 5 to 30; the highest score indicates the greatest optimism.

CYTOKINES

ILs IL-1, IL-6, and IL-8 blood levels were measured through chemiluminescence from the collected samples and following the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method in the proper fasting period. The results were consigned by a written report in the hospital laboratory.

CRP AND CORTISOL

CRP blood levels were measured through turbidimetry from the collected samples during the proper fasting period. The results were consigned by a written report in the hospital laboratory.

Procedure

This study counts with the approval of the hospital's Research and Bioethics Committee (R-2019-1901-025). Data were collected from January 2019 to December 2021. Potential participants were identified by checking their daily files. 513 candidates were identified to participate, of which 496 were excluded for not meeting the criteria and 11 refused to participate. Then, patients who complied with the inclusion criteria were invited to the study. Finally, those who accepted signed the informed consent and answered the questionnaires after diagnosed and before oncological treatment (surgery, chemotherapy, or radiotherapy). To get the sample, specialist doctors, nurses, and social workers were consulted. They collaborated by referring patients who complied with the inclusion criteria of the study.

Statistical analysis

The collected data were captured in version 22 of the Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS). Descriptive statistics of frequency and percentage were used to categorical variables, and mean and standard deviation were used for continuous variables. For the distress variable, a cutoff point of ≥ 13 in the total HADS scale, ≥ 5 in the depression subscale (HADS-D) were used, as well as ≥ 7 in the anxiety subscale (HADS-A) was suggested by Singer et al.¹². For the distress thermometer, it was used the optimal cutoff point ≥ 4 , with a positive predictive value of 82% and a negative predictive value of 90%¹⁰.

According to the ELISA method, the reference values for a normal range in cytokines were IL-1 of < 36 pg/mL, IL-6 of 0.0-15.5 pg/mL, and IL-8 of 0.0-66.1 pg/mL. For CRP, the reference values for a normal range were 0.0-5.0 mg/L,

while the blood levels of cortisol were 8.70-22.40 ug/dL, according to the written report by the hospital laboratory.

Non-parametrical tests were used. For continuous variables, the Spearman correlation was carried out.

Results

The participants were 17 patients, most of whom were colon cancer patients in II and III clinical stages, with no complications in their surgery treatment. Their age range was 30-80 years old, most of them men, and they were married (Table 1).

Table 2 shows psychological variable levels: most participants did not show distress, anxiety, or depression according to the cutoff points. Nevertheless, 41.20% of patients showed moderate to severe distress in thermometer scale. It is possible to see high levels of CRP in most participants.

The correlation analysis showed a positive correlation and significant between IL-6 and distress, depression, thermometer-measured distress, and physical problems (Table 3).

Discussion

In this study, it was found that 35-41% of patient's present distress and 29.40% have anxiety and depression. Results are similar to those reported in other studies, which found that depression ranges between 1.6 and 57% and anxiety ranges between 1-47.2%^{13,14}. These results were obtained even under different conditions, like the end of treatment. No matter the percentage of patients with high distress levels, these must be detected and provided with psychological care¹³.

In terms of optimism, in this research, it is possible to see that the punctuation mean was 23.06, which is higher than other studies^{5,15}. The highest levels of optimism in the sample of these studies may be due to the fact that they have not started treatment.

In relation to physiological markers, most of patients present high levels of IL IL-8 and CRP, compared to IL-1, IL-6, and cortisol. High IL IL-8 levels are similar to those obtained in studies on colorectal cancer patients in different treatment conditions, like pre-surgery and post-surgery or after chemotherapy^{2,16,17}. This fact is important, as IL-8 is a cytokine involved in colon cancer progression, and its level increases hand in hand with the disease and an eventual metastasis¹⁷. In this study, most of the participants had a locally advanced disease, and more than half of them had complications due to the COVID treatment, which can be related to the obtained data.

Table 1. Medical and sociodemographic characteristics of the participants

Variables	F (%)
Diagnosis	
Colon cancer	10 (58.8)
Rectal cancer	7 (41.2)
Stage	
I	2 (22.2)
II	7 (41.2)
III	8 (47.0)
Treatment	
Surgery	12 (70.6)
Chemotherapy/radiotherapy	5 (29.4)
Treatment complications	
Yes	6 (35.3)
No	7 (41.2)
Others (COVID-19)	4 (23.5)
Sex	
Man	11 (64.7)
Woman	6 (35.3)
Civil status	
Married/common law	13 (76.5)
Widower	1 (5.9)
Divorced	3 (17.6)
	M (SD)
Age	62.47 (11.4)
Scholarship	8.41 (4.75)
Number of children	2.88 (1.47)

This is also the case of CRP and its high levels in this study (> 5.00 mg/mL). It has been discovered that the pre-surgery level of this protein is an independent prognostic factor. This means increasing values are associated with worse survival¹⁸. In the same way, Kim et al.¹⁹ found that high CRP levels have a major correlation with cancer recurrence. Besides, survival was noticeably lower on this group of patients, which suggests that pre-surgery CRP level has a prognostic importance in rectal cancer patients with previous chemoradiation.

On the other hand, values of IL-1 and IL-6 were in the proper range, in contrast to that reported by Oliveira Miranda et al.¹ in which patients with colorectal cancer had elevated serum levels of IL-1 b and IL-6, the same condition shared by patients prior to chemotherapy².

In the correlation analysis between psychological variables and physiological markers, results show that distress, depression, distress thermometer, and physical problems are all related to high cytokine IL-6 levels. This is similar to the results obtained by Miranda et al.^{1,2}, who also resorted to the HADS. This study also counted with

Table 2. Levels of psychological and physiological variables (n = 17)

Psychological variables	F (%)
Distress	6 (35.30)
Anxiety	5 (29.40)
Depression	5 (29.40)
Distress thermometer moderate to severe	7 (41.20)
	M (SD)
Optimism	23.06 (4.44)
IL-1 > 36 pg/mL	0 (0)
IL-6 > 15.5 pg/mL	5 (29.40)
IL-8 > 61.1 pg/mL	8 (47.10)
CPR > 5.00 mg/L	13 (76.50)
Cortisol > 22.40 ug/dL	2 (11.80)

F: frequency; M: mean; SD: standard deviation; IL-1: interleukin 1; IL-6: interleukin 6; IL-8: interleukin 8; PCR: C reactive protein.

the distress thermometer, which confirms the findings with a second instrument.

Other authors have confirmed a stronger relationship between IL-6 and depression compared to IL-6 and anxiety Jehn et al.²⁰ in their study IL-6 correlates significantly with depression symptoms, but anxiety was not associated with an increase in IL-6 in patients with metastatic breast cancer.

Parallely, the study of Breitbart et al.²¹ showed severity of depressive symptoms correlates with high IL-6, but anxiety did not associate neither with IL-6 beta nor IL-6 in patients with pancreas cancer. These results could suggest that the relationship between IL-6 and depression can be exclusive to depression symptoms. Nonetheless, it is recommended to continue with studies to confirm these findings.

IL-6 is also correlated with physical problems. These are sleeping difficulties, diarrhea, constipation, sexual problems, fatigue, feeding, and nausea, among others. Some studies show that the presence and severity of symptoms, such as pain, fatigue, depression, and sleep disorders were associated with higher scores on the Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale and higher levels of IL-6²². A possible explanation is that IL-6 encourages tumor growth and has an active role in cancer cachexia^{23,24}.

Conversely, IL-1, IL-8, CRP, and cortisol did not correlate majorly with distress, anxiety, depression, distress thermometer, practical problems, family problems,

Table 3. Correlation analysis between psychological variables and physiological markers (n = 17)

Psychological variables	Physiological markers				
	IL-1	IL-6	IL-8	C reactive protein	Cortisol
Distress	0.000	0.724**	0.084	0.242	0.235
Anxiety	-0.174	0.452	-0.198	0.218	0.316
Depression	-0.093	0.877**	0.564	0.304	0.184
Distress thermometer	-0.076	0.625*	0.018	0.248	0.087
Practical problems	-0.416	0.352	0.275	-0.215	-0.089
Family problems	-0.255	0.337	0.198	0.024	-0.351
Emotional problems	0.052	0.153	-0.291	-0.224	-0.078
Physical problems	0.089	0.747**	0.487	0.015	-0.220
Optimism	-0.471	-0.082	-0.182	0.429	0.386

**p ≤ 0.01, *p ≤ 0.05, r_s: spearman correlation; IL-1: interleukin 1; IL-6: interleukin 6; IL-8: interleukin 8.

emotional problems, physical problems, and optimism. Some correlations were likely not significant due to the small sample size of the study. Different works show discrepancies, as in some cases psychological variables do correlate with ILs, CRP, and cortisol^{1,2,25,26}, while others do not^{27,28}. That is the case of Vukojevic et al.²⁸ who point out that there was no correlation between morning serum cortisol level and optimism or pessimism in patients with recently diagnosed cancer. One reason for this might be that the study was done in patients with a recent diagnosis and no exposure to the treatment. In consequence, patients had not yet felt exhausted or frustrated by the disease. This stands out the importance of consequently studying the relationship between these variables, seeking to add evidence for the understanding of physiopathological mechanisms potentially influential in the proper clinical care of the oncological patient.

This study has limitations like sampling size and the lack of a control group of healthy population to compare both psychological and physiological results. Despite the last, this study provides important information about the relationship between psychological variables such as distress, depression, and physical problems (symptoms) with the inflammatory marker of IL-6 in patients with colorectal cancer.

Conclusion

Depression, distress, and physical problems have a positive and strong correlation with the cytokine IL6 in patients with colorectal cancer. It is suggested to

continue with the research on the relationship between psychological variables and physiological markers to provide psychosocial intervention, which, together with oncological treatment, can contribute comprehensive care of the cancer patient.

Acknowledgment

Special thanks to the patients with colorectal cancer who participated in the research. We would also like to extend our gratitude to the social service students of psychology and medical residents of the Oncology Service for their support in the project performed.

Funding

This research has not received any specific grants from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of people and animals. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible human experimentation committee and in accordance with the World Medical Association and the Declaration of Helsinki.

Data confidentiality. The authors declare that they have followed their workplace's protocols regarding the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained informed consent from the patients and/or subjects referred to in the article. This document is in the possession of the corresponding author.

Use of artificial intelligence to generate texts. The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence in the writing of this manuscript or for the creation of figures, graphs, tables, or their corresponding captions or legends.

References

- Oliveira Miranda D, Soares de Lima TA, Ribeiro Azevedo L, Feres O, Ribeiro da Rocha JJ, Pereira-da-Silva G. Proinflammatory cytokines correlate with depression and anxiety in colorectal cancer patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:739650.
- Miranda DO, Anatriello E, Azevedo LR, Cordeiro JF, Peria FM, Flória-Santos M, et al. Elevated serum levels of proinflammatory cytokines potentially correlate with depression and anxiety in colorectal cancer patients in different stages of the antitumor therapy. *Cytokine.* 2018; 104:72-7.
- Archer JA, Hutchison IL, Dorudi S, Stansfeld SA, Korszun A. Interrelationship of depression, stress and inflammation in cancer patients: a preliminary study. *J Affect Disord.* 2012;143:39-46.
- Kwekkeboom KL, Tostrud L, Costanzo E, Coe CL, Serlin RC, Ward SE, et al. The role of inflammation in the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55:1286-95.
- Fischer IC, Cripe LD, Rand KL. Predicting symptoms of anxiety and depression in patients living with advanced cancer: the differential roles of hope and optimism. *Support Care Cancer.* 2018;26:3471-7.
- Von Ah D, Kang DH, Carpenter JS. Stress, optimism, and social support: impact on immune responses in breast cancer. *Res Nurs Health.* 2007;30:72-83.
- Bosch JA, Herr RM, Schmidt B, Marz W, Loerbroks A, Pieper L, et al. Dispositional optimism predicts inflammation in cross-sectional and longitudinal analyses. *Brain Behav Immun.* 2019;76:e23.
- Tuta-Quintero EA, Coronado-Sarmiento JF, Pimentel J. Síntomas afectivos prodrómicos y cáncer de páncreas: una revisión exploratoria. *Gac Mex Oncol.* 2022;21:37-44.
- Rico JL, Restrepo M, Molina M. Adaptación y validación de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD) en una muestra de pacientes con cáncer del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Av Med.* 2005;3:73-86.
- Almanza-Muñoz JJ, Juárez IR, Pérez S. Traducción, adaptación y validación del termómetro de distrés en una muestra de pacientes mexicanos con cáncer. *Rev Sanid Milit.* 2008;62:209-17.
- Otero JM, Luengo A, Romero E, Gómez JA, Castro C. *Psicología de Personalidad: Manual de Prácticas.* Barcelona: Ariel Practicum; 1998.
- Singer S, Kuhnt S, Götze H, Hauss J, Hinz A, Liebmann A, et al. Hospital anxiety and depression scale cutoff scores for cancer patients in acute care. *Br J Cancer.* 2009;100:908-12.
- Benedict C, DuHamel K, Nelson CJ. Reduction in social activities mediates the relationship between diarrhea and distress in rectal/anal cancer survivors. *Psychooncology.* 2018;27:691-4.
- Shaheen Al Ahwal M, Al Zaben FA, Khalifa DA, Sehlo MG, Ahmad RG, Koeing HG. Depression in patients with colorectal cancer in Saudi Arabia. *Psychooncology.* 2015;24:1043-15.
- Wilson C, Giles K, Nettelbeck T, Hutchinson A. Locus of control, optimism, and recollections of depression and self-reported cognitive functioning following treatment for colorectal cancer. *Psychooncology.* 2018;27:676-82.
- Shantha Kumara HM, Sutton E, Bellini GA, Yan X, Cekic V, Gandhi ND, et al. Plasma interleukin-8 levels are persistently elevated for 1 month after minimally invasive colorectal resection for colorectal cancer. *Mol Clin Oncol.* 2018;8:471-6.
- Nastase A, Paslaru L, Herlea V, Jonescu M, Tomescu D, Bacalbasa N, et al. Expression of interleukine-8 as an independent prognostic factor for sporadic colon cancer dissemination. *J Med Life.* 2014;7:215-9.
- Shiu YC, Lin JK, Huang CJ, Jiang JK, Wang LW, Huang HC, et al. Is C-reactive protein a prognostic factor of colorectal cancer? *Dis Colon Rectum.* 2008;51:443-9.
- Kim WR, Han YD, Min BS. C-reactive protein level predicts survival outcomes in rectal cancer patients undergoing total mesorectal excision after preoperative chemoradiation therapy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25: 3898-905.
- Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A, et al. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136:789-94.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Tobias K, Pessin H, Ku GY, Yuan J, et al. Depression, cytokines, and pancreatic cancer. *Psychooncology.* 2014;23:339-45.
- Ji YB, Bo CL, Xue XJ, Weng EM, Gao GC, Dai BB, et al. Association of inflammatory cytokines with the symptom cluster of pain, fatigue, depression, and sleep disturbance in Chinese patients with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54:843-52.
- Knüpfer H, Preiss R. Serum interleukin-6 levels in colorectal cancer patients--a summary of published results. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:135-40.
- Lacina L, Brábek J, Král V, Kodet O, Smetana K Jr. Interleukin-6: a molecule with complex biological impact in cancer. *Histol Histopathol.* 2018;34:125-36.
- Eddington HS, McLeod M, Trickey AW, Barreto N, Maturen K, Morris AM. Patient-reported distress and age-related stress biomarkers among colorectal cancer patients. *Cancer Med.* 2021;10:3604-12.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med.* 2009;71: 171-86.
- Chou HL, Chao TY, Chen TC, Chu CM, Hsieh CH, Yao CT, et al. The Relationship between inflammatory biomarkers and symptom distress in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Nurs.* 2017;40: E1-8.
- Vukojevic M, Dodaj A, Galic K, Marijanovic I. The influence of serum cortisol level onto perceptive experience of optimism in patients with newly diagnosed cancer. *Med Arch.* 2015;69:371-5.

Diagnosis and treatment of prostate cancer in Central America and the Caribbean

Alejandro Manduley^{1*}, David Crespo², Carlos Fajardo³, Edgar Figueroa⁴, Carlos Figueroa⁵, Pablo Mateo⁶, Alexis Ramírez-Mármol⁷, Pier Ramos⁸, Allan Ramos-Esquivel⁹, Carlos Salinas^{10†}, Miguel Sánchez-Caba¹¹, and Roberto Valverde¹²

¹School of Medicine, Department of Urology, Universidad de Panamá, Panama, Panama; ²Health Sciences Faculty, Department of Urology, Universidad Latina de Panamá, Panama, Panama; ³Department of Urology, Honduran Institute of Social Security HIS, Tegucigalpa Honduras; ⁴Department of Urology, Universidad de Panamá, Panama, Panama; ⁵Department of Urology, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Guatemala, Guatemala; ⁶Dominican Foundation of Urology (Fundouro), Santo Domingo, Dominican Republic; ⁷Dominican Society of Oncology, Santo Domingo, Dominican Republic; ⁸Department of Oncology, Integra Cancer Institute, Guatemala, Guatemala; ⁹Department of Pharmacology, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; ¹⁰Department of Hemato-Oncology, Hospital del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador; ¹¹Dominican Society of Urology, Santo Domingo, Dominican Republic; ¹²Department of Urology, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Abstract

Prostate cancer (PC) is the most common cancer among men. Differences in mortality among countries reveal discrepancies in prevention, early detection, treatment access, diagnostic tests, and disease management. Due to the lack of evidence of an optimal treatment sequence, specialists in Urology and Oncology from six different countries in Central America and the Caribbean (CAC) developed homogenous guidelines to standardize and optimize PC care in the region. These recommendations are based on the experience of the experts to homogenize current knowledge, focusing on patients' needs, and adapting the guidelines to the context of CAC countries.

Keywords: Prostate-specific antigen. Prostatic hyperplasia. Prostate cancer. Prostatic neoplasms. Prostatic neoplasms. Castration-resistant.

Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata para Centroamérica y el Caribe

Resumen

El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia maligna más frecuente entre los hombres. Las diferencias en la tasa de mortalidad entre los países revelan discrepancias en la prevención, la detección precoz, el acceso al tratamiento, las pruebas diagnósticas y el manejo de la enfermedad. Dada la falta de evidencia de una secuencia óptima de tratamiento, especialistas en urología y oncología de seis diferentes países de Centroamérica y el Caribe (CAyC) desarrollaron guías homogéneas para estandarizar y optimizar la atención del CP en la región, basadas en su experiencia y los conocimientos actuales, centradas en las necesidades de los pacientes y adaptadas al contexto de CAyC.

Palabras clave: Antígeno específico de la próstata. Hiperplasia prostática. Cáncer de próstata. Neoplasias prostáticas. Neoplasias prostáticas. Resistente a la castración.

*Correspondence:

Alejandro Manduley

E-mail: alejandro_manduley@hotmail.com

2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permyner. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 13-11-2023

Date of acceptance: 21-04-2024

DOI: 10.24875/j.gamo.24000098

Available online: 22-05-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(3):171-180

www.gamo-smeo.com

Introduction

Prostate cancer (PC) is the most common cancer among men in the Americas and one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide¹. PC is most prevalent in males aged 50 or older. It has become the fourth leading type of cancer worldwide, contributing about 7.1% of the total cancer incidence burden (1.3 million cases). Its incidence and mortality have increased in the past few decades due to lifestyle changes and environmental risk factors in Central America and the Caribbean (CAC)^{2,3}.

Based on estimates from GLOBOCAN, the profile of cancer is changing in the CAC region, with high age-standardized incidence and mortality rates for PC. The differences in mortality among countries reveal discrepancies in prevention, early detection, access to treatment, and disease management⁴. Therefore, homogenous guidelines are needed to standardize care.

This document of consensus provides recommendations for the professionals involved in the development of health-care policies, protocols, programs, and strategies related to the diagnosis and treatment of PC in the region. In addition, the consensus has two objectives: (a) to enhance the understanding of PC diagnosis and treatment and (b) to reach an agreement on and standardize PC diagnosis and treatment in CAC countries.

Materials and methods

A group of 12 specialists in urology and oncology with experience in PC from six different CAC countries (Costa Rica, the Dominican Republic, El Salvador, Honduras, Guatemala, and Panama) was gathered to reach a consensus. Experts were selected based on their expertise on the topic and knowledge of the local challenges and conditions for diagnosing and treating PC. Specialists were divided into three groups, and each group was assigned one of the following topics: (1) localized PC/biochemical recurrence (LPC/BCR); (2) non-metastatic castration-resistant PC/metastatic castration-sensitive PC (nmCRPC/mCSPC); and (3) metastatic castration-resistant PC (mCRPC).

The first meeting occurred in July 2020. A literature review about PC diagnosis and treatment was conducted by each group during the meeting, comparing the scientific evidence with the experts' experience. Literature in English and Spanish was retrieved from Pubmed and Scielo biomedical databases, including randomized controlled trial and their open extensions,

systematic and narrative reviews, and meta-analyses. To that end, the Nominal Group Technique was used by forming small discussion groups to reach a consensus among their members^{5,6}.

During the second meeting in August 2020, each group discussed and developed treatment flowcharts based on clinical evidence and the experience of participants until a consensus was reached and the information included was validated.

Then, each group had three separate meetings in September 2020 to work on the conceptual aspects of the flowcharts. In October 2020, a general meeting was held with the entire panel of experts, in which through presentations, debates, and workshops, a moderator facilitated the discussion among the participants to reach general agreements on what had been discussed in each group.

After this meeting, all the information was gathered in the first draft, which was discussed in another general session. An update meeting was performed in March 2023, to include the most recent evidence to this final document.

Screening and early detection

According to European ("PC: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up") and regional guidelines ("PC in Brazil and Latin America: epidemiology and screening," "Clinical practice guideline for screening, diagnosis, and initial treatment of localized and locally advanced PC in the Peruvian Social Security") individuals with no family history of PC should be screened using prostate-specific antigen (PSA) testing and digital rectal examination (DRE) beginning at 50 years of age, whereas individuals with a family history of PC should begin at 45 years of age. In patients with a family history of early onset of PC in a first-degree relative, the recommendation is to begin 5 years earlier than the age at which the relative was diagnosed. However, considering the increasing incidence of PC in the region, the experts suggest beginning at 45 and 40 years of age, respectively. The screening may be adapted to the quality of life and life expectancy of each patient. It is recommended to perform the screening up to the age of 75 or if the patient has a life expectancy of more than 10 years. Patients over the age of 75 who have never been screened for PC should be controlled and managed based on the results⁷⁻⁹. The benefits and potential risks of PC screening should be discussed with each patient, to avoid unnecessary

biopsies, overdiagnosis, and overtreatment⁷. Of note, the male CAC population is still relatively unaware of PC and DRE is influenced by cultural factors.

According to the experts, the screening methods used in the region are DRE and PSA, being more effective when combined. The PSA threshold for biopsy is 4.0 ng/mL. PSA levels ≥ 2.5 ng/mL in individuals aged 40 or younger should be considered a warning sign that requires further investigation and follow-up. In such cases, the health-care professional should consider the patient's medical history, free PSA level (a 20% cutoff is the average in the region), and PSA velocity (0.75 ng/mL/year in patients with no risk factors or 0.4 ng/mL/year in patients with risk factors). Young men with a PSA level > 4 ng/mL should be treated with alpha-blockers, antibiotics, and anti-inflammatory agents, followed by PSA retesting 2-3 weeks later, before considering biopsy⁸.

Management of LPC

The diagnosis of LPC is established by histopathological evaluation of an ultrasound-guided biopsy. Ultrasound-guided transrectal and transperineal biopsy are the recommended methods, transrectal biopsy under general anesthesia being the most common. A transperineal biopsy may be a safer alternative for patients who had previous bacteremia-related complications following a biopsy and rejected the procedure. At least 12 samples should be taken (6 from each side). Depending on the prostate size or the presence of hypoechoic nodules, taking additional samples from suspicious areas may be considered. Re-biopsy is suggested if PSA levels are still high^{2,3}.

The experts recommend a cognitive biopsy as an option that may improve accuracy. This technique consists of guiding the biopsy by reviewing multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) to examine suspicious lesions in non-peripheral zones^{2,3}. However, according to the experts, this technique is not usually used in CAC countries due to limited access to mpMRI and logistical reasons. In patients with a family history of cancer, the experts recommend performing an evaluation for germline mutations. To estimate the prognosis and guide treatment decisions, LPC is categorized as low risk, intermediate risk, and high risk (Table 1).

The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) scale is recommended to decide on the diagnostic approach in patients with poor general health status and in the elderly, where a biopsy might not be necessary. Management of LPC is summarized in figure 1.

Table 1. Risk categorization of localized PC

	Low risk	Intermediate risk	High risk
Gleason score	6	7	8-10
PSA	< 8 ng/mL	10-20 ng/mL	> 20 ng/mL
TNM	T1-T2a	\geq T2b	\geq T2c

TNM: tumor, node, metastasis.

Source: Table developed by authors based on available evidence^{2,3}.

Treatment of low-risk LPC

According to García-Perdomo et al., active surveillance is recommended for patients with low-risk diseases and for those who cannot or do not want to undergo radical treatment³. Active surveillance consists of careful PC monitoring, including visits to measure PSA every 6 months and DRE once a year. It also includes prostate biopsies and/or imaging tests every 1-3 years depending on PSA velocity. When a clinical and biochemical diagnosis of PC is obtained, a shared decision with the patient to initiate an androgen deprivation therapy (ADT) is recommended, even in subjects without a confirming biopsy³.

Radical prostatectomy (RP) and radiotherapy (RT) are available options for men with low-risk disease who are unfit for active surveillance. In patients unwilling to have a surgical procedure, conformal RT using a linear accelerator or brachytherapy with curative intention may be indicated⁷. These strategies are also recommended for patients with a history of transurethral resection of the prostate or prostate adenectomy or in older patients with good PS and life expectancy^{1,2}. According to the evidence and the experts' best knowledge, the lack of economic resources in the region usually prevents patients from having access to this type of treatment⁷.

Observation until symptomatic progression is an alternative for patients who are not suitable or willing to receive curative treatment or have a life expectancy of fewer than 10 years^{1,2}.

Treatment of intermediate-risk LPC

ESMO Clinical Practice Guidelines for PC recommend RP or RT for the treatment of patients with intermediate-risk LPC. RP with lymphadenectomy is the main recommendation¹⁰. RT with neoadjuvant ADT is recommended for 6 months (2 months before, 2 months

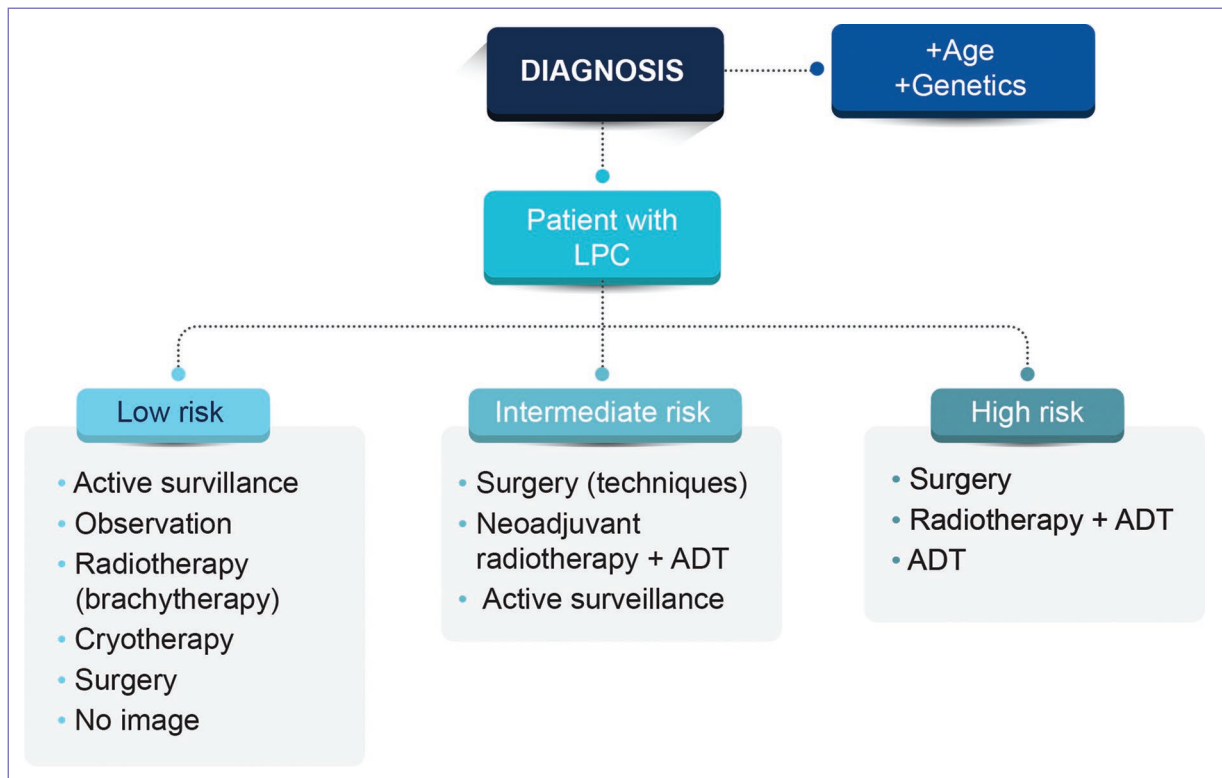


Figure 1. Algorithm for LPC management (source: figure developed by authors). ADT: androgen deprivation therapy.

during, and 2 months after the procedure). PSA levels should be monitored following RP. Salvage RT is recommended for patients with PSA failure with RP, beginning with a PSA level of 0.5 ng/mL. Men under salvage RT can receive ADT for 6 months or bicalutamide (150 mg daily) for 2 years. Active surveillance is an option for patients who refuse treatment at diagnosis⁷.

Treatment of high-risk LPC

According to Sierra et al., the treatment of high-risk LPC includes RT and surgery. RT plus ADT is the first alternative, with outcomes and test results comparable to surgery. ADT is administered for 2-6 months before RT and then for 2-3 years. Access to follow-up and advanced therapies should be available for patients treated with ADT. Performance of bone density testing is recommended before treatment and after 1-year follow-up¹¹.

The surgical option consists of RP with lymphadenectomy. Orchiectomy may be an option for patients who refuse RP, do not have other resources, have limited access, or refuse follow-up. It is recommended to

monitor PSA as follows: year 1, every 3 months; year 2, every 4 months; year 3, every 6 months up to year 5; from year 5 onwards, annual control until year 7-10¹¹.

The 2023 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline establishes that patients with BCR are classified into three groups: persistent disease (PSA levels fail to achieve undetectable levels after RP), PSA recurrence (undetectable PSA levels are achieved, but subsequent PSA levels are detectable and increased on two or more determinations), and persistent but low PSA (attributed to slow PSA metabolism or residual benign tissue). This last group does not require further evaluation until PSA increases. Patients from the first two groups should be evaluated for distant metastases¹².

Patients with PSA recurrence after RP and no distant metastases may either be observed or undergo primary salvage external beam radiation therapy (EBRT) with or without ADT. ADT alone is used as a salvage treatment in patients with proven or high suspicion for distant metastases. RT directed to metastases may be administered if they are located in weight-bearing bones or if the patient is symptomatic. Observation is acceptable for selected patients and ADT may be

delayed until symptoms develop, or PSA levels suggest that symptoms are imminent¹¹. According to the recent update of ESMO guidelines, in the subset of patients with very high-risk M0 PC (defined by N1 disease or ≥ 2 risk factors among T3-T4, PSA > 40 ng/mL and/or Gleason score 8-10), treatment with abiraterone + prednisone for 2 years increases metastases-free survival and overall survival¹³.

BCR (three successive PSA rises above 0.2 ng/mL) may occur up to 1 or 2 years after curative treatment. If treatment involves RT, BCR is defined as a PSA rise by 2 ng/mL above the nadir up to 1 year after RT. In these patients, ruling out metastatic disease is recommended¹¹.

If PSA doubling time (PSADT) is shorter than 10 months, the treatment consists of androgen blockade and local RT. If PSADT is longer, local RT is recommended. ADT is recommended after 1 or 2 years. Docetaxel or novel hormonal therapies (NHT), such as apalutamide, are used in patients at high risk for metastases (PSADT ≤ 10 months)¹⁴. Longer follow-up of these trials is needed to determine the impact of these therapies on overall survival due to the lack of consistency among published trials.

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) is a promising imaging technique, especially in high-risk patients. Nevertheless, its novelty, the need for a learning curve, and its low availability are still barriers to PSMA-PET implementation in CAC.

Management of mCSPC

According to the experts, the management of mCSPC is a public health concern in CAC countries, due to its high mortality and morbidity rates among men. The average survival for a patient with a high burden is still 3.5 years, even if they have access to the best care¹⁵. Therefore, access to NHT and docetaxel becomes relevant. Management is summarized in [figure 2](#).

According to the American Urological Association (AUA)/Society of Urologic Oncology (SUO) Guidelines (2023)¹⁴, in patients with mCSPC, conventional imaging should be used to assess the extent of the disease. The CHAARTED trial established high- and low-volume disease criteria, defining high-volume as the presence of visceral metastases and/or four or more bone lesions with at least one beyond the vertebral bodies and pelvis. Low volume refers to the rest of the participants. In the LATITUDE trial, high-risk disease was defined as at least two of the following criteria: (a) three or more

lesions on bone scan, (b) Gleason score ≥ 8 , and (c) any visceral metastases. The approach varies depending on the type of treatment: for chemotherapy, definitions by volume are more appropriate; on the contrary, for hormonal agents (abiraterone), definitions by risk level are used^{12,14,16}.

The experts agree that the most common imaging approach used in the region to evaluate metastatic PC is the metastatic bone series. Computed tomography (CT) scan and bone scan can detect high-volume mCSPC. The AUA ASTRO SUO guidelines advise that if these tests are negative in patients with high suspicion of metastasis, a PET/CT scan, and a bone scan may be indicated to detect low-volume mCSPC¹⁴.

The histologic diagnosis of PC is based on biopsies. In patients with symptomatic mCSPC, treatment should not be delayed, and biopsy can be slightly postponed. In addition, all patients should be offered genetic counseling and germline testing, which are crucial for the diagnosis and staging of PC¹⁴. According to the experts, this type of testing is not available in all CAC countries but should be encouraged.

Treatment of patients with high-volume mCSPC

Based both on the NCCN and AUA/ASTRO/SUO guidelines, and on ARASENS and PEACE-1 clinical trials, experts agree that permanent pharmacological or surgical ADT is recommended. Symptomatic patients with high-volume mCSPC may be initially treated with docetaxel and ADT, abiraterone and darolutamide (triplet therapy is a suitable option), or as an alternative, apalutamide, or enzalutamide. Those patients not candidates for docetaxel and with a low burden of metastatic disease and poor functional status should receive abiraterone, apalutamide, or enzalutamide. Levels of serum testosterone should be monitored to confirm castration (lower than 50 ng/dL). During treatment with apalutamide and enzalutamide, a monthly follow-up visit can be scheduled during the first 3 months. After that, follow-up visits can be scheduled every 2 months, depending on the patient's age^{12,14,17-19}. Experts consider that visits should be scheduled every 6-12 weeks for clinical assessment, physical examination, routine chemical tests, and PSA. Nevertheless, patients receiving upfront chemotherapy may need more frequent visits. Imaging tests should be indicated if a rise in PSA is detected or in case of clinical suspicion of progressive disease; otherwise, they should be performed once a year.

