



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

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

Volume 21. Issue. 4, October-December 2022

L-ISSN: 1665-9201

**Propiedades psicométricas del instrumento
PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8)
en población oncológica mexicana**

**New insights about organoids as model
of study for breast cancer research**

**Oncología integradora y atención centrada
en el paciente: ¿la cirugía paliativa tiene
algún papel en estos dos conceptos?**



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

SMeO
SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx



The value of networking

El valor de las redes

Enrique Soto-Pérez-de-Celis^{1,2*}

¹Editor in Chief, Mexican Journal of Oncology; ²Department of Geriatrics, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Among the myriad of changes brought by the pandemic to the way, in which we practice oncology, some of the most drastic ones have been in the field of education. Medical students were no longer able to attend the classrooms, fellows had to stop seeing patients with cancer to treat COVID-19, our sessions and tumor boards became virtual, and we no longer were travelling to medical meetings. The large conference centers and exhibit halls were replaced by virtual meeting rooms, and instead of being in Chicago or Mérida, we sat and obtained oncology knowledge in our living rooms or offices.

In many ways, virtual meetings were a blessing and a success. We were able to keep in touch with the latest research in the field, to keep up with necessary continuous medical education, and to see people from all over the world from the safety of our home. In addition, without the need to make large monetary or time investments in travel, it became easier for people to attend conferences that they had never gone to before all around the world. Some conferences, like the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, even saw an exciting increase in the number of delegates from low-and middle-income countries, who before were unable to join the meeting in person. However, while access was improved by virtual conferencing, we lost the ability to network and to meet with other people sharing our same interests and passions, to discuss projects over a cup of coffee (or a bottle of beer), and to see old and new friends in person.

Last year, during the last Omicron waves, the Annual Meeting of the Mexican Society of Oncology (SMeO) returned in a hybrid format in Monterrey, and we were able to reunite with colleagues, we had not seen in a long time. However, this year SMeO's annual meeting is returning in full force to the city of Chihuahua, in northern Mexico, and me and the rest of the team at the Mexican Journal of Oncology are thrilled of the many interesting developments and activities that will be taking place.

In a world where the most relevant and practice-changing research is presented in global meetings, it is sometimes difficult to understand the place of national or regional meetings. However, there is an incredible value for Mexican oncologists to be able to interact with some of the best and brightest in the various fields of cancer care both nationally and internationally, as happens every year at the SMeO Annual Meeting. Arguably, the most relevant part of this interaction should take place outside of the conference rooms, where new connections leading to exciting new projects or life-changing collaborations can take place. Some of the best connections I have ever made, including meeting my mentor, Dr. Arti Hurria, happened at a conference, and it is an opportunity that cannot be missed.

Many attendees will also be presenting their research at this year's SMeO meeting, both in poster and in oral formats. A few will also obtain awards for that research, including the National Oncology Award and the newly minted Award for Pharmacoeconomic Research, which

***Correspondence:**

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

E-mail: enrique.sotop@incmnsz.mx

2565-005X© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. 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: 28-10-2022

Date of acceptance: 03-11-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.M22000235

Available online: 28-11-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(4):117-118

www.gamo-smeo.com

showcase the best abstracts submitted for the conference. The Mexican Journal of Oncology is looking forward to being the home of those manuscripts, and to publish them in a rapid fashion so that the knowledge can be disseminated beyond the reach of the conference center. We are also very interested in helping researchers turn the work presented in their abstracts into manuscripts that can be published in our journal or elsewhere. To do that, earlier this year, we launched a call for SMeO members interested in participating in the British Medical Journal's course "From Research to Publication" which, through a strong and very high-quality curriculum, provides the foundation for writing a medical manuscript. I'm proud to say that the response from our membership was extraordinary, and we were able to give more than 40 full scholarships to this course.

I sincerely hope that soon we will start seeing more and more papers coming out of our country due to this and other initiatives.

Hence, this November I hope to see many of you, readers of the Mexican Journal of Oncology, at the SMeO Annual Meeting in Chihuahua. The program is very comprehensive, and the speakers are world-class. I also hope that many of you will find the opportunity to approach someone you admire, start a collaboration, or find an interesting new field of cancer care. The Mexican Journal of Oncology is looking forward to receiving your abstracts as full manuscripts and, if you see me at the conference and have a question regarding a potential submission, do not hesitate to ask. After all, that is the most valuable aspects of in-person meetings, human interaction.



Propiedades psicométricas del instrumento PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8) en población oncológica mexicana

Astrid X. Romero-Hernández^{1,2*}, Óscar Galindo-Vázquez², Frank J. Penedo³ y Juan E. Bargalló-Rocha⁴

¹Facultad de Psicología, UNAM, Ciudad de México, México; ²Servicio de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³Cancer Survivorship Program, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, Florida, EE.UU.; ⁴Departamento de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Las personas con cáncer presentan quejas cognitivas subjetivas durante o después del tratamiento oncológico que pueden afectar su calidad de vida. La evaluación de estas por medio de instrumentos de autorreporte permite su canalización a atención neuropsicológica. **Objetivo:** Determinar las propiedades psicométricas del PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8) en una muestra de personas mexicanas con cáncer. **Método:** 200 personas con promedio de edad de 46.34, mayoritariamente en estadios II y III, en tratamiento activo o seguimiento. **Diseño:** Instrumental, no experimental transversal. **Instrumentos:** SF-8 y subescala Efectos sobre la calidad de vida del Instrumento de Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Función Cognitiva. **Análisis:** Estructura factorial, análisis factorial confirmatorio y prueba de validez concurrente. **Resultados:** Se obtuvo un modelo unifactorial que explicó el 73.27% de la varianza, índice de consistencia interna $\alpha = 0.99$, con cargas factoriales altas (0.69, -0.92), que se corroboró con el análisis confirmatorio, con excelentes índices de ajuste. La correlación entre instrumentos fue $r: 0.69$ ($p < 0.01$). **Conclusiones:** La versión mexicana del SF-8 es un instrumento válido y confiable para la medición de quejas cognitivas subjetivas, por lo que se recomienda su uso en el ámbito clínico y de investigación.

Palabras clave: Función cognitiva. Deterioro cognitivo. Quejas cognitivas subjetivas. Cáncer. Calidad de vida.