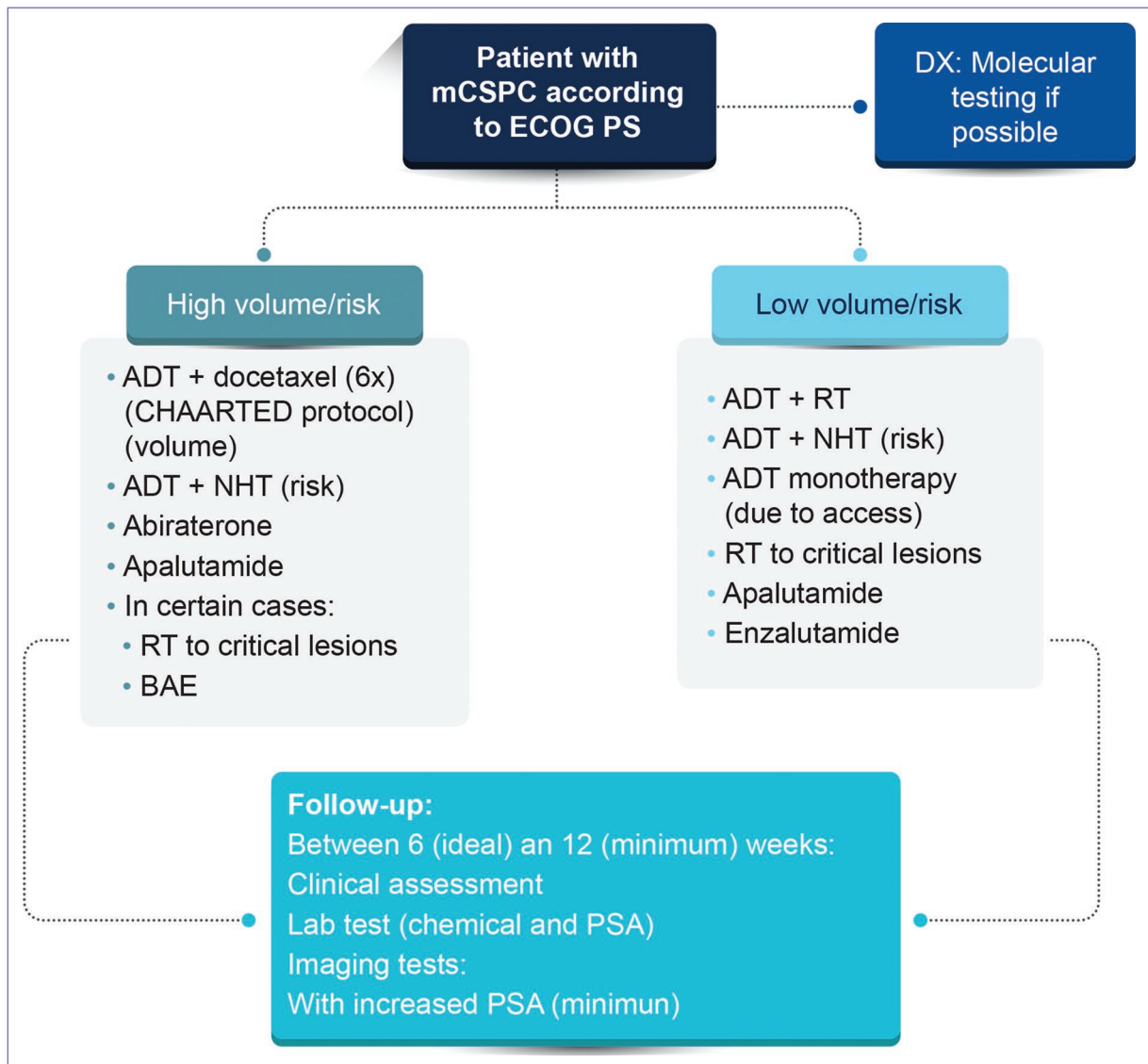


Figure 2. Algorithm for mCSPC management (source: figure developed by authors). ADT: androgen deprivation therapy; BAE: Bone antiresorptive; Dx: diagnosis; NHT: novel hormonal therapies; PSA: prostate-specific antigen; RT: radiotherapy.

Treatment of patients with low-volume mCSPC

Pharmacological or surgical ADT should be prescribed to these patients. NHT administered from the beginning, in combination with ADT and RT, is the best treatment option for patients with low-volume/low-risk. Although NHT is available in the region, not all the candidates have access. When NHT is unavailable, the next best option is ADT + RT. Of note, the recommendation for RT is limited to selected patients with *de novo* oligometastatic mCSPC. Localized RT in the prostate or prostate bed may be effective at low doses. In other areas, localized RT may be helpful in relieving bone

pain or hematuria. First-generation antiandrogens in combination with luteinizing hormone-releasing hormone agonists should not be administered to patients with mCSPC, except to block testosterone flares. The professional should obtain a baseline PSA and serial PSAs at 3-6-month intervals after initiation of ADT and consider periodic conventional imaging²⁰.

Management of nmCRPC

CRPC is defined as disease progression during treatment with ADT despite castrate levels of serum testosterone (< 50 ng/dL). According to the SPARTAN,

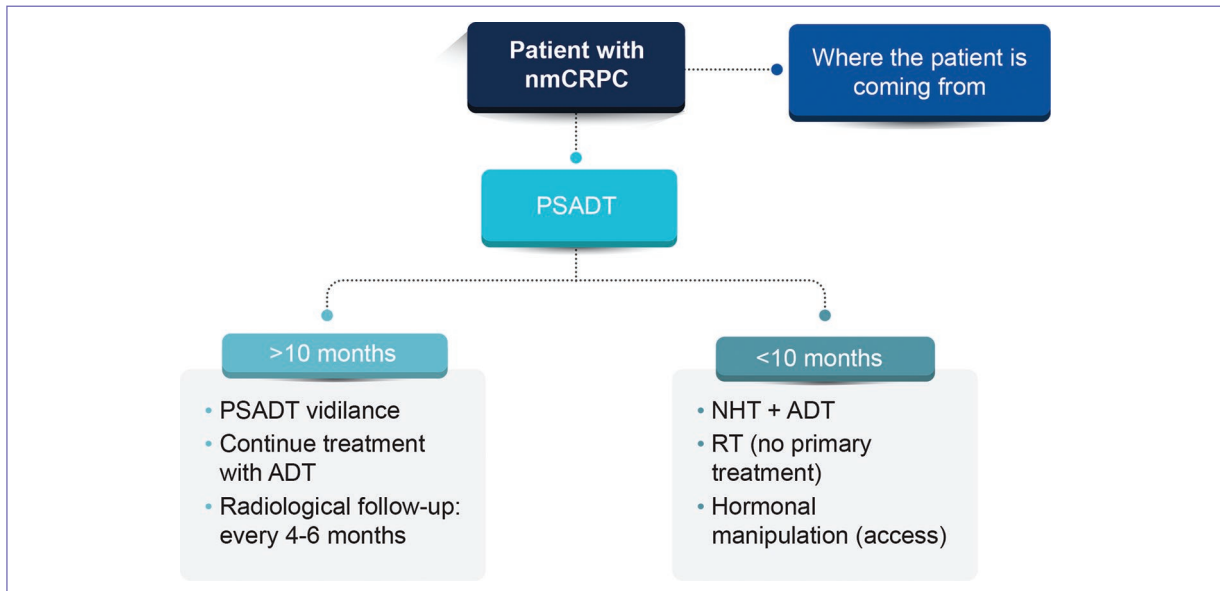


Figure 3. Algorithm for nmCRPC management (*source: figure developed by authors*). ADT: androgen deprivation therapy; NHT *: novel hormonal therapy; PSADT: prostate-specific antigen doubling time; RT; radiotherapy. * NHT in this setting includes apalutamide, darolutamide, or enzalutamide.

PROSPER, and ARAMIS trials, these patients present PSA levels > 2 ng/mL that increase with time and testosterone levels < 50 ng/dL. The presence or absence of metastases should be determined using conventional imaging tests (bone scan and CT scan). M0 stage in CRPC is defined by the absence of metastatic disease²¹⁻²³. Based on the author's experience, patients with nmCRPC usually present one of these two scenarios: (a) the patient received primary treatment (RT or surgery), and this type of progression is detected during follow-up, or (b) the patient-initiated ADT without evidence of metastases. Identifying and actively reaching out to this type of patients is essential because they seldom schedule timely visits.

The NCCN and AUA/ASTRO/SUO guidelines recommend NHT (apalutamide, darolutamide, or enzalutamide) for men with nmCRPC and a high risk of disease progression^{12,14}. In asymptomatic patients with PSADT shorter than 10 months, it is recommended to start NHT. For those who have not received local treatment, the recommendation is to consider RT if there is no evidence of metastases, continue ADT, and add NHT with apalutamide, darolutamide, or enzalutamide. It is recommended to obtain periodic PSAs and to calculate PSADT, as well as to monitor for adverse effects and functional status on a monthly basis. Then visits can be spread out depending on the results. Conventional radiological

follow-up is recommended every 4-6 months^{12,14}. Detailed management is shown in [figure 3](#).

Management of mCRPC

According to the experts, in CAC these patients have often been treated with ADP, the standard treatment for this disease stage, when resistance and metastases may occur.

ESMO Guidelines recommend germline testing for *BRCA2* and other DNA damage repair for all patients with mCRPC. Tumor testing for homologous recombination gene mutations and for mismatch repair deficiency should also be considered. Poly-ADP-ribose polymerase inhibitors can be considered after NHT for patients with mCRPC and *BRCA1* or *BRCA2* mutations⁷.

Treatment sequential decisions will be made on a case-by-case basis, according to disease volume or risk (or both), metastases localization, ECOG PS, patient characteristics, PSADT, Gleason score, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, previous treatments, patient preferences, and drug availability⁷.

In accordance with the ESMO guide and the opinion of experts, patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC should initiate treatment with abiraterone, enzalutamide, or sipuleucel-T if not received before. For patients presenting good general health

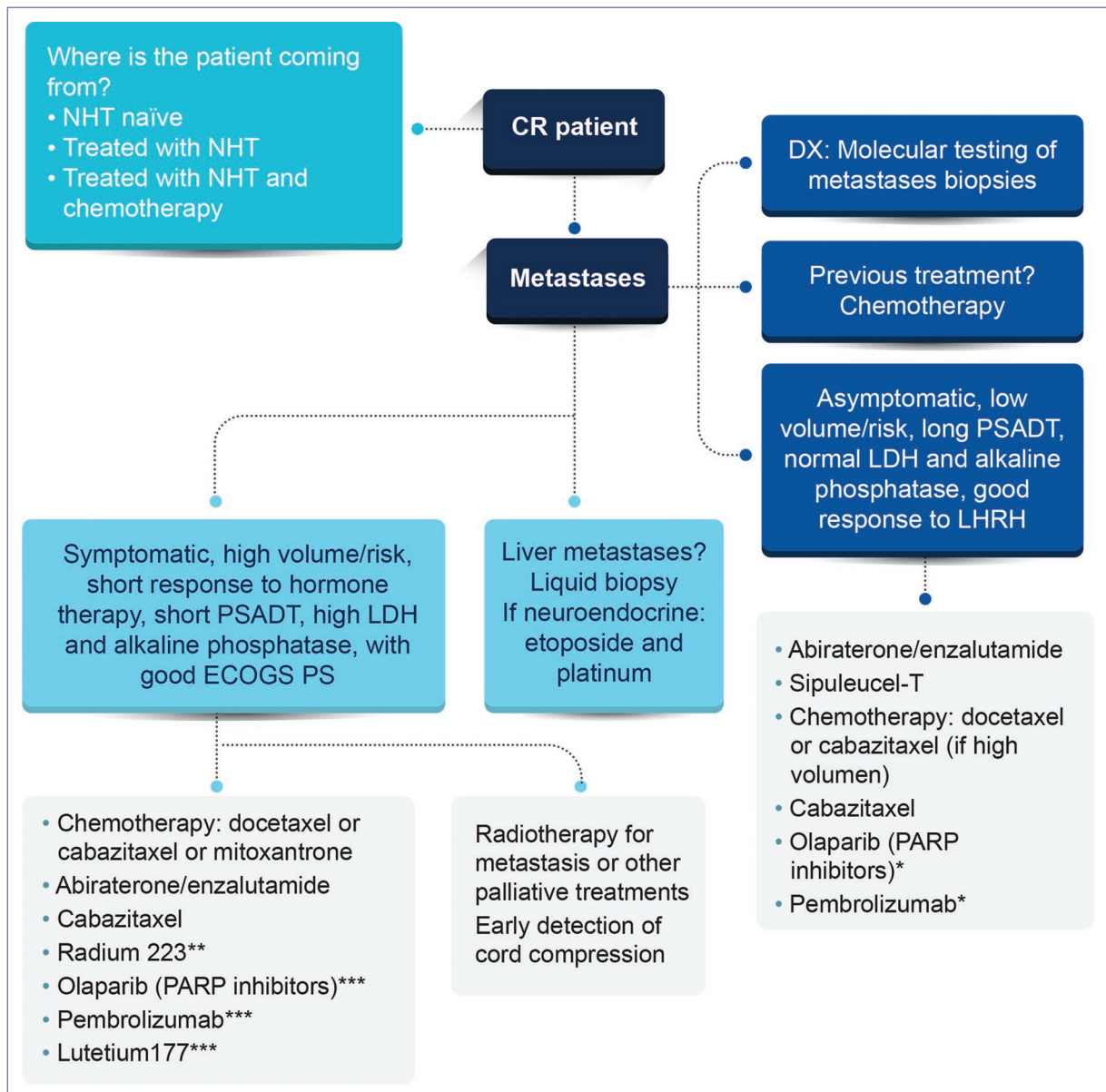


Figure 4. Algorithm for nmCRPC management (source: figure developed by authors). ADT: androgen deprivation therapy; LDH: lactate dehydrogenase; LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone; NHT novel hormonal therapy; PARP: poly-ADP ribose polymerase; PSADT: prostate-specific antigen doubling time; RT; radiotherapy.

*In patients with DNA repair mutations alterations.

**Highly specific indications can be followed by hormone therapy.

***Specifically selected patients, often in clinical trial contexts.

status, NHT is usually enough. Chemotherapy is suggested for high-volume PC with good ECOG PS.

Liver metastases are rare and mainly caused by castration resistance through neuroendocrine carcinoma histology (confirmed by liquid biopsy). However, chemotherapy with etoposide and platinum may be used, with a less favorable prognosis⁷. In addition, olaparib should be

considered after NHT with or without prior taxane treatment for patients with mCRPC and *BRCA1/2* alterations¹³.

Chemotherapy with docetaxel is usually used as first-line therapy, followed by cabazitaxel as second-line (more expensive and higher toxicity)²⁰. Although 10 cycles of chemotherapy are suggested in main trials, it is

important to observe limiting toxicities and the impact on the patient's quality of life to define when to interrupt/stop this treatment strategy¹⁹.

If the ECOG PS is low, cabazitaxel is not an option, and participation in clinical trials may offer viable treatment opportunities. Based on the experts' opinion, in the case of patients who have previously received apalutamide, they may be treated with chemotherapy followed by abiraterone, radium-223 (bone metastases without visceral metastases), or mitoxantrone (pain relief). For patients with CRPC bone metastases and risk of clinically significant skeletal-related events, bisphosphonates, or denosumab is recommended. Some clinical trial drugs used in the region are pembrolizumab, used as first-line treatment in symptomatic patients and indicated for patients with microsatellite instability (< 5% of tumors) and genetic mutations, and sipuleucel-T, with the disadvantages of a high cost and benefit of only 4.1 months²⁰. Lutetium 177, a radiopharmaceutical that delivers beta radiation to PSMA-positive cells, is not currently available in CAC.

Management of mCRPC is summarized in [figure 4](#).

Follow-up and progression

Based on their clinical expertise, experts consider that hormone therapy has a response rate of 18-24 months; only 20% of patients respond by 5 years. Elderly patients who decide to stop treatment after 5 years and resume it years later due to PC progression respond again to hormone therapy, reaching 10 years of treatment.

ESMO guidelines encourage doing weight-bearing exercise, quit smoking, and reducing daily alcohol intake. When prescribing ADT, osteoporosis prevention should be considered and patients should receive calcium and Vitamin D, as well as a recommendation for isometric workouts. The patient's bone health should be assessed through a bone density scan. An oral dose of bisphosphonates (denosumab or zoledronate) can be prescribed for osteopenia or osteoporosis⁷. Guidelines also recommend prescribing a single EBRT fraction for palliation of painful, uncomplicated bone metastases. Urgent MRI of the spine is strongly recommended by experts to early detect cord compression in men with vertebral metastases and neurological symptoms. If the patient presents lumbar pain, muscle weakness in lower limbs, or other neurological symptoms, they should be referred to a radiotherapist or surgeon, before paralysis occurs⁷.

Conclusions

PC is a highly heterogeneous cancer with increasing incidence, multiple management options, and differential access to treatment in the region. Due to the lack of evidence of an optimal treatment sequence for this condition, these guidelines are based on technical and clinical experience, and they allow us to homogenize current knowledge, focusing on patients' needs and adapting the guidelines to the context of CAC countries.

Funding

The authors independently drafted the manuscript's contents and recommendations. They also disclose the receipt of financial support from Janssen Pharmaceutical to develop the initial draft of the document, interviews, and publication, with no role in the questionnaire nor in the design and drafting of the review.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest. The views expressed in this document are exclusively those of the authors and are not influenced by external parties or sponsors. Janssen Pharmaceutical funded the article processing charges and a third-party consulting agency, Policy Wisdom LLC, to conduct the online interviews and coordinate the development of this document.

Ethical disclosures

Protection of people and animals. The authors declare that no experiments have been carried out on humans or animals for this research.

Data confidentiality. The authors declare that no patient data appear in this article. Furthermore, the authors have recognized and followed the recommendations according to the SAGER guidelines depending on the type and nature of the study.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Use of artificial intelligence to generate texts. The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence in the writing of this manuscript or for the creation of figures, graphs, tables, or their corresponding captions or legends.

References

1. International Agency for Research on Cancer. Latest Global Cancer Data: Cancer Burden Rises to 18.1 Million New Cases and 9.6 Million Cancer Deaths in 2018. Report No: 263. Available from: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/pr263_e.pdf [Last accessed on 2023 Aug 16].
2. Tian JY, Guo FJ, Zheng GY, Ahmad A. Prostate cancer: updates on current strategies for screening, diagnosis and clinical implications of treatment modalities. *Carcinogenesis*. 2018;39:307-17.
3. García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Sánchez A. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. *Rev Fac Med*. 2018;66:429-37.
4. International Agency for Research on Cancer. Prostate. GLOBOCAN 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf> [Last accessed on 2023 Aug 16].
5. Manera K, Hanson CS, Gutman T, Tong A. Consensus methods: Nominal group technique. In: Liamputtong P, editor. *Handbook of Research Methods in Health Social Sciences*. 1st ed. Singapore: Springer; 2019.
6. McMillan SS, King M, Tully MP. How to use the nominal group and Delphi techniques. *Int J Clin Pharm*. 2016;38:655-62.
7. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:1119-34.
8. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo AC, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. *Int Braz J Urol*. 2016;42:1081-90.
9. Cuentas-Jara M, Goicochea-Lugo S, Delgado-Flores CJ, Romero-Robles MA, Taype-Rondan A, Cordier-Mariaca A, et al. Guía de práctica clínica para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento inicial de cáncer de próstata localizado y localmente avanzado en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Rev Cuerpo Méd Hosp*. 2021;14:195-206.
10. Ruiz-López AI, Pérez-Mesa JC, Cruz-Batista Y, González-Lorenzo LE. Actualización sobre cáncer de próstata. *Correo Cient Méd*. 2017;21:876-87.
11. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, De Vries E, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44 Suppl 1:S23-42.
12. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bittling R, et al. NCCN guidelines® insights: prostate cancer, version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20:1288-98.
13. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO clinical practice guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol*. 2023;34:557-63.
14. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirby E, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol*. 2023;209:1082-90.
15. Hahn AW, Higano CS, Taplin ME, Ryan CJ, Agarwal N. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: optimizing patient selection and treatment. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:363-71.
16. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. CHAARTED: ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer. Report No: NCT00309985. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00309985> [Last accessed on 2023 Aug 11].
17. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford D, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:1132-42.
18. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet*. 2022;399:1695-707.
19. Sasse AD, Dos Reis RB, Mendes Nogueira L, Cotait Maluf F, Herchenhotn D, Smaletz O, et al. Second Brazilian consensus on the treatment of advanced prostate cancer: a SBOC-SBU-SBRT panel review. *Int Braz J Urol*. 2019;45:449-58.
20. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:2353-66.
21. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1408-18.
22. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:2197-206.
23. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vieters E, Polyajov S, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. *N Engl J Med*. 2020;383:1040-9.

Consenso mexicano de cáncer mamario. Cuidados multidisciplinarios en cáncer de mama

Enrique Soto-Pérez-de-Celis¹, Dione Aguilar-y-Méndez², Silvia R. Allende-Pérez³, Rosa Ma. Álvarez-Gómez³, Verónica Cedillo-Compeán³, Ma. Teresa de J. Cervantes-Díaz⁴, Mariana Chávez-MacGregor⁵, Mabelid Mabiani-Céspedes⁶, Edith A. Monreal-Carrillo³, Ma. Paulina Núñez-Martínez³, Guadalupe E. Paredes-Rivera⁴, Edith Rojas-Castillo³, Sofía Saba-Cohén⁷, Isabelle A. Timeus-Salvato⁷, Emma L. Verástegui-Avilés³, Silvia Vidal-Millán³, Talia Wegman-Ostrosky³, Claudia Arce-Salinas³, Juan E. Bargalló-Rocha³, Verónica Bautista-Piña⁸, Guadalupe Cervantes-Sánchez⁹, Christian H. Flores-Balcázar¹, Ma. del Carmen Lara-Tamburrino¹⁰, Ana Lluch-Hernández¹¹, Antonio Maffuz-Aziz⁷, Víctor M. Pérez-Sánchez³, Adela Poitevín-Chacón¹², Efraín Salas-González¹³, Laura Torrecillas-Torres⁹, Vicente Valero-Castillo⁵, Yolanda Villaseñor-Navarro³ y Jesús Cárdenas-Sánchez^{14*}

¹Departamento de Geriátría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; ²Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano, Hellion, TEC Salud, Monterrey, N.L., México; ³Departamento de Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ⁴Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México; ⁵Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, TX, EE.UU.; ⁶Fundación Salvati A.C., Ciudad de México, México; ⁷Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ⁸Instituto de Enfermedades de la Mama, Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM), Ciudad de México, México; ⁹Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México; ¹⁰Grupo CT Scanner de México, Ciudad de México, México; ¹¹Departamento de Oncología Médica, Hospital Clínico, Valencia, España; ¹²Departamento de Radioterapia, Médica Sur, Ciudad de México, México; ¹³Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Occidente, IMSS Guadalajara, Jal., México; ¹⁴Departamento de Oncología, Centro Médico de Colima, Col., México

Resumen

El cáncer mamario impacta en diversas esferas de la vida del paciente y su entorno familiar y social. Se trata de una enfermedad compleja que requiere un abordaje multidisciplinario tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, así como en lo relativo al manejo de la toxicidad mediata y tardía del tratamiento sistémico y la radioterapia y también los aspectos psicológicos. Los cuidados paliativos y el manejo del dolor se incorporan cada vez más tempranamente al tratamiento en beneficio de los pacientes. Actualmente se ha incorporado a los genetistas a este abordaje multidisciplinario debido a los avances en genotipificación y terapias dirigidas. La difusión de este consenso contribuye a la actualización y homogeneidad de criterios de manejo del cáncer mamario y el objetivo de este artículo es el presentar la actualización en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama. Cuidados multidisciplinarios. Consenso.

Mexican breast cancer consensus. Multidisciplinary care in breast cancer

Abstract

Breast cancer impacts various spheres of the patient's life and their family and social environment. It is a complex disease that requires a multidisciplinary approach both for diagnosis and treatment, as well as for managing mediate and late toxicity

***Correspondencia:**

Jesús Cárdenas-Sánchez

E-mail: jescardenass@gmail.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 28-11-2023

Fecha de aceptación: 28-11-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.23000101

Disponible en internet: 26-01-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(3):181-200

www.gamo-smeo.com

from systemic treatment and radiotherapy, as well as psychological aspects. Palliative care and pain management are being incorporated earlier and earlier into treatment for the benefit of patients. Geneticists have now been incorporated into this multidisciplinary approach due to advances in genotyping and targeted therapies. The dissemination of this consensus contributes to the updating and homogeneity of breast cancer management criteria and the objective of this article is to present the update on the multidisciplinary management of breast cancer.

Keywords: Breast cancer. Multidisciplinary treatment. Consensus.

Toxicidad mediata/tardía del manejo sistémico y locorregional

Toxicidades sistémicas a mediano y largo plazos

El diagnóstico oportuno y la implementación de nuevos avances terapéuticos han mejorado el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama temprano e incrementado de forma importante el número de sobrevivientes. Es por ello que las toxicidades derivadas del tratamiento médico son de particular importancia y el estar familiarizado con el manejo recomendado de estas resulta fundamental, dado el gran impacto que producen en la calidad de vida de las supervivientes¹.

CARDIOTOXICIDAD

Antraciclinas

La cardiotoxicidad relacionada con el uso de antraciclinas se presenta como disfunción sistólica derivada del daño al miocito y su reemplazo por tejido fibrótico por estrés oxidativo e inhibición de la topoisomerasa II, manifestándose en el ecocardiograma con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esta toxicidad es dependiente de la dosis y aumenta considerablemente cuando las dosis acumuladas de doxorubicina son mayores de 400 mg/m² y de 900 mg/m² para epirubicina. La incidencia es variable y dependiente de diferentes factores asociados y del método con el cual se evalúa la función cardíaca; se ha reportado en adultos desde un 7% por FEVI a un 45% por *strain* cardíaco².

Factores de riesgo asociados:

- Edad mayor de 65 años.
- Historia de hipertensión, diabetes o comorbilidades cardíacas.
- Obesidad.
- Dosis acumuladas altas (1% de riesgo con dosis de 240 mg/m², 5% con 400 mg/m² e incremento drástico del riesgo a partir de 550 mg/m² de adriamicina).

- Historia de radiación a mediastino.
- Combinación con otros agentes cardiotóxicos.

Dentro de las características clínicas que se pueden asociar a la cardiotoxicidad por antraciclinas se pueden mencionar:

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Palpitaciones.
- Arritmias.
- Elevación de biomarcadores como troponinas, péptido natriurético tipo B.

La insuficiencia cardíaca asociada a antraciclinas se considera un diagnóstico de exclusión y se debe sospechar en el contexto de un paciente que recibió antraciclinas como tratamiento oncológico y que tiene factores de riesgo asociados. Se considera que la disfunción ventricular asociada a antraciclinas es significativa cuando hay un descenso > 10% de un FEVI basal \leq 40% o \leq 15% de un FEVI basal < 50%³.

Recomendaciones:

- Realizar ecocardiograma con obtención de FEVI y *strain* a toda paciente que recibirá tratamiento con antraciclinas. En caso de no estar disponible un ecocardiograma o no ser posible realizarlo, se sugieren técnicas de imagen nuclear para evaluación de FEVI (MUGA) o resonancia magnética cardíaca.
- No exceder dosis recomendada de antraciclinas
- Evitar el uso concomitante de agentes cardiotóxicos.
- Considerar el uso de esquemas de quimioterapia sin antraciclinas en pacientes con muy alto riesgo de cardiotoxicidad.
- Considerar el monitoreo seriado con FEVI o *strain* dependiendo de los factores de riesgo de la paciente.
- No usar de manera sistemática agentes cardioprotectores (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II, estatinas, ácido acetilsalicílico), a menos que tengan indicaciones adicionales.
- Monitorización clínica de síntomas y en su caso referencia oportuna a cardiología.

Trastuzumab y otros agentes anti-HER2

La cardiotoxicidad por agentes anti-HER2 es una preocupación constante cuando se administran estos tratamientos. Sin embargo, generalmente se considera reversible. Su fisiopatología no se comprende del todo, pero no es dependiente de la dosis y se relaciona con el daño causado por el bloqueo anti-HER2 a nivel de los miocitos cardiacos. La incidencia de insuficiencia cardiaca por terapia anti-HER2 es del 1.5 al 5%; la disminución asintomática de la FEVI puede ser del 4 al 20%. Los factores de riesgo son similares a los comentados en cardiotoxicidad por antraciclinas^{4,5}.

El manejo con betabloqueadores e IECA pueden mejorar la FEVI, sin embargo no se recomiendan de manera sistemática⁶.

Recomendaciones:

- Ecocardiograma, MUGA o en casos especiales resonancia magnética cardiaca antes del inicio del tratamiento anti-HER2 y cada tres meses hasta finalizarlo (meses 0, 3, 6, 9 y 12). En pacientes con enfermedad metastásica se recomienda personalizar la vigilancia, dado que muchas reciben terapia anti-HER2 por periodos muy largos.
- Si hay disminución de la FEVI (< 40% o una caída ≥ 10% del basal) se debe suspender el tratamiento y abordar la insuficiencia cardiaca.
- Bajo la estrecha supervisión de cardiología es posible reiniciar el tratamiento si la FEVI mejora.

NEOPLASIAS MIELOIDES ASOCIADAS A TRATAMIENTO

La leucemia mielocítica aguda y el síndrome mielodisplásico se han relacionado con el uso de agentes que causan daño al ADN, como la quimioterapia citotóxica, y se presentan entre cinco a siete años después del tratamiento. El riesgo asociado con el uso de taxanos no se encuentra del todo definido, dada la relativamente reciente introducción de estos fármacos⁷.

Posterior a la terapia antineoplásica la tasa acumulada de neoplasias mieloides a cinco años es del 0.24%, incrementándose hasta el 0.48% a los 10 años de finalizado el tratamiento. En comparación con pacientes tratadas únicamente con cirugía, el uso de quimioterapia presenta un riesgo 6.8 veces mayor y se incrementa 7.6 veces si son tratadas con quimioterapia y radioterapia (RT)⁸.

La presentación clínica es variable, pero la mayoría presentan manifestaciones que asemejan leucemias agudas o síndrome mielodisplásicos, con signos y síntomas asociados a pancitopenia. Se debe sospechar

una neoplasia mieloides asociada a tratamiento en pacientes con exposición previa a agentes citotóxicos y que presenten manifestaciones clínicas y de laboratorio (pancitopenia, leucocitosis, blastos o células inmaduras en sangre periférica o medula ósea) compatibles con síndromes leucémicos⁹.

Finalmente, con la reciente aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los inhibidores PARP (poli(ADP)-ribosa polimerasa) en el tratamiento adyuvante para pacientes con variante patogénica *BRCA1/2* germinal, existe la posibilidad de desarrollo de síndrome mielodisplásico en este grupo. Si bien los reportes de este evento adverso son < 1%, se requiere de un seguimiento mayor a largo plazo¹⁰.

NEUROPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

La neuropatía es una complicación frecuente en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia, principalmente con taxanos, siendo esta una causa importante para el detrimento de la calidad de vida. La neuropatía se considera dependiente de la dosis, su incidencia es del 13 al 27% y varía según el tipo y frecuencia de la quimioterapia utilizada. Los factores vinculados con esta toxicidad son: edad avanzada, raza, obesidad, diabetes *mellitus* e historia de abuso de alcohol¹¹. Sus manifestaciones clínicas son principalmente sensitivas (disestesias, parestesias, etc.) y en casos severos puede ser incapacitante y/o permanente. A la fecha no existe un método preventivo eficaz y las opciones terapéuticas tienen beneficio limitado^{12,13}.

Prevención:

- Mantener una rutina de ejercicio apropiada para cada paciente antes, durante y después del tratamiento.
- En pacientes que hayan recibido taxanos, verificar niveles de vitamina D y realizar suplementación en caso de deficiencia.

Tratamiento:

- Ajuste y reducción de dosis de agente citotóxico.
- Intervención de terapia física y rehabilitación. Si bien no han tenido evidencia sólida, se considera que el ejercicio regular es un hábito benéfico para todos los pacientes.
- La duloxetina ha demostrado en estudios pequeños que la dosis de 30 mg al día por 1 semana y aumento a 60 mg al día por 4 semanas ha demostrado disminuir significativamente el dolor y mejorar la calidad de vida en pacientes que recibieron taxanos y platinos¹⁴.
- Los gabapentinoides han demostrado beneficio limitado en estudios clínicos; su efecto aparece a dosis

altas y después de semanas a meses de tratamiento. Su administración está limitada por la somnolencia y cansancio que ocasionan¹⁵.

- Opioides en casos severos.
- Antidepresivos: nortriptilina, venlafaxina y fluoxetina carecen de evidencia en pacientes con neuropatía asociada con el uso de taxanos¹⁶.
- La acupuntura ha tenido datos limitados, pero no se descarta la posibilidad de beneficio para algunos pacientes seleccionados¹⁷.
- Terapia de relajación y ocupacional.
- Neuroestimulación eléctrica y masajes.

FATIGA

Se denomina así a la sensación persistente de cansancio no proporcional con las actividades físicas. Se presenta hasta en el 80% de las pacientes tratadas con quimioterapia y hormonoterapia, pudiendo persistir por 6 a 12 meses después de finalizado el tratamiento en hasta el 30% de las pacientes. Las estrategias terapéuticas son limitadas y de lenta mejoría¹⁸. En pacientes tratadas con enfermedad metastásica, dada la duración del tratamiento, la fatiga es un problema no solo frecuente, sino también constante en muchas pacientes.

Recomendaciones:

- Evaluar la presencia de fatiga a intervalos frecuentes.
- Si la fatiga es moderada-severa, descartar otras causas (recurrencia de la enfermedad, alteraciones vigilia-sueño, depresión, ansiedad, dolor, anormalidades nutricionales, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina D, anemia, etc.) y tratar de manera correspondiente.

Intervenciones:

- Incremento de la actividad física apropiada para cada paciente y de manera regular (150 min de ejercicio aeróbico moderado a la semana y dos a tres sesiones de entrenamiento de fuerza)¹⁹.
- Para pacientes que no se encuentren en condición de ejercitarse, se recomienda caminata u otra terapia física.
- Terapias cognitivas y psicosociales. Técnicas de relajación, grupos de apoyo, etc.²⁰.
- Intervenciones mente-cuerpo: yoga, acupuntura, masaje.
- Tratamiento farmacológico: solo considerarlo cuando todas las alternativas previamente mencionadas no han tenido impacto. El modafinilo o metilfenidato pueden ayudar en casos de fatiga severa. La evidencia sugiere que la mejoría en los síntomas es

frecuente cuando se emplea modafinilo durante el tratamiento, con eficacia limitada en pacientes que han concluido la terapia^{21,22}.

DISFUNCIÓN COGNITIVA

Las causas de esta compleja toxicidad, que se presenta a mediano y largo plazo, son hasta el momento poco claras, sin embargo puede presentarse con el tratamiento de quimioterapia y terapia endocrina. Existen reportes que señalan que del 17 al 75% de las mujeres sufren cambios cognitivos a causa del tratamiento y por el impacto del diagnóstico. La disfunción cognitiva se puede manifestar como alteración de la memoria, niebla mental, dificultad para concentrarse, etc. En la actualidad no existen intervenciones comprobadas para la prevención y el manejo de las alteraciones cognitivas y las guías internacionales no proponen lineamientos específicos. En pacientes con deterioro cognitivo persistente, la evaluación neurocognitiva resulta fundamental^{23,24}.

Recomendaciones:

- Optimizar factores modificables que pudieran incrementar la disfunción cognitiva (sueño, ejercicio, adecuada nutrición, reducción de estrés).
- Ejercicio físico, terapia ocupacional y de relajación.
- Rehabilitación cognitiva basada en entrenamiento cerebral por medio de programas computacionales asistidos por un neuropsicólogo²⁵.

SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS INDUCIDOS POR TRATAMIENTO MÉDICO

La prevalencia de síntomas climatéricos inducidos por la quimioterapia y el tratamiento hormonal (bochornos, sudoraciones nocturnas, sequedad y atrofia vaginal, incontinencia, dispareunia, insomnio, irritabilidad, artralgias, fatiga) varía de acuerdo con la edad, el tipo de tratamiento endocrino, el estado menopáusico de las pacientes y el número de ciclos de quimioterapia administrados. Estos síntomas pueden tener una incidencia tan alta como un 77% para síntomas vasomotores²⁶.

La vida sexual en general puede ser menos disfrutable debido a cambios en la imagen corporal y por uso de terapias sistémicas que modifican el eje hormonal y se asocian a disminución de la libido²⁷.

La terapia hormonal de reemplazo (THR) como tratamiento para los síntomas menopáusicos cuenta con evidencia controversial, debido a que las variables en estos estudios son difíciles de controlar (THR oral o

vaginal, estrógenos o estrógenos combinados, el tiempo de administración, etc.) y en ocasiones no son reportadas (etapa clínica, estado ganglionar, estatus de los receptores, etc.)²⁸.

Pese a que esta evidencia no es concluyente, se considera que el uso de THR afecta el pronóstico de las pacientes, aumentando las posibilidades de recurrencia por cáncer de mama, tanto en general como locoregionales por cáncer de mama²⁹. Con base en lo anterior, el presente consenso considera que el uso de THR está contraindicado en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

Recomendaciones generales:

- Suspensión de tabaquismo y limitar la ingesta de alcohol.
- Ejercicio físico.
- Respiración pausada, relajación muscular, meditación, yoga.
- Terapia cognitivo-conductual.
- Hipnosis.
- Acupuntura.
- El uso de venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, citalopram y escitalopram tiene efecto en el control de los bochornos, sin embargo no hay estudios comparando uno contra otro; se prefiere el uso de venlafaxina y citalopram por su menor interacción con CYP2D6, particularmente relevante en pacientes tratadas con tamoxifeno³⁰.
- La gabapentina y la pregabalina han demostrado disminuir los síntomas vasomotores hasta en un 46 y 71%, respectivamente. Sin embargo, sus efectos adversos limitan la dosis y su uso generalizado.
- Lubricantes vaginales a base de agua, sin terapia hormonal, para disminuir incomodidad durante el día y la actividad sexual. En caso de dispareunia pueden utilizarse lubricantes y geles con lidocaína para aminorar las molestias³¹.
- Otras medidas no farmacológicas son el uso de dilatadores vaginales, ejercicios vaginales y láser vaginal, mostrando este último método resultados prometedores, pero inciertos a largo plazo³².
- El uso de estrógenos vaginales puede ser de utilidad en intervalos cortos para el tratamiento de resequeidad vaginal refractaria³³.

INSUFICIENCIA OVÁRICA POR QUIMIOTERAPIA

Todas las pacientes en edad fértil deben recibir asesoría acerca de la probable pérdida de la función ovárica y, de ser posible, ser referidas a un especialista en oncofertilidad. Actualmente están disponibles métodos exitosos de criopreservación y protocolos de estimulación y de

protección ovárica. Se tiene evidencia de que la goserelina administrada de manera simultánea con la quimioterapia ayuda a preservar la función ovárica³⁴. En sobrevivientes con cáncer de mama, evidencia limitada sugiere que el embarazo posterior a un tratamiento no incrementa las tasas de recurrencia y no compromete la salud del producto. Se recomienda que las pacientes que deseen embarazarse lo consideren de dos a tres años después del término de la quimioterapia. Todas deberán recibir asesoría estrecha de su oncólogo y su ginecólogo³⁵.

EVENTOS MUSCULOESQUELÉTICOS

El uso de inhibidores de aromatasa se encuentra relacionado con mialgias, artralgias, rigidez articular y síndrome de túnel del carpo, entre otros eventos musculoesqueléticos³⁶. Estos eventos indeseables pueden ser severos hasta en un tercio de las pacientes y requerir suspensión del tratamiento en un 10 a 20% de los casos³⁷.

Recomendaciones:

- Ejercicio regular y adecuado para cada paciente, así como programa de rehabilitación física.
- Antiinflamatorios no esteroideos para control de dolor.
- Acupuntura.
- La duloxetina demostró mejoría de dolor a las 12 semanas de tratamiento³⁸.
- Cambio de terapia endocrina a tamoxifeno.
- En casos seleccionados, la suspensión temporal por 2 a 8 semanas o *switch* a un inhibidor de aromatasa diferente puede mejorar los síntomas³⁹.

INCREMENTO PONDERAL

Mantener un peso adecuado tiene un rol importante en el seguimiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. La obesidad y el incremento de peso se han asociado a un pronóstico adverso, e incluso a disminuir la eficacia de la hormonoterapia adyuvante, ya que el aumento del índice de masa corporal puede impedir la supresión ovárica debido a un incremento en la síntesis de estrógenos en el tejido graso. La intervención más eficiente es el manejo multidisciplinario con actividad física regular, cambio de hábitos, modificación de dieta y terapia cognitiva conductual⁴⁰.

DIARREA ASOCIADA A TRATAMIENTO

La diarrea asociada a tratamiento normalmente se encuentra relacionada con quimioterapia, sin embargo el

uso de nuevas terapias en el tratamiento adyuvante para cáncer de mama (neratinib, abemaciclib, pertuzumab, capecitabina) se ha asociado fuertemente a este evento adverso. Si bien la toxicidad grado 3 o 4 es poco frecuente, la diarrea severa condiciona disminución la calidad de vida y en casos severos puede poner en riesgo la vida⁴¹. Si bien los mecanismos patogénicos de diarrea son diferentes entre estos medicamentos, las medidas para mejorar/disminuir la diarrea son compartidas y se debe considerar la prevención de diarrea cuando se prescriben agentes como el neratinib⁴². La educación a las pacientes sobre el manejo con agentes antidiarreicos es fundamental para un adecuado control.

- Diarrea no complicada (sin fiebre, sin dolor abdominal intenso o sangrado): tratamiento ambulatorio con hidratación oral, loperamida y otros antidiarreicos. En caso de persistencia o afectación a la calidad de vida se debe considerar reducción de dosis.
- Diarrea complicada: admisión hospitalaria, uso de soluciones intravenosas, valoración de electrolitos, considerar infección por *Clostridium difficile*. Se debe valorar reducción de dosis o suspensión del tratamiento.

EVENTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS

El uso de inhibidores de *check-point* está asociado a eventos adversos inmunorrelacionados (EAI). Su incidencia y el tipo específico de toxicidad es variable. Sin embargo, los ensayos clínicos describen cualquier grado de toxicidad del 15-90% en todas las neoplasias y específicamente en cáncer de mama puede ser de hasta el 40%, con tasas de EAI grado 3 o más cercanas al 12%⁴³.

Los EAI incluyen toxicidades dermatológicas, gastrointestinales, endocrinológicas y otros eventos inflamatorios menos comunes. Su aparición durante el tratamiento con inmunoterapia es poco clara y depende del evento adverso desarrollado, pues puede ir desde la segunda semana de la administración, hasta semanas o meses después de finalizado el tratamiento. Para su diagnóstico es fundamental la sospecha clínica y en ciertos casos se debe suspender el inhibidor de *check-point* y usar inmunorreguladores (glucocorticoides, micofenolato de mofetilo, antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa, etc.) para el tratamiento de los EAI. Es importante el monitoreo de síntomas y de pruebas de función tiroidea y adrenal durante el tratamiento cada 4 a 6 semanas⁴⁴. La incorporación de un equipo multidisciplinario (reumatólogos, neumólogos, endocrinólogos, gastroenterólogos, etc.) es

indispensable para la atención apropiada de los EAI. La reintroducción de un inhibidor de *check-point* en caso de EA, que ameritó suspensión de inmunoterapia, debe ser individualizado con base en la respuesta a inmunorreguladores, la severidad del evento y las opciones de tratamiento disponibles⁴⁵.

ANTIRRESORTIVOS ÓSEOS

Los bisfosfonatos y el denosumab son terapias útiles en el manejo de pacientes con alto riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas, así como en el manejo de pacientes con alto riesgo de recurrencia. Si bien la terapia con antirresortivos óseos es bien tolerada, su uso se puede asociar a efectos adversos indeseables y poco frecuentes.

- Hipocalcemia: su incidencia varía desde el 6.8 al 11.4% siendo más frecuente con denosumab. Para minimizar el riesgo deben evaluarse los niveles de calcio y vitamina D previo al uso de agentes antirresortivos y en caso de deficiencia, realizar sustitución. La monitorización del calcio y vitamina D durante el tratamiento es recomendada⁴⁶.
- Osteonecrosis de mandíbula: su incidencia es variable, pero se ha descrito una incidencia del 1-2% durante el primer año de tratamiento. Clínicamente puede existir dolor, infección o úlcera. El evento más relacionado con su aparición es la cirugía dentoalveolar, la cual debe ser evitada durante el uso de agentes antirresortivos óseos. En caso de presentarse osteonecrosis de mandíbula, la paciente deberá recibir analgesia, colutorios, antibióticos y desbridaciones⁴⁷.
- Fracturas atípicas: presentes hasta un 1.8% de las pacientes que reciben denosumab o ácido zoledrónico. Estas fracturas son reportadas como fracturas subtrocantéricas y diafisarias del fémur, las cuales pueden ocurrir después de trauma mínimo o sin este^{48,49}.

NEUTROPENIA ASOCIADA A INHIBIDORES DE CICLINAS 4/6

La neutropenia es el evento adverso hematológico más frecuente con el uso de inhibidores de ciclinas 4/6, debido a un efecto citostático en el ciclo celular⁵⁰.

El riesgo de neutropenia febril es considerablemente menor al reportado con quimioterapia. No se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias para el tratamiento de neutropenia por inhibidor de ciclinas 4/6, debido a que la suspensión del fármaco conduce a rápida recuperación del conteo de neutrófilos⁵¹. Si

existe neutropenia importante y recurrente, la estrategia de manejo se basa en la reducción de dosis.

Toxicidad por radioterapia

Es obligatorio el empleo de RT conformada 3D con planeación basada en volúmenes y el apego estricto a las dosis de tolerancia de cada órgano cercano a la zona de irradiación. El grupo de análisis cuantitativo de efectos clínicos en tejidos normales (QUANTEC) y otros grupos colaborativos internacionales han establecido límites de tolerancia para cada órgano y volumen de tratamiento. Es imprescindible la educación al paciente^{52,53}.

Toxicidad aguda

- Fatiga. Es mayor a la mitad del tratamiento y permanece así hasta 4-8 semanas posteriores al término de la RT⁵⁴.
- Esofagitis. Puede aparecer a partir de la segunda semana de tratamiento en pacientes con RT a la región supraclavicular y se resuelve por completo 2-3 semanas posteriores a ella⁵⁵.
- Dermatitis. Hasta el 95% de las personas desarrollarán radiodermatitis grado 1. El grado de afectación de la piel depende de múltiples factores. Esta complicación es reversible y no amerita suspensión del tratamiento, únicamente manejo adecuado y seguimiento estrecho⁵⁶⁻⁵⁸.

Toxicidad subaguda y crónica

HIPOTIROIDISMO

Hasta el 21% de las personas pueden desarrollarlo durante los primeros nueve meses posteriores al término de RT cuando se trata la región supraclavicular. Idealmente deben tomarse pruebas de función tiroidea antes de iniciar la RT y durante los primeros seis meses posteriores al término de esta con seguimiento semestral durante los siguientes cinco años⁵⁹.

NEUMONITIS

La toxicidad pulmonar se produce en el 1-5% de pacientes con cáncer de mama y RT. Los factores que aumentan el riesgo de neumonitis incluyen el uso concomitante de quimioterapia, hormonoterapia o terapias dirigidas, empleo de electrones, campo supraclavicular, antecedente de tabaquismo y neumopatías⁶⁰.

TOXICIDAD CARDIACA Y CARDIOPROTECCIÓN

La toxicidad cardiaca es el resultado de la interacción de los diversos tratamientos oncológicos y comorbilidades individuales. El espectro de presentaciones clínicas puede incluir enfermedades del pericardio, enfermedad arterial coronaria, infarto, valvulopatías y alteraciones del ritmo. La toxicidad temprana es subclínica con cambios identificables a partir de seis meses de haber finalizado RT en pacientes con cáncer de mama izquierda⁶¹. La toxicidad tardía se caracteriza por estenosis coronaria y cardiopatía isquémica con un periodo de latencia de 10 años. Énfasis añadido en el empleo de técnicas modernas y apego estricto a las recomendaciones dosimétricas^{62,63}.

LINFEDEMA

En pacientes sometidas a ganglio centinela y RT a pared torácica, la adición de RT ganglionar no aumenta el riesgo de linfedema. En contraste, este riesgo aumenta significativamente en pacientes que se someten a disección axilar y RT a pared torácica o disección axilar y RT a pared torácica y ganglios regionales⁶⁴. Para mayores detalles acerca del manejo y el abordaje para pacientes que desarrollan linfedema. Este tema se aborda de manera extensa en el apartado de rehabilitación.

CÁNCER INDUCIDO POR RADIACIÓN

Existe un aumento en el riesgo de segundas neoplasias no mamarias asociadas a la RT a pared torácica por cáncer de mama (riesgo relativo [RR]: 1.12). El riesgo de padecer cáncer de pulmón, esofágico o sarcoma inducido por radiación debe tomarse en cuenta durante la planeación de RT (RR: 1.39, RR: 1.53 y RR: 2.53 respectivamente)⁶⁵.

Integración de cuidados de soporte y paliativos en el manejo de pacientes con cáncer de mama avanzado

Introducción

Los avances en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama y el diagnóstico temprano han mejorado la supervivencia⁶⁶⁻⁶⁸. Sin embargo, el cáncer de mama metastásico o recurrente continúa siendo una enfermedad incurable, aunque tratable⁶⁹. En la práctica de la oncología centrada en el paciente, además de los

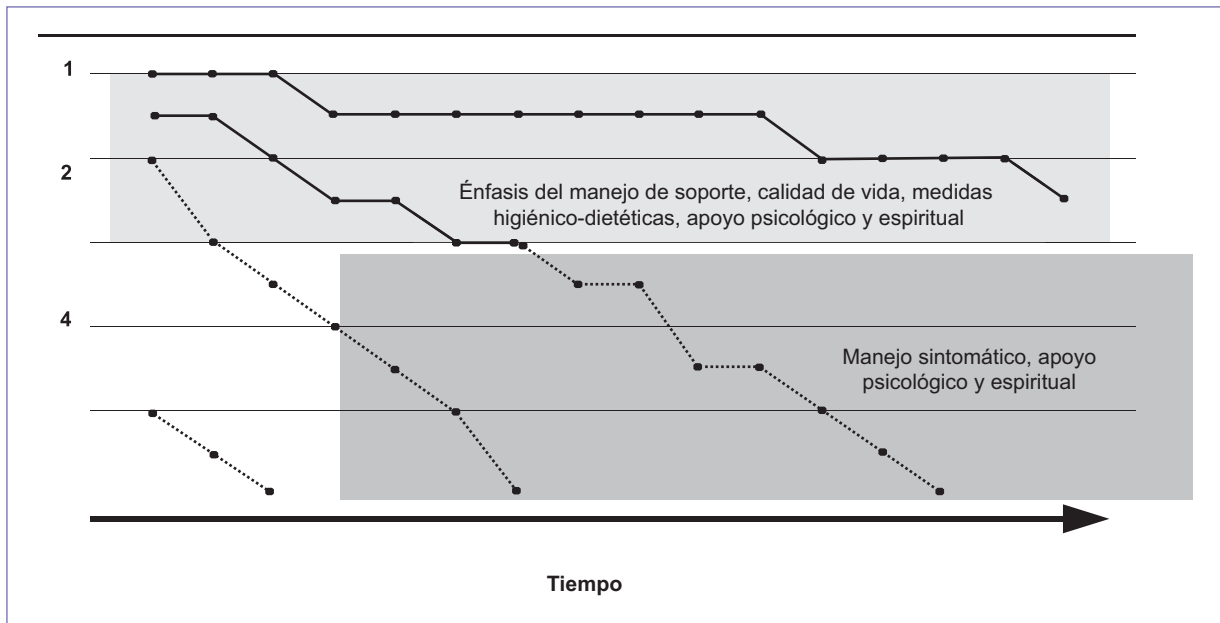


Figura 1. Posibles trayectorias en la evolución del cáncer de mama metastásico. 1) Evolución lenta; 2) Deterioro gradual; 3) Progresión rápida; 4) Pronóstico pobre al diagnóstico. Estabilidad sintomática (línea continua) o carga sintomática importante (línea punteada). *Modificado de Kida et al.*⁷¹

tratamientos antineoplásicos es importante considerar las necesidades físicas, psicológicas y espirituales⁷⁰.

Las prioridades de soporte o cuidados paliativos de las personas con cáncer de mama avanzado varían a lo largo de la enfermedad. En la trayectoria del cáncer las personas pueden experimentar cambios sintomáticos rápidamente progresivos, o bien tener síntomas estables por largos periodos (Fig. 1)⁷¹. El personal oncológico debe contar con conocimientos para brindar la atención de soporte y paliativa básica, colaborando de forma estrecha con especialistas en cuidados paliativos, desde el momento del diagnóstico^{70,72}.

Los cuidados paliativos son la asistencia activa, holística, de personas de todas las edades con sufrimiento severo, relacionado con la salud debido a una enfermedad grave, y especialmente de quienes están cerca del final de la vida. Su objetivo es mejorar la calidad de vida de las personas, sus familias y sus cuidadores. Incluyen prevención, identificación precoz, evaluación integral y control de problemas físicos, incluyendo dolor y otros síntomas angustiantes, sufrimiento psicológico, sufrimiento espiritual y necesidades sociales⁷³.