Psychometric properties of the PROMIS® v2.0 Cognitive Function Short Form (SF-8) in a Mexican cancer population

Abstract

Background: People with cancer present subjective cognitive complaints during or after cancer treatment that can affect their quality of life. The evaluation of these through self-report instruments allows their referral to neuropsychological care. **Objective:** To determine the psychometric properties of PROMIS® v2.0 Cognitive Function Brief Form (SF-8) in a sample of Mexican patients with cancer. **Method:** 200 people with an average age of 46.34, mostly in stages II and III, in active treatment or follow-up. **Design:** Instrumental, non-experimental cross-sectional. **Instruments:** SF-8 and Effects on quality-of-life subscale of the Cancer Therapy Functional Assessment Instrument-Cognitive Function. **Analysis:** Factor structure, confirmatory factor analysis and concurrent validity test. **Results:** An unifactorial model was obtained that explained 73.27% of the variance, internal consistency index $\alpha = 0.99$, with high factorial loads (0.69, -0.92), which was corroborated with the confirmatory analysis, with excellent adjustment indexes. The correlation between instruments was $r: 0.69$ ($p < 0.01$). **Conclusions:** The Mexican

Correspondencia:

*Astrid X. Romero-Hernández

E-mail: astrid.npsic@gmail.com

2565-005X/© 2022 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: 24-01-2022

Fecha de aceptación: 17-07-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000012

Disponible en internet: 28-11-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(4):119-128

www.gamo-smeo.com

version of the SF-8 is a valid and reliable instrument for the measurement of subjective cognitive complaints, so its use in the clinical and research field is recommended.

Keywords: Cognitive function. Cognitive impairment. Subjective cognitive impairment. Cancer. Quality of life.

Introducción

En el año 2020, en el mundo se diagnosticaron 19,292,789 nuevos casos de cáncer, siendo el cáncer de mama (CaMa), el de pulmón y el colorrectal los padecimientos oncológicos más diagnosticados (11.7, 11.4 y 10% del total respectivamente)¹. Por su parte, en México en 2020 el total de nuevos casos fue de 195,499, con CaMa (15.3%), de próstata (13.7%) y colorrectal (7.6%) ocupando los primeros lugares².

Los avances en el diagnóstico y tratamiento para el cáncer han contribuido al aumento de la supervivencia global³, por lo que en la práctica clínica es cada vez más frecuente encontrar pacientes con quejas cognitivas subjetivas (QCS) durante y después del tratamiento oncológico⁴. Las QCS se refieren a la autopercepción de deterioro en memoria, atención y/u otros procesos cognitivos (en comparación con un nivel previo de desempeño), en ausencia de déficits cognitivos objetivos, es decir, medidos con pruebas neuropsicológicas estandarizadas⁵.

La proporción de pacientes con QCS varía entre los distintos tipos de cáncer. Por ejemplo, el 57.9% de pacientes con CaMa refiere problemas de memoria después de la quimioterapia (QT), en comparación con el 20% sin QT⁶. En cáncer de ovario la proporción es del 73%⁷, mientras que en cáncer cervicouterino es del 42%⁸. Por otra parte, en cáncer testicular, el 5% de los pacientes presenta quejas de memoria y el 29% quejas de concentración después de la QT⁹, mientras que en cáncer colorrectal la proporción es del 32% después de la QT, y en el 25% de los casos persisten hasta 12 meses después¹⁰.

En los últimos años, el interés en la función cognitiva en población oncológica se ha incrementado debido a necesidades clínicas, pues los pacientes suelen mostrar preocupación constante sobre su memoria, así como cambios en el desempeño de sus actividades cotidianas (familiares, laborales y/o sociales) y sentimientos de pérdida de control que pueden generar malestar emocional general^{11,12}, impactando negativamente en su calidad de vida¹³. Por tal motivo, la evaluación de estas quejas es un componente importante de la atención a pacientes en tratamiento activo y vigilancia¹⁴, lo cual puede ser un desafío si no se cuenta con las herramientas adecuadas. Una aproximación

práctica en centros oncológicos es evaluar las QCS por medio de cuestionarios y escalas de autorreporte¹⁵, pues permiten que el personal médico recolecte información sobre síntomas e identifique a aquellos pacientes que necesitan ser canalizados con otros profesionales de la salud^{8,16}.

En este sentido, en el ámbito clínico y de investigación existen instrumentos breves, fáciles de administrar e interpretar, que evalúan QCS en cáncer¹⁷. Uno de ellos es el Instrumento de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC-QLQ-C30, por sus siglas en inglés), el cual ofrece medidas de funcionalidad en diferentes aspectos que influyen en la calidad de vida y cuenta con una subescala de dos reactivos dirigidos a la función cognitiva (EORTC-CF), concretamente atención y memoria¹⁸. Por su parte, el Instrumento de Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer-Función Cognitiva (FACT-Cog, por sus siglas en inglés), que además de evaluar QCS en atención y memoria, también considera lenguaje, pensamiento y funcionamiento ejecutivo, evalúa en qué medida se afecta la calidad de vida¹⁹. Consta de cuatro subescalas y está validado en pacientes mexicanas con CaMa; cuenta con un alfa de Cronbach de 0.98²⁰.

A partir del FACT-Cog, el Sistema de Información de Medición de Resultados Notificados por el Paciente (PROMIS, por sus siglas en inglés) creó un banco de 34 reactivos para medir la función cognitiva en diferentes padecimientos²¹, los cuales sirvieron para construir el PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8), que consta de ocho reactivos²². Diferentes investigaciones han reportado adecuadas propiedades psicométricas del SF-8. En un estudio realizado con pacientes con cáncer obtuvo un índice de consistencia interna de 0.96, así como una correlación de -0.421 con la Escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7, por sus siglas en inglés), de -0.617 con el Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9, por sus siglas en inglés), de -0.689 con el Perfil del Estado de Ánimo (POMS, por sus siglas en inglés) y de 0.765 con EORTC-CF²³. Por otra parte, en pacientes con esclerosis múltiple se determinó un alfa de Cronbach de 0.97 y correlaciones moderadas con síntomas de depresión ($r: 0.541$) y barreras en la promoción de la salud ($r: 0.500$)²⁴. En estos

pacientes, Stuifbergen et al.²⁵ observaron una fiabilidad test/retest a los dos meses de ρ : 0.80.

Un instrumento breve como el SF-8 resulta fácil de integrar en la práctica clínica cotidiana de los centros oncológicos, pues su uso, calificación e interpretación es sencilla, además tiene el potencial de validar los síntomas de los pacientes y ofrece una oportunidad para que reciban atención especializada²⁶. Asimismo, la evaluación y el manejo sistemático de los síntomas ha mostrado ser un elemento esencial de la atención del cáncer, pues existen reportes de que el monitoreo sistemático de las QCS mejora la comunicación entre pacientes y el equipo de salud y aumenta la satisfacción con los servicios de atención²⁷.

El SF-8 es un instrumento muy breve, de fácil administración, válido y confiable que permite obtener una medida rápida de las QCS en pacientes con cáncer y otros padecimientos, por lo que puede utilizarse en contextos clínicos y de investigación. Este instrumento aun no se encuentra validado en México, por lo que el objetivo de este estudio es determinar las propiedades psicométricas del SF-8 versión en español en un grupo de pacientes mexicanos con cáncer.