La integración temprana de los cuidados de soporte y paliativos al manejo de las personas con cáncer puede mejorar la calidad de vida, el control sintomático, la satisfacción de pacientes y familiares, la atención al

final de la vida, la supervivencia y los costos de atención⁷⁴. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) establece en su guía de manejo que los pacientes con cáncer avanzado deben recibir la atención de cuidados de soporte y paliativos de manera temprana (Tabla 1)⁷⁵, simultáneamente con los tratamientos antineoplásicos; igualmente, otras sociedades han emitido lineamientos y recomendaciones de la incorporación de los cuidados paliativos al manejo de pacientes con cáncer^{69,75,76}.

Evaluación de necesidades de cuidados paliativos

Es esencial la evaluación sistemática y estructurada de los síntomas físicos, psicológicos, psiquiátricos, alteraciones cognitivas, concepto de enfermedad y pronóstico, necesidades de atención, preocupaciones existenciales, así como distrés emocional y económico. Un buen control sintomático mejora la confianza de las personas con cáncer y sus familias.

El uso de instrumentos validados de evaluación de síntomas ayuda a identificar, tratar y dar seguimiento sintomático. La autoevaluación de síntomas mediante las diferentes escalas disponibles es importante, ya que los médicos tienden a subestimar su severidad, lo que impacta en la oportunidad de establecer un

Tabla 1. Integración de los cuidados de soporte y paliativos en la atención oncológica estándar

Los cuidados de soporte y paliativos deben iniciarse simultáneamente con el tratamiento antineoplásico. La referencia al servicio de cuidados de soporte y paliativos puede ser complementada con el abordaje habitual por el oncólogo. Esta referencia debe incluir a los familiares del paciente. (Evidencia basada en: los beneficios son mayores que los riesgos; calidad de la evidencia, intermedia; solidez de la recomendación, fuerte.)

Los componentes esenciales de los servicios de cuidados de soporte y paliativos deben incluir:

- Capacidad para establecer relaciones empáticas y comprometidas con pacientes y familiares
- Manejo de síntomas, distrés y deterioro funcional (p. ej., dolor, disnea, fatiga, insomnio, ansiedad, depresión, etc.)
- Estrategias para evaluar y educar sobre el concepto de enfermedad y pronóstico
- Orientación para establecer metas de tratamiento
- Evaluación y soporte de los mecanismos y necesidades de afrontamiento
- Asistencia con toma de decisiones médicas
- Coordinación con otros especialistas
- Criterios de referencia y contrarreferencia

En los pacientes recientemente diagnosticados con cáncer avanzado, el panel de expertos sugiere la incorporación de los cuidados de soporte y paliativos dentro de las primeras 8 semanas después del diagnóstico. (Evidencia basada en: consenso informal; calidad de la evidencia, intermedia; solidez de la recomendación, moderada.)

Deben existir en los modelos ambulatorios de oncología programas y recursos para proporcionar cuidados de soporte y paliativos de manera ambulatoria a pacientes muy sintomáticos o con necesidades físicas o psicosociales no satisfechas. (Evidencia basada en: los beneficios son mayores que los riesgos; calidad de la evidencia, intermedia; solidez de la recomendación, moderada.)

Adaptada de Dans et al.⁷⁶

tratamiento que pueda contribuir a mejorar tanto el síntoma como la calidad de vida.

Es esencial en este modelo evaluar la complejidad sintomática del paciente, en ocho aspectos básicos:

- Aspectos físicos del cuidado (síntomas).
- Aspectos psicológicos y psiquiátricos.
- Aspectos sociales.
- Aspectos espirituales, religiosos y existenciales.
- Aspectos culturales de la atención.
- Cuidado del paciente que se aproxima al final de la vida.
- Aspectos éticos de la atención.
- Discusión de planeación avanzada al final de la vida y voluntades anticipadas de acuerdo con la legislación vigente.

Dolor, fatiga, disnea, náuseas, depresión, ansiedad e insomnio son los síntomas más frecuentes⁷⁷. Para obtener los mejores resultados de acuerdo con la etapa de la enfermedad y la carga sintomática debe incluirse en la toma de decisiones a médicos, personal paramédico, pacientes y cuidadores⁷⁷. Una estrategia frecuentemente utilizada en los servicios de cuidados de soporte y paliativos son las reuniones familiares, en las que se abarcan aspectos médicos, metas de tratamiento, identificación de redes de apoyo y recomendaciones para el cuidador primario.

Esta evaluación de varios dominios no es común en las consultas oncológicas, que de manera habitual se enfocan principalmente en el tratamiento del cáncer, la

respuesta a este y las complicaciones médicas, mientras se subvalúan los síntomas y las habilidades de afrontamiento, y la manera sistemática que realizan los servicios de cuidados de soporte y paliativos^{70-72,78}.

La discusión de la evaluación oncológica-paliativa integral debe incluir la revisión, tanto de riesgos como de beneficios, de la terapia anticáncer y pronóstico, además de asegurar que la paciente y su familia comprenden la gravedad de la enfermedad. En este contexto, debe considerarse la opinión del oncólogo sobre el beneficio del envío a cuidados de soporte y paliativos (Fig. 2)^{71,79}.

Manejo de síntomas por el oncólogo

Los síntomas que presentan las personas con cáncer de mama son variados y cambiantes durante el proceso de la enfermedad, pero se acentúan en la etapa avanzada y en la fase terminal. Dolor, depresión, ansiedad, fatiga, disnea, insomnio, náuseas y pérdida de peso son síntomas frecuentes que ocasionan cada vez mayor dependencia y contribuyen de manera importante a incrementar su sufrimiento. Otros síntomas asociados a compresión medular, metástasis cerebrales, óseas, linfedema y anemia, impactan también negativamente en la calidad de vida^{80,81}.

DOLOR

El dolor por cáncer está presente hasta en el 70% de las personas con cáncer de mama avanzado,

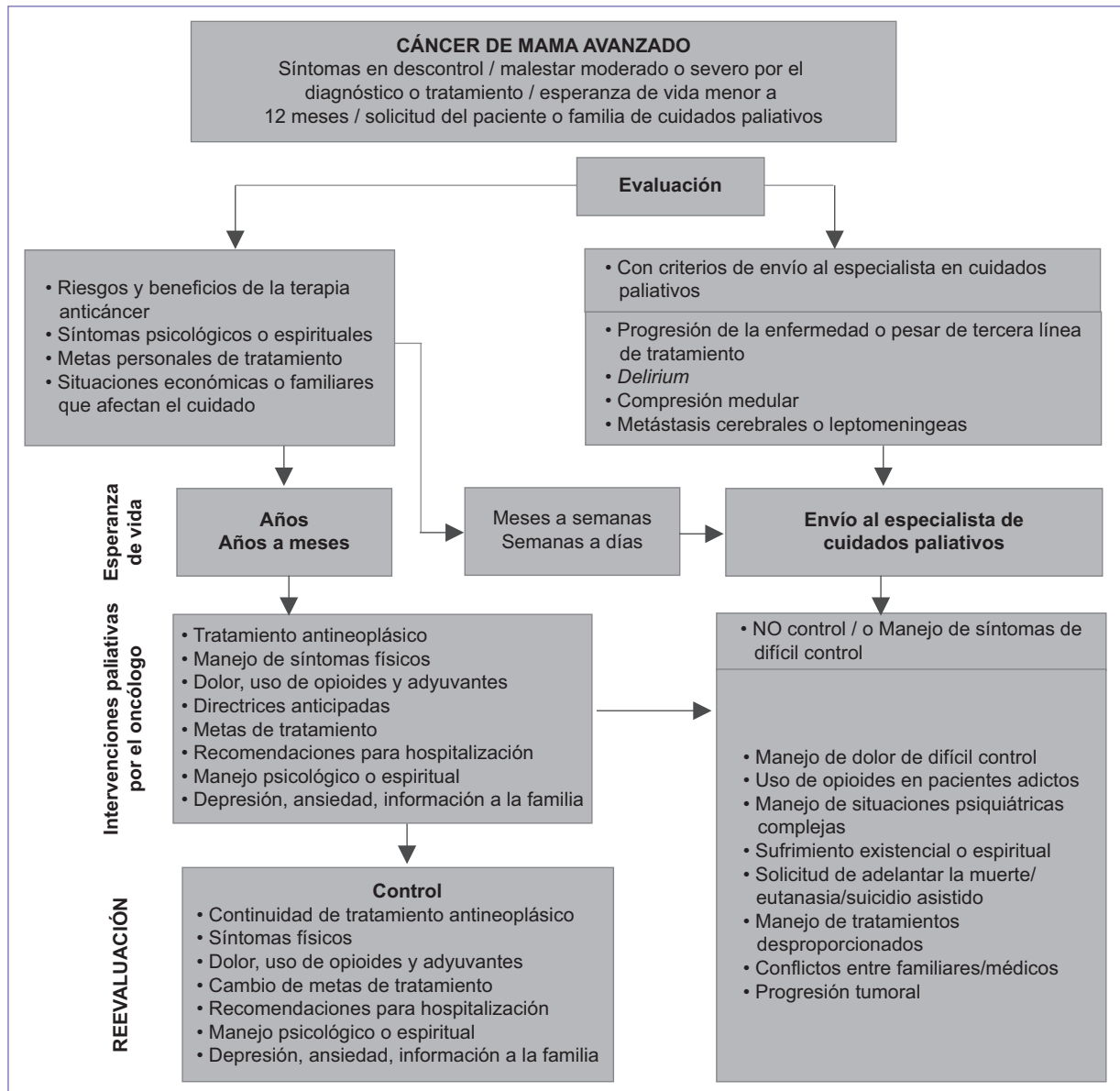


Figura 2. Papel del oncólogo en cuidados paliativos.

debido a la progresión de la enfermedad^{71,72,82}. Su manejo requiere un enfoque que incluya las terapias antitumorales, terapia analgésica y atención psicológica. La causa más frecuente de dolor está relacionada con la presencia de metástasis óseas y sus complicaciones. Otras causas incluyen el dolor por infiltración de la pared torácica, plexopatía braquial y dolor abdominal por distensión, entre otros.

Es importante que el oncólogo se familiarice con las opciones farmacológicas para manejo del dolor, particularmente el uso de opioides potentes, para el tratamiento de dolor severo.

La figura 3 muestra algunas recomendaciones para el manejo del dolor. Enfatizamos la importancia de consultar a especialistas en dolor y cuidados paliativos de forma temprana para manejar el dolor⁷².

Recomendaciones para integrar a las personas con cáncer de mama y sus cuidadores en el manejo del dolor:

- Brindar indicaciones médicas claras y por escrito.
- Enfatizar la importancia de contactar al médico, en caso de descontrol del dolor.
- Brindar estrategias de afrontamiento y automanejo.

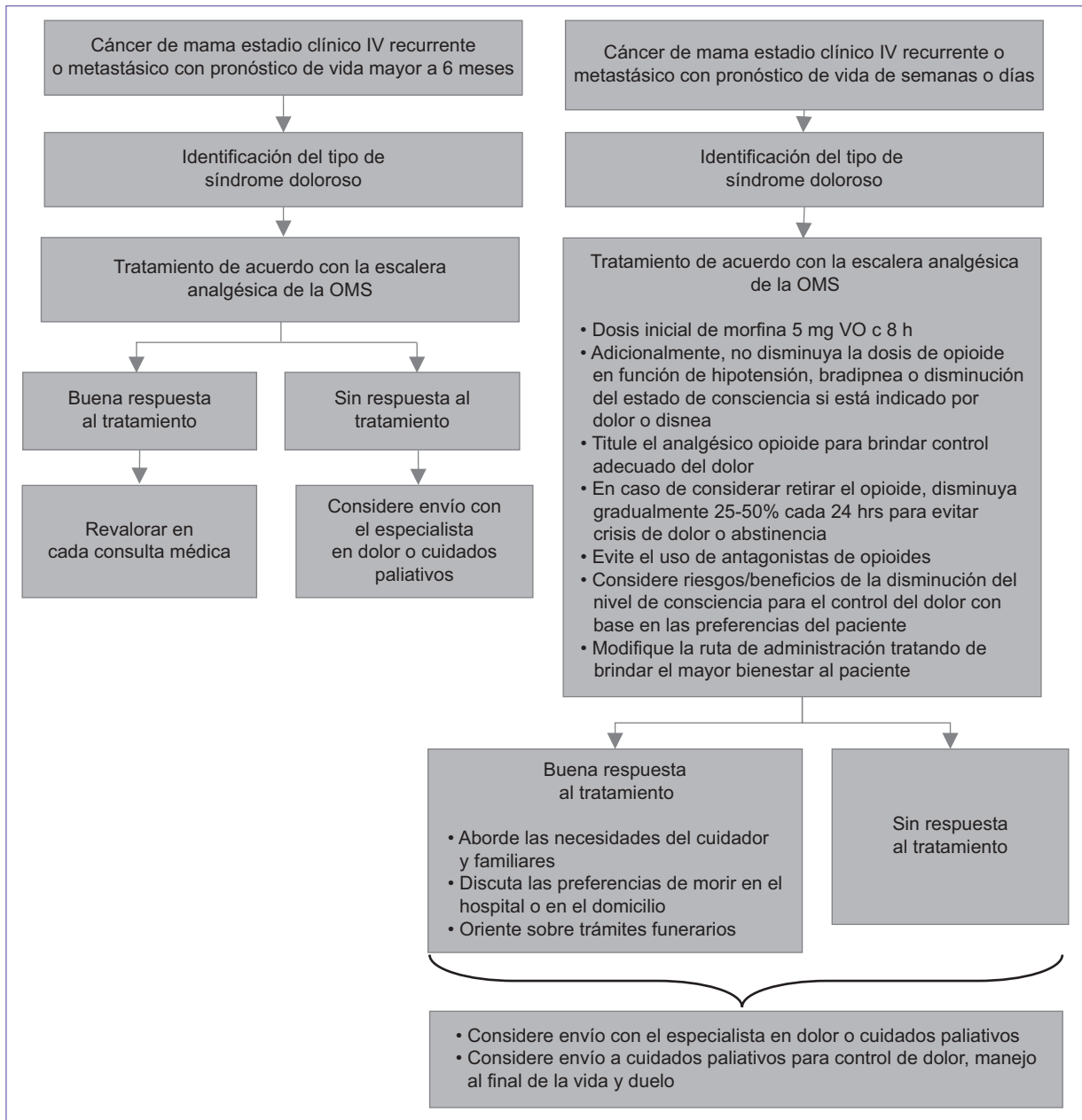


Figura 3. Manejo del dolor (adaptada de Levy et al.⁸¹). OMS: Organización Mundial de la Salud.

- Identificar las expectativas del paciente en el control de síntomas.
- Brindar herramientas para evitar el desgaste del cuidador.
- Incluir estrategias de vida saludable, ejercicio y dieta.

DISNEA

La disnea es un síntoma frecuente, que consiste en la experiencia subjetiva de malestar respiratorio, con sensaciones cualitativamente distintas que varían en

intensidad. El tratamiento de causas subyacentes debe ser considerado siempre (anemia, insuficiencia cardíaca, asma, infección pulmonar, etc.). Los opioides (dosis bajas de morfina oral) son el fármaco de elección para la paliación del síntoma. En la [figura 4](#) se describe el flujograma para su manejo^{71,72,82}.

- Brindar técnicas de respiración.
- Acondicionar el área física en el domicilio.
- Implementar medidas no farmacológicas.

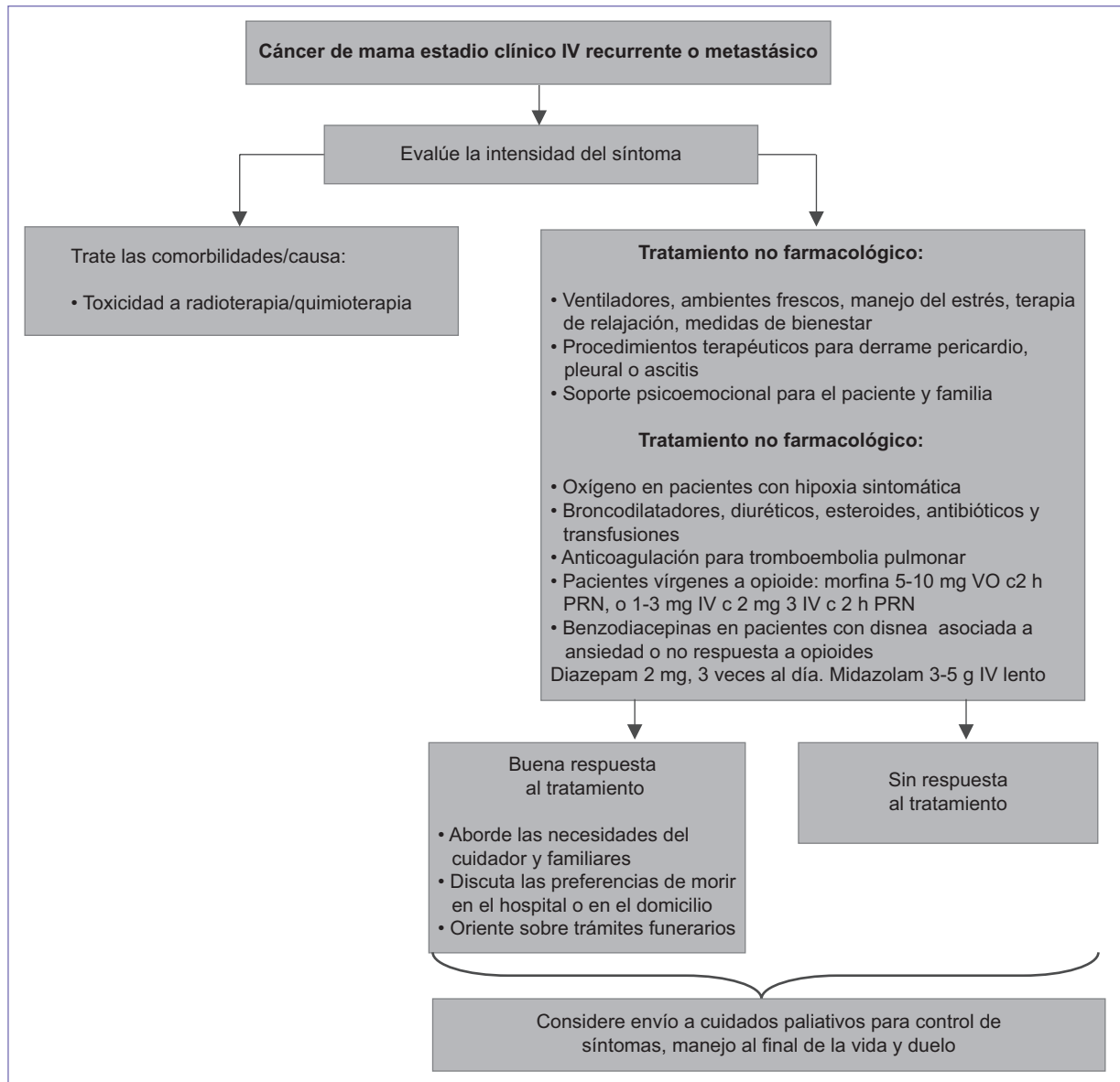


Figura 4. Manejo de la disnea. PRN: por razón necesaria.