Método

Diseño de estudio

Se utilizó un diseño instrumental, no experimental y transversal²⁸. Se hizo uso de consentimiento informado, donde se explicaron los objetivos del estudio, la participación anónima y voluntaria, así como el manejo confidencial de los datos.

Participantes

Se incluyeron 200 participantes con cáncer, en su mayoría provenientes de una asociación civil que cuenta con redes de trabajo y apoyo en diferentes ciudades del país. El tamaño de la muestra se estableció de acuerdo con la recomendación de Ferrando y Anguiano-Carrasco²⁹, quienes mencionan que para llevar análisis factorial la muestra debe ser al menos $N = 200$. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, con los siguientes criterios de inclusión: a) personas mexicanas con diagnóstico de cáncer; b) cualquier estadio; c) en tratamiento activo o seguimiento; d) 18 años o más, y e) que aceptaran participar por medio de consentimiento informado. El criterio de exclusión fue que tuvieran alguna dificultad lectora que les impidiera contestar el instrumento. Finalmente, el criterio de

eliminación fue que durante el llenado decidieran no seguir participando en el estudio.

Instrumentos

PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8), versión en español

Instrumento breve que mide QCS en un periodo de siete días previos a su llenado. Consta de ocho reactivos y cinco opciones que puntúan del 5 al 1: correspondiendo la puntuación 5 a «nunca», la puntuación 4 a «rara vez (una vez)», la puntuación 3 a «algunas veces (2 o 3 veces)», la puntuación 2 a «a menudo (como una vez al día)» y la puntuación 1 a «muy a menudo (varias veces al día)»²². La versión original cuenta con un alfa de Cronbach de 0.96.

Subescala «Efectos sobre la calidad de vida» del FACT-Cog

Esta subescala consta de cuatro reactivos, y cada uno se puntúa de 0 a 4, correspondiendo la puntuación 0 a «nada», 1 a «un poco», 2 a «algo», la puntuación 3 a «mucho» y 4 a «muchísimo»¹⁹. La versión original cuenta con valores alfa de Cronbach de entre 0.92 y 0.94, mientras que en la versión validada en México en pacientes con CaMa, el alfa de Cronbach es de 0.95²⁰. A mayor puntaje obtenido, menor calidad de vida.

Procedimiento

Juicio por expertos

Se utilizó la versión en español, traducida del inglés por los autores originales. Se llevó a cabo un juicio por expertos conformado por ocho psicólogos clínicos con grado de licenciatura y doctorado y con experiencia en el manejo de pacientes oncológicos. Los reactivos se evaluaron en función de su pertinencia, redacción, lenguaje apropiado para la población, validez teórica, validez aparente y validez de contenido.

Las modificaciones principales se hicieron en la redacción de las instrucciones (se hizo más explícita la forma de respuesta), las opciones de respuesta (se eliminaron los términos «rara vez», «alguna vez», «a menudo» y «muy a menudo») y los reactivos 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8, los cuales presentaban problemas de sintaxis, tiempos verbales y palabras poco utilizadas en español de México.

Prueba piloto

Una vez hechas las modificaciones recomendadas por el grupo de expertos, se realizó una prueba piloto con una muestra de 14 pacientes con CaMa, con el objetivo de detectar palabras confusas o potencialmente ofensivas, así como problemas generales de comprensión de los reactivos por su longitud; también se evaluaron las instrucciones y las opciones de respuesta. Se les pidió a los pacientes que, en caso de detectar alguna dificultad con los reactivos, reformularan aquellos que consideraran confusos, y así mejorar la comprensión. Se eliminaron palabras de los reactivos 4 y 8, pues los complejizaban innecesariamente y dificultaban su comprensión.

Aplicación de instrumentos

La aplicación de los instrumentos se llevó a cabo de manera *online* por medio de un formulario en la plataforma GoogleForms®, el cual fue distribuido por los miembros de una Asociación Civil en distintas ciudades del país. Además de contener los ítems del SF-8 y la subescala «Efectos en la calidad de vida» del FACT-Cog, el formulario incluyó un cuestionario de datos sociodemográficos y el consentimiento informado, en el cual se explicó el objetivo de la investigación, el procedimiento a seguir (mencionando los instrumentos a responder), la duración de la participación (aproximadamente 10 minutos), beneficios potenciales de la investigación y la confidencialidad de los datos. Para que la plataforma permitiera la respuesta de los instrumentos, era necesario que se aceptara la participación en la investigación, de lo contrario se dirigía a otro apartado donde se daba por terminada su participación.

Análisis estadísticos

Se obtuvieron los estadísticos descriptivos de los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra, y de los reactivos, además de análisis de discriminación. En este último caso se obtuvieron la distribución de frecuencias (aquellos que tuvieran más del 50% de las respuestas en una de las opciones sería descartado), puntajes de asimetría y curtosis (valores $> |1|$ mostrarían una distribución no normal²⁹), índices de correlación inter-reactivo (análisis de multicolinealidad para identificar reactivos redundantes (correlación $> 0.85^{30}$), índice de homogeneidad corregida (IHc), correlación reactivo-puntaje total de la escala eliminando del total el reactivo en cuestión (se descartarían aquellos con IHc $< 0.35^{31}$) y la

discriminación de reactivos por medio de grupos extremos contrastados (cuartil 1 y 3), donde se comparan estos grupos en cada uno de los reactivos.

Se efectuó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. En caso de que los datos no tuvieran distribución normal, se consideraría el índice máxima diferencia extrema absoluta (D) para examinar la magnitud del alejamiento de la distribución de los datos respecto de la distribución normal. Si D < 0.30 (alejamiento de pequeño a insignificante) se llevarían a cabo procedimientos paramétricos posteriores³².

Se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio para probar la estructura del instrumento³³, utilizando el método de máxima verosimilitud con rotación promax, que se utiliza cuando los reactivos están asociados³⁴, esperando que la varianza explicada fuera mayor al 40% y que cada reactivo tuviera una carga factorial > 0.40 . Se obtuvo el coeficiente de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) y la prueba de esfericidad de Bartlett. Para conocer la confiabilidad del instrumento se calculó el coeficiente alfa de Cronbach, cuyo valor debía ser $> 0.80^{35}$, y el índice omega de confiabilidad compuesta^{36,37}.

Se realizó un análisis factorial confirmatorio (AFC) para determinar el ajuste del modelo. Se analizaron los siguientes índices: cociente χ^2/gf (CMIN/DF), índices comparativos CFI (*Comparative Fit Index*) y NFI (*Normed Fit Index*), índices de proporción de varianza GFI (*Goodness of Fit Index*) y AGFI (*Adjusted Goodness of Fit Index*) e índices de error SRMR (*Standarized Root Mean Square Residual*) y RMSEA (*Root Mean Square of Aproximation*). Se efectuaron los cambios propuestos en los índices de modificación (*Modification Indices*, MI) para mejorar el ajuste del modelo³⁸.

Por último, para obtener evidencias externas de validez concurrente se realizó correlación de Pearson con la subescala «Efectos en la calidad de vida» del FACT-Cog (esperando correlación > 0.30), pues se ha reportado una asociación negativa entre calidad de vida y QCS³⁹. Los análisis se realizaron en los programas SPSS y AMOS, ambos en su versión 24.

Resultados

Datos sociodemográficos

De las 200 personas con cáncer que participaron en esta investigación, el 84.5% fueron mujeres, con un promedio de edad de 46.34 años (desviación estándar [DE]: 11.54), mínimo 19, máximo 82); el 49.5% tenía estudios de licenciatura y el 32% de ellos eran

Tabla 1. Datos sociodemográficos de la muestra

Característica	f	%	Característica	f	%	
Sexo				Tipo de cáncer		
Mujer	169	84.5	Tiroides	78	39.0	
Hombre	31	15.5	Mama	52	26.0	
Estado civil				Otro		
Casado (a)	89	44.5	Ovario	8	4.0	
Soltero (a)	61	30.5	Testicular	8	4.0	
Divorciado (a)/separado (a)	27	13.5	Cervicouterino	7	3.5	
Unión libre	17	8.5	Linfoma no Hodgkin	6	3.0	
Viudo	6	3.0	Colorrectal	6	3.0	
Escolaridad				Linfoma de Hodgkin	5	2.5
Licenciatura	99	49.5	Próstata	3	1.5	
Bachillerato/profesional técnico	46	23	Pulmón	1	0.5	
Posgrado	45	22.5	Estadio de diagnóstico			
Secundaria	7	3.5	Desconoce	67	33.5	
Otro	2	1.0	II	49	24.5	
Primaria	1	0.5	IV	34	17.5	
Ocupación				IV	34	17.5
Profesionista	64	32.0	III	29	14.5	
Empleado	51	25.5	Recibe tratamiento actualmente			
Hogar	50	25.0	No	148	74.0	
Jubilado	17	8.5	Sí	52	26.0	
Comerciante	10	5.0	Tipo de tratamiento actual			
Estudiante	5	2.5	Yodo radioactivo	18	9.0	
Obrero/técnico	3	1.5	Quimioterapia	15	7.5	
Atención de salud mental				Hormonoterapia	10	5.0
No	116	58.0	Radioterapia	3	1.5	
Sí	84	42.2	Otro	3	1.5	
Tipo de atención de salud mental recibida				Cirugía	1	0.5
Psicología	50	25.0	Inmunoterapia	1	0.5	
Psicología y psiquiatría	24	12.0	Desconoce	1	0.5	
Psiquiatría	8	4.0				
Otro	1	0.5				

f: frecuencia.

profesionistas. El diagnóstico oncológico más frecuente fue cáncer de tiroides (39%), seguido de mama (26%). El promedio de años de diagnóstico fue de 6.94 (DE: 6.56); el 33.5% de las personas desconocía el estadio

clínico de diagnóstico, mientras que el 24% fue diagnosticado en estadio II. En cuanto al tratamiento oncológico, solo el 26% se encontraba recibiendo tratamiento, siendo el más frecuente yodo radioactivo (9%) ([Tabla 1](#)).

Tabla 2. Porcentajes de cada una de las opciones de respuesta de los reactivos del PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8), índices de asimetría y curtosis, correlación inter-reactivo, índices de homogeneidad corregida y discriminación por grupos extremos

Reactivos	Opciones de respuesta (%)					Asimetría	Curtosis	Corr. inter-reactivo	IHc	Grupos extremos
	1	2	3	4	5					
SF1 He pensado con lentitud	34.5	30.5	21.5	10.0	3.5	0.69	-0.33	0.77	0.78	0.001
SF2 Parece como si mi cerebro no funcionara tan bien como siempre	38.5	22.0	22.5	12.5	4.5	0.60	-0.72	0.76	0.83	0.001
SF3 He tenido que esforzarme más de lo normal para seguir el hilo de lo que estoy haciendo	33.0	29.5	26.0	10.0	1.5	0.48	-0.63	0.83	0.88	0.001
SF4 He tenido problemas para alternar entre distintas actividades que requieren pensar	41.0	30.0	19.0	7.5	2.5	0.87	0.03	0.82	0.85	0.001
SF5 He tenido problemas para concentrarme	29.0	29.0	25.0	10.0	7.0	0.59	-0.48	0.85	0.87	0.001
SF6 Me he tenido que esforzar mucho para poner atención, de lo contrario cometí errores	36.0	31.5	18.0	9.5	5.0	0.82	-0.16	0.85	0.90	0.001
SF7 He tenido problemas para formar mis pensamientos	46.0	30.0	15.5	6.5	2.0	1.05	0.45	0.80	0.84	0.001
SF8 He tenido problemas para hacer sumas y/o restas mentalmente	50.0	27.0	12.5	10.0	0.5	1.03	-0.06	0.71	0.67	0.001

IHc: índice de homogeneidad corregida.

Discriminación de reactivos

No se eliminó ningún reactivo con los procedimientos de discriminación (distribución de frecuencias, asimetría y curtosis, índices de correlación inter-reactivo, IHc y grupos extremos contrastados). En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos.

El porcentaje de respuesta más alto correspondió al reactivo «SF8 He tenido problemas para hacer sumas y/o restas mentalmente», con un 50%. El valor de asimetría de este reactivo y de «SF7 He tenido problemas para formar mis pensamientos» sobrepasaron el valor máximo de $|l_1|$ (1.03 y 1.05 respectivamente), indicando que la distribución de los datos no es normal. Por su parte, la correlación inter-reactivo de «SF5 He tenido problemas para concentrarme» y «SF6 Me he tenido que esforzar mucho para poner atención, de lo contrario cometí errores» se encontraron en el límite aceptado de 0.85, por lo que se asumió que los reactivos no son redundantes. Los IHc estuvieron por encima de 0.35. Finalmente, los valores de la prueba t para probar la diferencia entre los puntajes totales de la escala para

grupos extremos (cuartiles 1 y 3) resultaron significativos ($p < 0.05$).

La prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors mostró una significancia de $p < 0.05$, por lo que se asumió que la distribución de los datos muestrales no sigue parámetros de normalidad, sin embargo, el índice de máxima diferencia extrema absoluta obtuvo valores que oscilaron entre 0.199 y 0.307, indicando un alejamiento de insignificante a pequeño de la distribución normal, por lo que se decidió llevar a cabo análisis paramétricos.