FATIGA

La sensación de fatiga es frecuente en pacientes recibiendo tratamiento y puede persistir en supervivientes. La evaluación de este síntoma debe descartar factores potencialmente tratables como la anemia, disfunción tiroidea, dolor, depresión e insomnio.

ANOREXIA

La anorexia y la pérdida de peso son frecuentes en pacientes con cáncer avanzado y contribuyen a la

sensación de cansancio, siendo parte importante de las preocupaciones de la familia. El acetato de megestrol estimula el apetito, pero no mejora la calidad de vida ni incrementa la masa muscular, además de aumentar el riesgo de edema y fenómenos tromboembólicos. Los corticosteroides mejoran el apetito, sin embargo su uso prolongado ocasiona múltiples efectos secundarios.

DELIRIUM

El *delirium* es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente en personas con cáncer de mama avanzado.

Se caracteriza por una disfunción cerebral global de etiología indeterminada, caracterizada por fluctuaciones en el estado de alerta, atención, pensamiento, percepción, memoria, comportamiento psicomotor, emociones y ciclo de sueño-vigilia. Su etiología es multifactorial y puede ser hiperactivo o hipoactivo, este último es más frecuente y subdiagnosticado en pacientes con cáncer avanzado. Existen diferentes instrumentos de tamizaje para su evaluación, siendo el más simple el método de evaluación de confusión.

Conclusión

El enfoque sintomático de soporte y paliativo, además de mejorar la calidad de vida, puede ayudar a pacientes y cuidadores a tener una visión realista de las metas de tratamiento a corto y largo plazo. Los síntomas contenidos en esta sección no abarcan la totalidad de problemas presentes en las personas con cáncer de mama avanzado, sin embargo dan una visión general del abordaje sintomático de soporte y paliativo para oncólogos que será, en todo momento, centrada en la persona y sus necesidades.

Genética y cáncer mamario

Introducción

Aproximadamente el 20% de las personas con cáncer de mama tienen familiares de primer o segundo grado con antecedente de la misma enfermedad, lo que se considera una presentación familiar. Del 5 al 10% de los casos se asocian a un síndrome hereditario y el 25 al 40% de estas pacientes son menores de 35 años^{83,84}.

Los genes relacionados con el cáncer hereditario de mama pueden dividirse en los que confieren alta susceptibilidad (> 50%) (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *NF1*, *PTEN*, *TP53*, *PALB2* y *STK11*) y moderada susceptibilidad (20 a 50%) (*ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D* y *NBS1*)⁸⁴⁻⁸⁶.

La prevalencia de las variantes patogénicas (VP) germinales de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población general varía entre 1 en 50 a 1 en 800, dependiendo del grupo étnico; siendo responsables del 3 al 8% de todos los casos de cáncer de mama. Dichas VP explican hasta el 60% de las presentaciones hereditarias de cáncer de mama y causan el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH)⁸⁵⁻⁸⁸.

Las mujeres portadoras de VP en *BRCA1* tienen un riesgo acumulado a los 80 años de hasta el 72% para

desarrollar cáncer de mama y para *BRCA2* de hasta el 69%, mientras que el riesgo acumulado de presentar cáncer de mama contralateral es del 40 y 26% para portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente. El riesgo acumulado a los 80 años de desarrollar cáncer de ovario es del 39-58% con VP en *BRCA1* y del 13-29% con VP en *BRCA2*^{88,89}.

El SCMOH tiene un modelo de herencia autosómico dominante, por lo que los familiares de primer grado de las personas portadoras tienen un riesgo del 50% de heredarlo⁸⁶. Es esencial que el personal de salud identifique a pacientes con alto riesgo de padecer cáncer hereditario, para su canalización con el equipo multidisciplinario, que debe incluir a un experto en genética del cáncer para una valoración integral. El tipo de cáncer y la edad al momento del diagnóstico en los familiares son claves para la integración de un síndrome de cáncer hereditario. En algunos casos puede no haber antecedentes de cáncer en la familia, pero esto no excluye la posibilidad de que se trate de un síndrome de cáncer hereditario. Está indicado realizar el estudio molecular a la población de riesgo (Tabla 2)^{88,89}.

Toda persona que se realice estudio molecular germinal debe recibir asesoramiento antes y después de la prueba. Una valoración incompleta o inadecuada se asocia con efectos adversos, entre los que se incluyen: efectos emocionales negativos, medidas quirúrgicas incorrectas y de seguimiento, así como interpretación errada de las pruebas, además de consecuencias económicas.

Los paneles multigenes para cáncer hereditario tienen un papel importante en el diagnóstico de estas personas; sin embargo, una de sus limitaciones es el desconocimiento del nivel de riesgo para muchos genes, falta de guías clínicas y alto porcentaje de variantes de significado clínico incierto (sin repercusión directa en el manejo clínico), y deben ser indicados por profesionales de la salud con entrenamiento en el tema, para una interpretación cuidadosa de los resultados y el consiguiente asesoramiento. Incluso en personas que cumplen criterios clínicos para un síndrome de cáncer hereditario, el resultado de un panel puede ser inesperado^{89,90}. Este estudio no es un tamizaje que pueda ofrecerse a la población general.

Una vez que se identifica un portador/a de VP de alto/moderado riesgo se debe ofrecer el estudio en cascada a familiares en riesgo y de acuerdo con la genealogía. En menores de 18 años, las pruebas genéticas generalmente no se recomiendan cuando los resultados no impactan el manejo médico, aunque puede solicitarse en casos en los que se sospechen VP en *TP53* o *NF1*⁸⁹.

El fenotipo tumoral triple negativo se relaciona principalmente con VP en *BRCA 1*. Hasta el 20% de las

Tabla 2. Criterios de la *National Comprehensive Cancer Network* versión 1.2023

Individuos con familiar portador de variante patogénica o probablemente patogénica (solo se buscará la variante patogénica conocida en la familia)*
Individuo con antecedente de prueba molecular parcial o limitada
Diagnóstico a cualquier edad: <ul style="list-style-type: none"> – Indicaciones terapéuticas (cáncer metastásico, HER2-) (inhibidores de PARP) – Tumor triple negativo – Tumores primarios múltiples (sincrónicos o metacrónicos) – Cáncer de mama lobulillar con historia personal o familiar de cáncer gástrico difuso – Varón con cáncer de mama – Ascendencia judía askenazi. Historia familiar: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 familiar cercano con: cáncer de mama ≤ 50 años • Hombre con cáncer de mama • Cáncer de ovario • Cáncer de páncreas • Cáncer de próstata metastásico, de alto o muy alto riesgo ≥ 3 diagnósticos de cáncer de mama en el paciente y/o familiares cercanos (1.º, 2.º o 3.º grado)
≥ 2 familiares cercanos con cáncer de mama o cáncer de próstata.
Paciente con variante patogénica identificada en panel somático que podría tener implicación si se identifica de forma germinal.

*Única indicación para no solicitar un panel multigenes.
 Adaptada de *National Comprehensive Cancer Network, 2023*⁹³.

Tabla 3. Evaluación y tratamiento psicooncológico

Objetivo	Instrumento	Periodo de tratamiento	Alternativas terapéuticas
Pacientes con cáncer de mama			
Evaluar el nivel de malestar emocional, necesidades, apoyo social y afrontamiento	Termómetro de malestar	Diagnóstico Inicio de tratamiento	Información Psicoeducación Validación emocional Técnicas de relajación
Evaluar el nivel de síntomas de ansiedad y depresión	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión HADS	Periodo de tratamiento Recurrencia de la enfermedad Tratamiento paliativo	Terapia cognitivo-conductual, psiquiatría y/o neurología Terapia de dignidad
Parejas y cuidadores primarios informales de las pacientes			
Conocer el grado de ajuste (acuerdo) que consideran las parejas dentro de su relación	Escala de Ajuste Diádico	Diagnóstico Inicio de tratamiento Periodo de tratamiento	Información Psicoeducación Terapia cognitivo-conductual
Evaluar el nivel de sobrecarga asociado al cuidado de la paciente	Escala de Evaluación de Desgaste de Zarit	Periodo de tratamiento Tratamiento paliativo	Terapia cognitivo-conductual

Novena versión: Alternativas de evaluación y tratamiento psicológico en paciente con cáncer.
 Adaptada de Galindo et al., 2015⁹⁰ y Galindo-Vázquez et al., 2015⁹¹.

personas con este fenotipo tumoral son portadoras de VP germinales y, por tanto, esta característica se incluye en los criterios clínicos^{91,92}.

En población mexicana un 30-40% de los casos diagnosticados con SCMOH puede tener una delección fundadora en *BRCA1* que consiste en la pérdida de los exones 9 al 12, por lo que debe buscarse intencionadamente⁹³.

Seguimiento de paciente portador de variante patogénica de genes de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama

Se recomienda iniciar con autoexploración mamaria mensual a partir de los 18 años; examen clínico anual o semestral, así como mastografía y resonancia magnética de mamas a partir de los 25 años⁸⁹; sin

embargo, la edad de inicio puede ser acorde con la edad más temprana de presentación en la familia. Para las mujeres de 76 años o más, el manejo debe ser considerado de forma individual.

Para las personas de sexo masculino al nacimiento se recomienda: autoexamen de tórax a partir de los 35 años, examen clínico de la pared torácica cada año, a partir de los 35 años y en aquellos con ginecomastia, realizar mamografía cada año a partir de los 50 años o 10 años antes del primer cáncer de mama masculino conocido en la familia (lo que ocurra primero).

Quimioprevención y otros procedimientos en pacientes con variantes patogénicas de genes de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama

La quimioprevención con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasasa, la mastectomía reductora de riesgo y la combinación de mastectomía/ooforectomía-salpingectomía^{83,88} solo deben ser consideradas en un grupo de personas cuidadosamente seleccionadas por un equipo multidisciplinario, con base en el riesgo objetivo de desarrollar cáncer mamario, así como el deseo personal después del asesoramiento genético.

Aspectos psicooncológicos en cáncer mamario

Introducción

La psicooncología se encarga de los aspectos psicológicos, sociales, culturales, antropológicos, ético-espirituales y de la sexualidad de personas con cáncer. El diagnóstico de cáncer mamario posee un significado amenazador y se presenta como un riesgo prematuro de muerte. Este efecto dependerá de una variedad de factores como la edad, la situación socioeconómica, el afrontamiento ante la enfermedad y el apoyo social y emocional.

Problemas psicológicos

Dentro de los problemas psicológicos más prevalentes en pacientes con cáncer de mama se encuentra el distrés, definido por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) como: «una experiencia emocional desagradable de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual, emocional), social y/o espiritual, que interfiere con la capacidad para enfrentar el cáncer, sus síntomas físicos y/o su tratamiento»⁹⁴.

Distrés, depresión y ansiedad constituyen los problemas de salud mental más prevalentes. Estos problemas están asociados a alteraciones de sueño, dolor y fatiga principalmente en pacientes con cáncer metastásico⁹⁵. Es fundamental el diagnóstico y tratamiento de estas patologías, así como el tipo de afrontamiento, ya que pueden influir en la duración de la estancia hospitalaria, el autocuidado, la adhesión terapéutica y la calidad de vida.

Pueden presentarse efectos en la sexualidad, sintomatología depresiva, ansiedad, alteraciones en la imagen corporal, problemas de relación de pareja, en el cuidado de los hijos, estigmatización y sensación de discriminación. A las personas con cáncer de mama sometidas a alguna intervención preventiva, les preocupa su fertilidad futura y su imagen corporal^{96,97}. En sobrevivientes puede presentarse sintomatología ansiosa, menor función ejecutiva, alteraciones en la memoria de trabajo y problemas de concentración, en comparación con las personas sin antecedentes de cáncer.

Se ha identificado que los cuidadores(a)s primarios de este grupo de pacientes presentan afectaciones psicosociales como ansiedad, depresión y sobrecarga. Además, se ha reportado que el cáncer impacta significativamente en la relación de pareja⁹⁸. Las personas más afectadas son aquellas que tienen pocas habilidades de resolución de problemas y dificultades conyugales previos al diagnóstico⁹⁹.

Evaluación

La **tabla 3** muestra cuatro herramientas breves, validadas en español, que pueden ser utilizadas para identificar a los pacientes y parejas con necesidades de intervención psicosocial.

Terapia psicológica

TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una alternativa terapéutica para personas con cáncer. Su objetivo es modificar las cogniciones y conductas que complican los problemas de salud por medio de técnicas basadas en la evidencia, buscando corregir patrones de pensamiento y creencias irracionales asociadas con el aspecto físico, el atractivo y la valía, mejorando los recursos de afrontamiento y promoviendo la autorregulación emocional.

Los objetivos de la TCC se dividen en: a) abordaje de problemas psicológicos asociados al diagnóstico, tratamiento, periodo de seguimiento, y b) manejo de efectos secundarios del tratamiento oncológico como: náuseas, vómitos, dolor, insomnio, incontinencia y disfunción sexual.

Existen diferentes formas de intervención psicológica profesional, que pueden clasificarse de la manera siguiente:

- Intervenciones educativo-informativas (*counselling*).
- Intervenciones psicoterapéuticas individuales (conductuales, cognitivas, dinámicas).
- Intervenciones mediadas por procesos psicológicos en grupo¹⁰².

La TCC modifica los patrones que contribuyen a los problemas; también puede emplear principios del condicionamiento y el aprendizaje para modificar comportamientos problemáticos. Adicionalmente, mejora el control de algunos síntomas, el estado afectivo relacionado con situaciones concretas y el afrontamiento a la enfermedad en sus diversas fases¹⁰³.

TERAPIA DE DIGNIDAD

En pacientes con cáncer avanzado y en cuidados paliativos, esta modalidad terapéutica ha mostrado efectos positivos en el bienestar emocional.

El autocuidado en cáncer de mama

En cáncer de mama, el fomento del autocuidado puede mejorar los resultados estéticos, nutricionales, reproductivos y sociales. Según el Modelo de Creencias de la Salud, cuatro variables definen las conductas de salud:

- Vulnerabilidad percibida. La persona debe percibirse vulnerable a la enfermedad.
- Gravedad percibida. La persona debe considerar que las consecuencias de la enfermedad son graves.
- Beneficios percibidos. La persona debe considerar que la conducta de salud mitigará la amenaza de la enfermedad.
- Barreras percibidas. La persona debe considerar que los aspectos negativos de la acción preventiva son superables.

La intervención del psicooncólogo puede representar un momento desencadenador clave para propiciar estas conductas.

Rehabilitación física de la paciente con cáncer de mama

Introducción

Los avances en los tratamientos y el incremento de la supervivencia de las personas con cáncer de mama demandan que los métodos de rehabilitación sean cada vez más efectivos para lograr una mejor calidad de vida. Después del tratamiento se pueden presentar complicaciones, algunas de las cuales se relacionan exclusivamente con los tumores primarios, otras con la disección ganglionar axilar, con la recanalización de los vasos linfáticos¹⁰⁴, con el tratamiento oncológico (quimioterapia o RT), y/o con procesos infecciosos.

La rehabilitación física tiene tres etapas:

- Preventiva: reduce el impacto y severidad de las incapacidades esperadas.
- Restaurativa: busca mejorar y/o retornar al estado premórbido sin incapacidades significativas.
- Soporte: procura facilitar las herramientas para sobreponerse a las dificultades, teniendo una sensación de control y de elección. Trata de adaptar la persona a las circunstancias que han cambiado con la enfermedad y su tratamiento.

Linfedema

Las personas tratadas con disección axilar tienen riesgo de presentar linfedema, que se asocia con el número de ganglios linfáticos extirpados y uso de RT. El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo e impactan negativamente los resultados del tratamiento¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Instaurar una rehabilitación oportuna es fundamental¹⁰⁹.

El linfedema tiene como complicaciones¹¹⁰:

- Infecciones recurrentes (linfagitis, erisipela, celulitis).
- Trastorno de la imagen corporal.
- Baja autoestima situacional y crónica.
- Deterioro de la interacción social.
- Trastorno de la identidad personal.
- Intolerancia a la actividad.
- Déficit de autocuidado.

ETAPAS DEL LINFEDEMA

- Etapa 0: de latencia.
 - Sin datos clínicos de linfedema.
- Etapa I: reversible.
 - Aumento evidente de volumen.
 - Por lo general la elevación del miembro reduce el edema, pero no detiene su progresión.
- Etapa II: espontáneamente irreversible.