Estructura factorial

El instrumento obtuvo un KMO de 0.941, con significancia de $p < 0.001$ en la prueba de esfericidad de Bartlett, con correlaciones entre reactivos que oscilaron entre 0.56 y 0.85. El análisis factorial exploratorio con método de máxima verosimilitud y rotación promax arrojó la existencia de un factor, con una varianza total explicada del 73.27%. Asimismo, el índice de consistencia interna alfa de Cronbach obtenido fue $\alpha = 0.99$,

Tabla 3. Estructura factorial del PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8), cargas factoriales, varianza explicada y consistencia interna

Reactivos	Carga factorial	Varianza explicada	Alfa de Cronbach
SF1 He pensado con lentitud	0.793	73.279%	$\alpha = 0.955$
SF2 Parece como si mi cerebro no funcionara tan bien como siempre	0.840		
SF3 He tenido que esforzarme más de lo normal para seguir el hilo de lo que estoy haciendo	0.906		
SF4 He tenido problemas para alternar entre distintas actividades que requieren pensar	0.882		
SF5 He tenido problemas para concentrarme	0.913		
SF6 Me he tenido que esforzar mucho para poner atención, de lo contrario cometí errores	0.922		
SF7 He tenido problemas para formar mis pensamientos	0.871		
SF8 He tenido problemas para hacer sumas y/o restas mentalmente	0.697		

Tabla 4. Índices de ajuste obtenidos en cada uno de los modelos probados

Modelo	Ajustes realizados, sugeridos por los MI	Índices						
		CMIN/DF	CFI	NFI	GFI	AGFI	SRMR	RMSEA
1 Estructura factorial	-----	3.291 (p=0.000)	0.972	0.960	90.27	0.869	0.0271	0.107 (0.079-0.137)
2	Asociación entre e1 y e2	2.202 (p=0.002)	0.986	0.974	0.953	0.910	0.0204	0.078 (0.046-0.110)
3	Asociación entre e1 y e2, e6 y e8	1.265 (p=0.200)	0.997	0.986	0.971	0.942	0.0164	0.036 (0.024-0.077)
4	Asociación entre e1 y e2, e5 y e8, e6 y e8	0.798 (p=0.697)	1.0	0.992	0.983	0.965	0.0127	0.000 (0.000-0.050)

MI: índice de modificación; e1: error residual 1; e2: error residual 2; e5: error residual 5; e6: error residual 6; e8: error residual 8; CMIN/DF: razón de chi-cuadrada sobre los grados de libertad; CFI: índice de ajuste comparativo; NFI: índice de ajuste normado; GFI: índice de bondad de ajuste; AGFI: índice de bondad de ajuste ajustado; SRMR: residual medio cuadrático estandarizado; RMSEA: error cuadrático medio de aproximación por grado de libertad.

mientras que el índice de confiabilidad compuesta fue $\omega = 0.95$ ([Tabla 3](#)).

Análisis factorial confirmatorio

Se llevó a cabo el AFC para evaluar el ajuste del modelo obtenido. Los índices de modificación marcaron establecer covarianzas entre residuales, de manera que se probaron distintos modelos de covarianza entre ellos, los cuales se pueden observar en la [tabla 4](#).

El modelo 3 fue el que mostró los ajustes más adecuados. Los coeficientes factoriales estandarizados con los índices de ajuste obtenidos resultaron satisfactorios: $\chi^2(18) = 22.765$; CMIN/DF = 1.265; CFI = 0.997;

NFI = 0.986; GFI = 0.971; AGFI = 0.942; SRMR = 0.0164; RMSEA = 0.036 (0.000, -0.077) ($p < 0.001$). Las cargas factoriales fueron estadísticamente significativas y altas (λ estandarizadas entre 0.77 y 0.92, $p < 0.001$). Este modelo aparece en la [figura 1](#), donde se muestran los coeficientes factoriales estandarizados con los índices de ajuste obtenidos.

Validez concurrente

Para el análisis de validez concurrente se utilizaron los puntajes totales del SF-8 y la subescala de «Efecto en la calidad de vida» del FACT-Cog. Se obtuvo una correlación significativa, positiva y moderada ($r: 0.69$; $p < 0.001$).

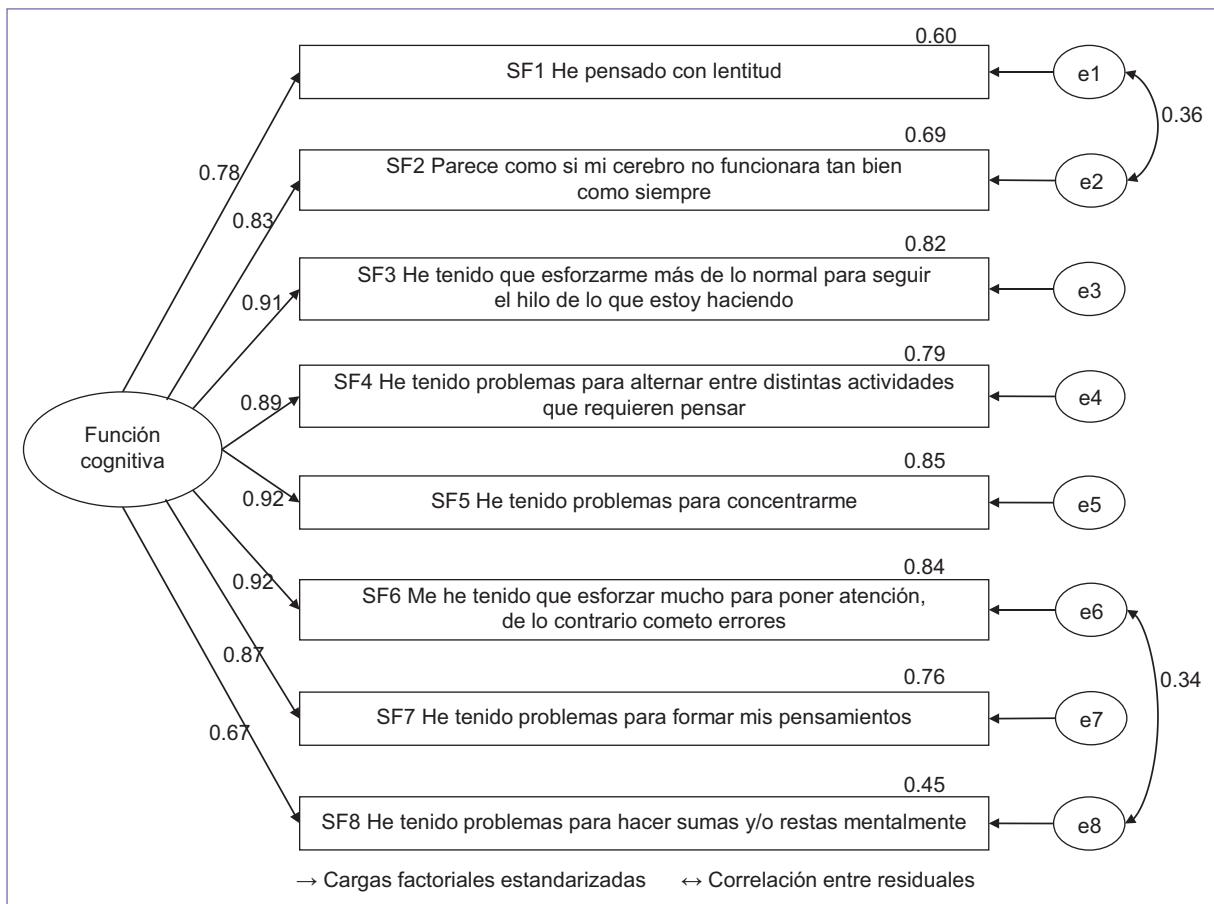


Figura 1. Modelo factorial obtenido del análisis factorial confirmatorio del PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8).

Discusión

En años recientes, las QCS en pacientes con cáncer han tomado importancia, pues afectan la calidad de vida en aquellos que han recibido tratamiento oncológico⁴⁰. Por tal motivo, es necesario contar con instrumentos válidos, confiables, de fácil administración y calificación para que los pacientes sean canalizados a servicios de atención neuropsicológica. Por ello el objetivo de este estudio fue analizar las propiedades psicométricas del instrumento PROMIS® v2.0 Función Cognitiva Forma Breve (SF-8), versión en español, en un grupo de pacientes mexicanos con cáncer.

Los valores de la prueba KMO y de esfericidad de Bartlett mostraron ser adecuados para poder llevar cabo un análisis factorial exploratorio, donde se obtuvieron cargas factoriales altas y medias, una varianza total explicada superior al 70%, y distribución unifactorial de los reactivos, con correlaciones medias-altas entre ellos. Lo anterior concuerda con el estudio

realizado por Fieo et al.⁴¹, quienes reportaron la misma distribución de los reactivos, con varianza total explicada de 90.6.

Por otra parte, el índice de consistencia interna obtenido fue $\alpha = 0.99$, valor similar al reportado en estudios previos con pacientes con esclerosis múltiple ($\alpha = 0.94^{25}$, $\alpha = 0.97^{24}$), cáncer en general ($\alpha = 0.975^{37}$), leucemia linfocítica crónica ($\alpha = 0.96^{23}$) y población general ($\alpha = 0.95^{41}$). En cuanto al índice de confiabilidad compuesta, el obtenido en este estudio fue $\omega = 0.95$, ligeramente más bajo que el obtenido por Fieo et al.⁴¹, con un valor de $\omega = 0.98$. Estos índices demuestran la alta confiabilidad del SF-8.

En cuanto al AFC, los resultados corroboraron la estructura unifactorial, con cargas factoriales altas (entre 0.77 y 0.92) e índices de ajuste excelentes. Lo anterior fue similar a los resultados hallados en un estudio previo, donde los autores reportaron, en particular, un CFI

= 0.995 y RMSEA = 0.050, además de cargas factoriales estandarizadas entre 0.94 y 0.97⁴².

Finalmente, la validez teórica se estimó mediante la correlación con la subescala «Efecto en la calidad de vida» del FACT-Cog, la cual mostró una correlación positiva y moderada significativa. Esto se ha observado en estudios sobre QCS en pacientes con cáncer, es decir, pacientes con mayores quejas subjetivas presentan mayor efecto negativo en la calidad de vida⁴³.

El uso de instrumentos de autorreporte breves como el SF-8 resultan relevantes en la práctica clínica en centros oncológicos, pues su aplicación se torna amigable en pacientes a quienes no se les pueden realizar evaluaciones más largas; además brindan información sobre dificultades en las actividades cotidianas, dado que las afectaciones en la funcionalidad diaria están asociadas a cambios en la función cognitiva⁴⁴. En este sentido, los instrumentos válidos y confiables como el SF-8 representan una primera aproximación a la función cognitiva, dado que proporcionan información sobre síntomas que aquejan a los pacientes.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra que la validez externa podría estar comprometida por tratarse de una muestra por conveniencia, pues sus características sociodemográficas limitan la generalización de los datos a otras poblaciones. Por otra parte, la heterogeneidad de la muestra podría considerarse una limitación, sin embargo autores como Beard y Björgvinsson⁴⁵ mencionan que en los escenarios clínicos reales el trabajo diario involucra poblaciones heterogéneas, con características sociodemográficas y socioeconómicas varias, por lo que sería deseable validar instrumentos con muestras heterogéneas. No obstante, también es cierto que se requieren muestras amplias. Por tal motivo, se sugiere que en futuras investigaciones se amplíe la muestra y se obtenga por medio de otras formas de muestreo en escenarios clínicos y de investigación para probar su utilidad, en diferentes situaciones y circunstancias.

En conclusión, el SF-8 fue adaptado culturalmente y presentó adecuadas propiedades psicométricas en términos de validez y confiabilidad, además de una estructura unifactorial, corroborada por el AFC, con ajustes excelentes, lo que hace de él un instrumento adecuado para medir la función cognitiva en pacientes mexicanos con cáncer. Dadas sus características psicométricas y su facilidad de aplicación e interpretación, se recomienda su uso, pues al ser un instrumento breve, su incorporación a evaluaciones médicas o a protocolos de investigación se facilita significativamente.

Contar con un instrumento breve, válido y confiable resulta beneficioso, ya que permite al médico oncólogo identificar síntomas cognitivos, monitorear su evolución y, en caso de considerarlo necesario, referir a estos pacientes con el profesional de la salud indicado para que reciban atención integral.

Financiamiento

Astrid Ximena Romero-Hernández, alumna del Programa de Doctorado en Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México, agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada, con el registro 697405.

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 el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: All cancers [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [acceso: 21 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: All cancers [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [acceso: 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
3. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, Ruvalcaba-Limón E, Domínguez-Reyes CA, Tenorio-Torres JA, et al. Supervivencia de pacientes con cáncer de mama. Análisis por factores pronóstico, clínicos y patológicos. Ginecol Obstet Mex. 2016;84(8):498-506.
4. Kohli S, Griggs JJ, Roscoe JA, Jean-Pierre P, Bole C, Mustian KM, et al. Self-reported cognitive impairment in patients with cancer. J Oncol Pract. 2007;3(2):54-9.
5. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective cognitive decline in pre-clinical Alzheimer's disease. Annu Rev Clin Psychol. 2017;13:369-96.
6. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, van Dam FS, Nederveen AJ, et al. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. Hum Brain Mapp. 2011;32(8):1206-19.