- Volumen del miembro aumentado significativamente.
 - Fibrosis linfática (zonas de mayor estancamiento).
 - La elevación del miembro no reduce el edema.
- Etapa III: linfoestática.
- Volumen del miembro aumentado significativamente.
 - Fibrosis linfática (zonas de mayor estancamiento)
 - Extremidades más propensas a infecciones.
 - Incapacidad física.

MANEJO DEL LINFEDEMA Y MOVILIDAD DE LA ARTICULACIÓN DEL HOMBRO EN PERSONAS TRATADAS CON INTENCIÓN CURATIVA

La persona debe conocer el riesgo de presentar linfedema y sus consecuencias, y que este riesgo disminuye con la rehabilitación. Debe brindarse capacitación sobre el masaje de la cicatriz y movilización de fascia una vez retirados los puntos y drenajes. Esto es eficaz para reducir adherencias en los planos profundos, mejorar la flexibilidad y movilidad, disminuir el grosor de la cicatriz y piel sana circundante, y para prevenir el espasmo muscular del músculo pectoral mayor, hombro copado y capsulitis adhesiva.

La movilización de la articulación escapulohumeral debe iniciar desde el primer día posquirúrgico: flexión y extensión del hombro con el codo flexionado a 90°. No deben hacerse movimientos de abducción de hombro durante siete días, ya que los capilares linfáticos en la axila tardan ese tiempo en restablecerse.

A partir del octavo día se debe iniciar el movimiento del brazo, con ejercicios pasivos (con ayuda de otra persona) de flexión, abducción y rotación de hombro. Una vez logrado el arco de movimiento completo habrá de comenzar un programa de ejercicios activos para mantener el sistema linfático permeable y programa de estiramientos musculares de hombro para mantener una dinámica muscular adecuada. En caso de contar con catéter puerto, los ejercicios se adaptarán para prevenir futuras lesiones.

En pacientes con diagnóstico de linfedema se debe evitar:

- Cargar objetos pesados. Se puede trabajar la progresión con trabajo físico y con guía de un profesional.
- Dormir sobre el brazo afectado.
- Aumento de peso.
- Aplicar termoterapia o crioterapia.
- Acupuntura en el brazo afectado.
- Uso de diuréticos, salvo por indicación médica.

La prenda de compresión médica para disminución de riesgo (20-30 mmHg) deberá ser indicada por un especialista en tratamiento de linfedema, brindando las indicaciones correspondientes para viaje, actividad

física y realizar actividades de esfuerzo en el hogar y en el ámbito laboral.

El tratamiento indicado para linfedema es la terapia descongestionante compleja (TDC)^{111,112} o tratamiento físico combinado¹¹³. Aunque el linfedema no tiene curación, este tratamiento puede reducirlo y controlarlo.

Los cuatro componentes de la TDC son:

- Cuidado de las uñas y la piel del cuadrante afectado.
- Drenaje linfático manual (DLM).
- Terapia compresiva con vendas de tracción corta o Circaid® y prendas de compresión médica.
- Ejercicios miolinfoquinéticos¹¹³.

Esta terapia no invasiva en la mayoría de los casos devuelve a la persona el control sobre su linfedema y la reincorpora a una vida funcional. Una persona que ya tiene linfedema debe recibir este tratamiento antes de usar una manga. El uso de la manga sin tratamiento causa edema de la mano y puede hacer pensar a pacientes y médicos que la manga no funciona.

El vendaje neuromuscular con la técnica adecuada y respetando la anatomía linfática se coloca con la intención de estimular el drenaje linfático (TDC); gracias a la elasticidad y adhesivo en S del vendaje, fisiológicamente estimula los receptores aferentes, ejerciendo un cambio de presión intersticial complementando favorablemente la intervención¹¹⁴.

La presoterapia secuencial con una presión de trabajo entre 20 y 40 mmHg y una duración de 20 a 45 minutos forma parte complementaria del DLM.

El ejercicio físico puede ayudar a controlar los síntomas musculoesqueléticos y de movilidad articular. La actividad física, en conjunto con el uso de analgésicos, tienen como objetivo ayudar a la persona con cáncer a mejorar su funcionalidad y restaurar el sentido del control sobre el dolor¹¹⁵. El drenaje linfático, el ejercicio y las prendas de compresión ayudan a reducir los niveles locales de los mediadores inflamatorios, que a menudo se asocian con edema y dolor¹¹⁶; alteración de la imagen corporal y disminución de la libido¹¹⁷.

Intervención de rehabilitación física en pacientes con enfermedad avanzada

Las personas con cáncer de mama en etapas avanzadas pueden tener edema, disminución de la movilidad y úlceras en la piel. Esto dificulta las actividades de la vida diaria, generando pérdida de la independencia y deterioro de la calidad de vida del paciente y sus cuidadores^{118,119}.

La intención de la terapia de rehabilitación en pacientes con enfermedad avanzada es, por lo tanto,

mantener la autosuficiencia el mayor tiempo posible, preservando la movilidad y la fuerza muscular y disminuyendo el dolor. Esto incluye el uso de terapia descomestible compleja o tratamiento físico combinado. Adicionalmente será importante capacitar al cuidador/a primario/a en las técnicas para mantener, mejorar o disminuir la discapacidad.

Conclusiones

En conjunto con el manejo oncológico, es necesario instituir medidas multidisciplinarias encaminadas a mejorar la calidad de vida y los desenlaces globales de las pacientes con cáncer de mama. La inclusión de expertos en rehabilitación, psicología, cuidados paliativos y genética es una parte fundamental del equipo para el tratamiento del cáncer de mama, y esta edición del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario hace especial énfasis en su inclusión temprana y en la toma de decisiones basadas en la evidencia.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

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

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):545-53.
- American Society of Clinical Oncology, Institute of Medicine. From cancer patient to cancer survivor: lost in transition: An American Society of Clinical Oncology and Institute of Medicine Symposium. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
- Khoury MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012;126(23):2749-63.
- Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3808-15.
- Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3792-9.
- Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4222-8.
- Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3871-6.
- Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience. *J Clin Oncol.* 2015;33(4):340-8.
- Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(10):1342-93.
- Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.
- Schneider BP, Zhao F, Wang M, et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(25):3051-7.
- Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(13):1359-67.
- Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1941-67.
- Smith EM, Pang H, Ye C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial-CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(2).
- Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer.* 2007;110(9):2110-8.
- Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(1):31-9.
- Li K, Giustini D, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol.* 2019;26(2):e147-e54.
- Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1840-50.
- Segal R, Evans W, Johnson D, et al. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):657-65.
- Yun YH, Lee KS, Kim YW, et al. Web-based tailored education program for disease-free cancer survivors with cancer-related fatigue: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1296-303.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue. Version 2.2023. Pennsylvania: Plymouth Meeting; 2023.
- Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, et al. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3687-96.
- Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1939-47.
- Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):309-18.

25. Dos Santos M, Hardy-Léger I, Rigal O, et al. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A 3-arm randomized trial. *Cancer*. 2020;126(24):5328-36.
26. Murthy V, Chamberlain RS. Menopausal symptoms in young survivors of breast cancer: a growing problem without an ideal solution. *Cancer Control*. 2012;19(4):317-29.
27. Carter J, Lacchetti C, Andersen BL, et al. Interventions to address sexual problems in people with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline adaptation of cancer care Ontario guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):492-511.
28. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res*. 2005;7(4):R535-40.
29. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, no or maybe? *Mol Cell Endocrinol*. 2021;525:111180.
30. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):655-60.
31. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902; quiz 3-4.
32. Lubián L. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022;13(2):71-100.
33. Cold S, Cold F, Jensen MB, et al. Systemic or vaginal hormone therapy after early breast cancer: A Danish observational cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(10):1347-54.
34. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372(10):923-32.
35. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):73-9.
36. Present CA, Bosserman L, Young T, et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer*. 2007;7(10):775-8.
37. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3877-83.
38. Henry NL, Unger JM, Schott AF, et al. Randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of duloxetine versus placebo for aromatase inhibitor-associated arthralgias in early-stage breast cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):326-32.
39. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):936-42.
40. Franzoi MA, Agostinnetto E, Perachino M, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):e303-e13.
41. Moschen AR, Sammy Y, Marjenberg Z, et al. The underestimated and overlooked burden of diarrhea and constipation in cancer patients. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(7):861-74.
42. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1223-30.
43. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
44. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 2.2023) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
45. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.
46. Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J*. 2008;38(8):635-7.
47. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1166-72.
48. Cadioux B, Coleman R, Jafarinasabian P, et al. Experience with denosumab (XGEVA®) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval. *J Bone Oncol*. 2022;33:100416.
49. Yang SP, Kim TW, Boland PJ, et al. Retrospective review of atypical femoral fracture in metastatic bone disease patients receiving denosumab therapy. *Oncologist*. 2017;22(4):438-44.
50. Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(3):283-98.
51. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918793326.
52. Latrèche A, Bourbonne V, Lucia F. Unrecognized thoracic radiotherapy toxicity: A review of literature. *Cancer Radiother*. 2022;26(4):616-21.
53. Fodor A, Brombin C, Mangili P, et al. Toxicity of hypofractionated whole breast radiotherapy without boost and timescale of late skin responses in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):e480-e7.
54. Kowalczyk L, Deutschmann C, Crevenna R. Radiotherapy-induced fatigue in breast cancer patients. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(3):236-42.
55. West K, Schneider M, Wright C, et al. Radiation-induced oesophagitis in breast cancer: Factors influencing onset and severity for patients receiving supraclavicular nodal irradiation. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2020;64(1):113-9.
56. Leventhal J, Lacouture M, Andriessen A, et al. United States Cutaneous Oncodermatology Management (USCOM) II: A multidisciplinary-guided algorithm for the prevention and management of acute radiation dermatitis in cancer patients. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(11):Sf3585693-sf35856914.
57. Tenorio C, de la Mata D, Leyva JAF, et al. Mexican radiation dermatitis management consensus. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2022;27(5):914-26.
58. Finkelstein S, Kanee L, Behroozian T, et al. Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review. *Support Care Cancer*. 2022;30(6):4663-74.
59. Miretean CC, Iancu RI, Iancu DPT. An underestimated toxicity radiation-induced hypothyroidism in patients multimodally treated for breast cancer. *J Clin Med*. 2021;10(23).
60. Mangesius J, Minasch D, Fink K, et al. Systematic risk analysis of radiation pneumonitis in breast cancer: role of cotreatment with chemotherapy, and targeted therapy. *Strahlenther Onkol*. 2023;199(1):67-77.
61. Bazylka DA, Lytvynenko OO, Demianov VO. Radiation-induced damage to the cardiovascular system after radiation therapy in women with breast cancer. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2022;27:60-83.
62. Eber J, Nannini S, Chambrelain I, et al. [Impact of thoracic irradiation on cardiac structures]. *Cancer Radiotherapie*. 2022;26(3):526-36.
63. Abraham A, Sanghera KP, Gheisari F, et al. Is radiation-induced cardiac toxicity reversible? prospective evaluation of patients with breast cancer enrolled in a phase 3 randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;113(1):125-34.
64. Lin H, Dong L, Jimenez RB. Emerging technologies in mitigating the risks of cardiac toxicity from breast radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2022;32(3):270-81.
65. McEvoy MP, Gomberrawalla A, Smith Smith M, et al. The prevention and treatment of breast cancer-related lymphedema: A review. *Front Oncol*. 2022;12:1062472.
66. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
67. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [Internet]. USA: Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program, National Cancer Institute [consultado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
68. Unger-Saldaña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):465-77.
69. Lord SJ, Bahlmann K, O'Connell DL, et al. De novo and recurrent metastatic breast cancer-A systematic review of population-level changes in survival since 1995. *EClinicalMedicine*. 2022;44:101282.
70. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast*. 2022;65:84-90.
71. Kida K, Olver I, Yennu S, et al. Optimal supportive care for patients with metastatic breast cancer according to their disease progression phase. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(4):177-83.
72. Burt M, Kamal AH. Practical strategies for optimizing and integrating palliative care in cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(12):97.
73. Palliative Care Definition [Internet]. Houston, TX: International Association for Hospice and Palliative Care; 2018. Disponible en: <https://hospicecare.com/what-we-do/projects/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition>
74. Hui D, Bruera E. Models of integration of oncology and palliative care. *Ann Palliat Med*. 2015;4(3):89-98.
75. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112.
76. Dans M, Kutner JS, Agarwal R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Palliative care, version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(7):780-8.
77. Okon T, Christensen A. Overview of comprehensive patient assessment in palliative care [Internet]. UpToDate [actualización: 29 nov 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-comprehensive-patient-assessment-in-palliative-care>
78. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)th. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
79. Rohani C. Early and integrated palliative care as valuable support in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2):215-6.

80. Herny NI, Paluch-Shimon S, Berner-Wygoda Y. Palliative care: needs of advanced breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2018;10:231-43.
81. Levy M, Smith T, Alvarez-Perez A, et al. Palliative care version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):82-113.
82. International Association for Hospice and Palliative Care. Palliative care definition [Internet]. Houston, TX: International Association for Hospice and Palliative Care; 2018. Disponible en: <https://hospicecare.com/what-we-do/projects/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition>
83. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):193-200.
84. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes-a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol*. 2019;58(2):135-46.
85. Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, et al. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (review). *Oncol Rep*. 2013;30(3):1019-29.
86. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrrí A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(1):1-8.
87. Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, et al. Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach. *Front Oncol*. 2019;9:1429.
88. Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Pública Méx*. 2011;53:420-9.
89. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian and pancreatic (version 1.2023) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
90. LaDuca H, Polley EC, Yussuf A, et al. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med*. 2020;22(2):407-15.
91. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Liacuachaqui M, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):389-94.
92. Zugazagoitia J, Pérez-Segura P, Manzano A, et al. Limited family structure and triple-negative breast cancer (TNBC) subtype as predictors of BRCA mutations in a genetic counseling cohort of early-onset sporadic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(2):415-21.
93. Frago-Ontiveros V, Velázquez-Aragón JA, Nuñez-Martínez PM, et al. Mexican BRCA1 founder mutation: Shortening the gap in genetic assessment for hereditary breast and ovarian cancer patients. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222709.
94. Campbell-Enns HJ, Woodgate RL. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review. *Psychooncology*. 2017;26(11):1711-21.
95. Brandão T, Schulz MS, Matos PM. Psychological adjustment after breast cancer: a systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology*. 2017;26(7):917-26.
96. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3355-77.
97. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO, et al. Comparison of younger and older breast cancer survivors and age-matched controls on specific and overall quality of life domains. *Cancer*. 2014;120(15):2237-46.
98. Vázquez OG, Castillo ER, Huertas LA, et al. Guía de práctica clínica para la atención psico-oncológica del cuidador primario informal de pacientes con cáncer. *Psychooncología*. 2015;12(1):87-104.
99. Manne S, Kashy DA, Siegel S, et al. Unsupportive partner behaviors, social-cognitive processing, and psychological outcomes in couples coping with early stage breast cancer. *J Fam Psychol*. 2014;28(2):214-24.
100. Galindo O, Benjet C, Juárez F, et al. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) en una población de pacientes oncológicos mexicanos. *Salud Ment*. 2015;38(4).
101. Galindo-Vázquez O, Benjet C, Cruz-Nieto MH, et al. Psychometric properties of the Zarit Burden Interview in Mexican caregivers of cancer patients. *Psychooncology*. 2015;24(5):612-5.
102. Matthews H, Grunfeld EA, Turner A. The efficacy of interventions to improve psychosocial outcomes following surgical treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Psychooncology*. 2017;26(5):593-607.
103. Galindo-Vázquez O, Pérez-Barrientos H, Alvarado-Aguila S, et al. Efectos de la terapia cognitivo conductual en el paciente oncológico: una revisión. *Gac Mex Oncol*. 2013;12(2):108-15.
104. Dinas K, Kalder M, Zepiridis L, et al. Axillary web syndrome: Incidence, pathogenesis and management. *Curr Probl Cancer*. 2019;43(6):100470.
105. Connell F, Brice G, Jefferson S, et al. A new classification system for primary lymphatic displasias based no phenotype. *Clin Genet*. 2010;77:438-52.
106. Connell F, Gordo K, Brice G, et al. The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic displasia: an update forma 2010 to include molecular findings. *Clin Genet*. 2013;84(4):303-14.
107. Paiva C, Dutra C. Prevalencia de linfedema tras tratamiento de cáncer de mama en mujeres con sobrepeso. *Fisioter Pesqui*. 2016;23(3):263-7.
108. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:799.
109. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. *Breast J*. 2015;21(3):276-84.
110. Yélamos C, Montesinos F, Eguino A, et al. Impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. *Psychooncología*. 2007;4(1):143-63.
111. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology*. 1985;171-80.
112. Morris C, Wonders K. Concise review on the safety of exercise on symptoms of lymphedema. *World J Clin Oncol*. 2015;6(4):43-4.
113. Ciucci JL, editor. Linfología. Sexto Consenso Latinoamericano para el tratamiento del linfedema. Guía de tratamiento [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Nayarit; 2017. Disponible en: <http://www.centrociucci.com.ar/descargas/6-Consenso-2017-nuevo3.pdf>
114. Thomaz J, Tamires S, Ferreira L. Efeito do uso do taping na redução do volume do linfedema secundário ao câncer de mama: revisão da literatura. *J Vasc Bras*. 2018;17(2):136-40.
115. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, et al. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012;(2):2775-809.
116. Vairo GL, Miller SJ, McBrier NM, et al. Systematic review of efficacy for manual lymphatic drainage techniques in sports medicine and rehabilitation: an evidence-based practice approach. *J Man Manip Ther*. 2009;17:e80-e89.
117. Cho Y, Do J, Jung S, et al. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary web syndrome following axillary dissection. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2047-57.
118. Gradalski T. Edema of advanced cancer: prevalence, etiology, and conservative management-a single hospice cross-sectional study. *J Pain Symptom Manage*. 2019;57(2):311-8.
119. Karki A, Simonen R, Malkia E. Impairments, activity limitations and participation restrictions 6 and 12 months after breast cancer operation. *J Rehabil Med*. 2005;37:180-8.