7. Myers JS, Sousa VD, Donovan HS. Predictors of self-reported memory problems in patients with ovarian cancer who have received chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(5):596-603.
8. Areklett EW, Fagereng E, Bruheim K, Andersson S, Lindemann K. Self-reported cognitive impairment in cervical cancer survivors: A cross-sectional study. *Psychooncology*. 2022;31(2):298-305.
9. Skaali T, Fosså SD, Dahl AA. A prospective study of cognitive complaints in patients with testicular cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2011;9(1):6-13.
10. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, Rourke SB, Bekele T, Renton C, et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: A prospective, longitudinal, controlled study. *J Clin Oncol*. 2015;33(34):4085-92.
11. Jenkins A, Tree JJ, Thornton IM, Tales A. Subjective cognitive impairment in 55-65-year-old adults is associated with negative affective symptoms, neuroticism, and poor quality of life. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(4):1367-78.
12. Hill NL, McDermott C, Mogle J, Munoz E, DePasquale N, Wion R, et al. Subjective cognitive impairment and quality of life: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(12):1965-77.
13. Zeng Y, Cheng ASK, Song T, Sheng X, Zhang Y, Liu X, et al. Subjective cognitive impairment and brain structural networks in Chinese gynaecological cancer survivors compared with age-matched controls: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1-10.
14. Bell ML, Dhillon HM, Bray VJ, Vardy JL. Important differences and meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog). *J Patient Rep Outcomes*. 2018;2(48).
15. Costa DSJ, Loh V, Birney DP, Dhillon HM, Fardell JE, Gessler D, et al. The structure of the FACT-Cog v3 in cancer patients, students, and older adults. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(4):1173-8.
16. Garcia-Ptacek S, Eriksdotter M, Jelic V, Porta-Etessam J, Kåreholt I, Manzano S. Quejas cognitivas subjetivas: hacia una identificación precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2016;31(8):562-71.
17. Bray VJ, Dhillon HM, Vardy JL. Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *J Cancer Surviv*. 2018;12(4):537-59.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
19. Wagner L, Sweet J, Butt Z, Lai JS, Cella D. Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument. *J Support Oncol*. 2009;6:W32-W39.
20. Vázquez L, Galindo O, Bargalló E, Lerma A, Cabrera P, Méndez K, et al. Propiedades psicométricas del Instrumento de Evaluación de Funcionalidad en Tratamiento para el Cáncer - Función Cognitiva (FACT-COG) en pacientes mexicanas con cáncer de mama. *Psicooncología*. 2019;16(2):357-73.
21. Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, et al.; PROMIS Cooperative Group. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007;45(5 Suppl 1):S3-S11.
22. Lai JS, Wagner LI, Jacobsen PB, Cella D. Self-reported cognitive concerns and abilities: two sides of one coin? *Psychooncology*. 2014;23(10):1133-41.
23. Valentine TR, Weiss DM, Jones JA, Andersen BL. Construct validity of PROMIS® Cognitive Function in cancer patients and noncancer controls. *Health Psychol*. 2019;38(5):351-8.
24. Becker H, Stuifbergen A, Lee H, Kullberg V. Reliability and validity of PROMIS cognitive abilities and cognitive concerns scales among people with multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2014;16(1):1-8.
25. Stuifbergen AK, Becker H, Perez F, Morison J, Kullberg V, Todd A. A randomized controlled trial of a cognitive rehabilitation intervention for persons with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2012;26(10):882-93.
26. Fardell JE, Bray V, Bell ML, Rabe B, Dhillon H, Vardy JL. Screening for cognitive symptoms among cancer patients during chemotherapy: sensitivity and specificity of a single item self-report cognitive change score. *Psychooncology*. 2022;31(8):1294-301.
27. Tran TXM, Park J, Lee J, Jung YS, Chang Y, Cho H. Utility of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) to measure primary health outcomes in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2021;29(4):1723-39.
28. Ato M, López J, Benavante A. Un sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología. *An Psicol*. 2013;29(3):1038-59.
29. Ferrando PJ, Anguiano-Carrasco C. El análisis factorial como técnica de investigación en psicología. *Papeles del Psicológico*. 2010;31(1):18-33.
30. Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling. Nueva York: Guilford Press; 2011.
31. Schmeiser CB, Welch C. Test development. En: Brennan RL, editor. *Educational measurement*. Westport, CT: American Council on Education/Praeger; 2006. pp. 307-53.
32. Domínguez-Lara S. Magnitud del efecto para pruebas de normalidad en investigación en salud. *Investigación en Educación Médica*. 2018;7(27):92-3.
33. Thompson B. Exploratory and confirmatory factor analysis: Understanding concepts and applications. Washington D. C.: American Psychological Association; 2004.
34. Lloret-Segura S, Ferreres-Traver A, Hernández-Baeza A, Tomás-Marco I. El análisis factorial exploratorio de los ítems: Una guía práctica, revisada y actualizada. *An Psicol*. 2014;30(3):1151-69.
35. DeVellis RF. Scale development: Theory and applications. North Carolina: SAGE; 2016.
36. McDonald RP. Test theory: A unified treatment. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates; 1999.
37. Dunn TJ, Baguley T, Brunsden V. From alpha to omega: a practical solution to the pervasive problem of internal consistency estimation. *Br J Psychol*. 2014;105(3):399-412.
38. Hu L, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*. 1999;6(1):1-55.
39. Crouch A, Champion VL, von Ah D. Comorbidity, cognitive dysfunction, physical functioning, and quality of life in older breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2022;30:359-66.
40. Vega JN, Dumas J, Newhouse PA. Self-reported chemotherapy-related cognitive impairment compared with cognitive complaints following menopause. *Psychooncology*. 2018;27(9):2198-2205.
41. Fieo R, Ocepek-Welikson K, Kleinman M, Eimicke JP, Crane PK, Cella D, et al. Measurement equivalence of the Patient Reported Outcomes Measurement Information System® (PROMIS®) Applied Cognition-General Concerns, short forms in ethnically diverse groups. *Psychol Test Assess Model*. 2016;58(2):255-307.
42. Iverson GL, Marsh JM, Connors EJ, Terry DP. Normative reference values, reliability, and item-level symptom endorsement for the PROMIS® v2.0 Cognitive Function-Short Forms 4a, 6a and 8a. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021;36(7):1341-49.
43. Hill NL, McDermott C, Mogle J, Munoz E, DePasquale N, Wion R, et al. Subjective cognitive impairment and quality of life: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(12):1965-77.
44. Bonilla J, Rodríguez R, Trujillo PA, González AP, Gonzalez A. Desempeño cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia. *Gac Mex Oncol*. 2016;15(4):199-206.
45. Beard C, Björgvínsdóttir T. Beyond generalized anxiety disorder: psychometric properties of the GAD-7 in a heterogeneous psychiatric sample. *J Anxiety Disord*. 2014;28(6):547-52.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Terapia láser de baja frecuencia y mucositis oral en oncología pediátrica: sinopsis de revisiones sistemáticas

Jeniffer Cabeza-Valdebenito, Constanza Pino-Palma, Bernardita Fuentes-Palma y Héctor Fuentes-Barriá*

Facultad de Odontología, Universidad Andrés Bello, Concepción, Chile

Resumen

La mucositis oral (MO) afecta a niños y jóvenes con tratamiento oncológico, donde se ha sugerido la terapia láser de baja potencia (o LLLT por sus siglas en inglés) como método preventivo. El objetivo de este trabajo fue analizar mediante una sinopsis, los efectos de la LLLT sobre la prevención y tratamiento del cuadro clínico de MO en población pediátrica oncológica tratada con radioterapia y/o quimioterapia. Se realizó una búsqueda electrónica de revisiones sistemáticas publicadas entre 2018 y 2021 en la base de datos Medline, metabuscador Epistemonikos y registro Google Académico. La estrategia de búsqueda fue “low-level light therapy AND oral mucositis AND pediatric patient”. Se encontraron 273 artículos, analizándose dos revisiones sistemáticas. La LLLT mostró disminuir el riesgo de MO (OR = 0.50, IC 95%, 0.29 a 0.87) mejorando el cuadro clínico al séptimo día (RR= 0.90, IC 95%, 0.46 a 1.78) con pocos eventos adversos. La LLLT parece disminuir el riesgo de MO y la gravedad del cuadro, aunque se requieren de más estudios para identificar una dosis óptima.

Palabras clave: Terapia láser de baja frecuencia. Mucositis oral. Paciente pediátrico. Neoplasias.

Low-level laser therapy and oral mucositis in pediatric oncology: synopsis of systematic reviews

Abstract

Oral mucositis (OM) affects children and young people with cancer treatment, where low-level laser therapy (LLLT) has been suggested as a preventive method. The objective of this article was to analyze, by means of a synopsis, the effects of LLLT on the prevention and treatment of the clinical picture of OM in a pediatric cancer population treated with radiotherapy and/or chemotherapy. An electronic search of systematic reviews published between 2018 and 2021 was performed in the Medline database, Epistemonikos metasearch engine and the Google Scholar registry. The search strategy was “low-level light therapy AND oral mucositis AND pediatric patient”. 273 articles were found, analyzing two systematic reviews. LLLT was shown to reduce the risk of OM (OR = 0.50, 95% CI, 0.29 to 0.87), improving the clinical picture on the seventh day (RR = 0.90, 95% CI, 0.46 to 1.78) with few adverse events. LLLT seems to reduce the risk of OM and the severity of the condition, although more studies are required to identify an optimal dose.

Keywords: Low frequency laser therapy. Oral mucositis. Pediatric patient. Neoplasms.

***Correspondencia:**

Héctor Fuentes-Barriá

E-mail: hectorfuentesbarria@gmail.com

2565-005X/© 2022 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: 06-02-2022

Fecha de aceptación: 30-06-2022

DOI: [10.24875/j.gamo.22000020](https://doi.org/10.24875/j.gamo.22000020)

Disponible en línea: 02-08-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(4):129-134

www.gamo-smeo.com

Introducción

La mucositis oral (MO) es una de las complicaciones más comunes en los tratamientos oncológicos no quirúrgicos, producto de la quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT)¹. Esta patología se caracteriza por presentar complicaciones como: eritema, edema, ulceraciones orales, disfagia, odinofagia, alteraciones del gusto, dificultades de fonación y dolor entre otras manifestaciones, siendo el dolor de gran importancia, producto del requerimiento analgésico y/o nutricional que conlleva a grandes impactos sobre la calidad de vida a causa de los mayores riesgos de infecciones asociadas a la liberación de radicales libres, que inducen la proliferación de microorganismos y patógenos bacterianos potenciadores del proceso de inflamación y degradación epitelial²⁻⁷.

Esta sintomatología es modulada por múltiples factores propios de la RT, tales como la dosis de radiación, volumen de los tejidos irradiados y la distribución de este, mientras que los agentes de la QT actúan tanto contra las células neoplásicas como las normales, de modo tal que la renovación de la mucosa oral y otros tejidos se ve afectada en pacientes jóvenes, aumentando el riesgo de empeorar la salud oral^{8,9}. En este sentido, en los últimos años se ha descrito la terapia láser de baja frecuencia (LLLT) como un profiláctico oral, cuya efectividad se vincula a la aplicación de luz como mecanismo potenciador sobre los factores de crecimiento (regeneración de tejidos) y reductor del proceso inflamatorio, sensación de ardor y dolor provocado por lesiones atribuidas a la MO¹⁰⁻¹⁵.

Metodología

Objetivo

Analizar los efectos de la LLLT sobre la prevención y tratamiento del cuadro clínico de MO en población pediátrica oncológica tratada con RT y/o QT, para lo cual se realizó una sinopsis cualitativa de revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados (ECA).

Metodología

Esta sinopsis fue basada en el *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones* en concordancia con el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)^{16,17}.

Criterios de elegibilidad

La elegibilidad de los estudios incluyó la metodología del acrónimo PICOT (participantes, intervención, comparación, *outcome* y tipo de estudio), considerando los siguientes criterios de inclusión:

- Participantes: población pediátrica considerada para efectos de este trabajo con una edad ≤ 24 años, con diagnóstico de MO secundario al tratamiento oncológico de RT y QT.
- Intervención: LLLT en cualquier longitud de onda, intensidad y frecuencia, aplicada de manera local en la mucosa oral.
- Comparación: no aplica.
- Outcome de interés: riesgo de MO, gravedad del cuadro clínico y efectos adversos.
- Tipo de estudios: revisiones sistemáticas con metaanálisis de ECA.

Fuentes de datos y búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica de revisiones sistemáticas de ECA entre los años 2018 y 2021 en la base de datos Medline por medio de PubMed, meta-buscador Epistemonikos y registro Google Académico. La búsqueda se realizó inicialmente en marzo y se actualizó en diciembre del 2021. La estrategia fue construida con base en los términos *Medical Subject Headings* (MeSH): “low-level light therapy”, “oral mucositis” y “pediatric patient” en conjunto con el operador booleano “AND” de modo tal que se utilizó para todas las búsquedas la siguiente estrategia: “low-level light therapy AND oral mucositis AND pediatric patient”.

Selección de estudios y recopilación de datos

Los títulos, resúmenes y textos completos de los artículos seleccionados fueron revisados de forma independiente por dos investigadores (J.C.V y C.P.P) y por desacuerdos con respecto a la inclusión de un artículo se decidió un tercer revisor supervisor (B.F.P), quien actuó como árbitro. El proceso de extracción y síntesis de datos se centró en la siguiente información: autor principal, título, diseño de estudio, año de publicación, población analizada, protocolo de LLLT usado, número de bases de datos y estudios encontrados, número de estudios analizados, objetivo del escrito y la conclusión del trabajo. Adicionalmente se contactó a los autores correspondientes si algunos datos no estaban disponibles.

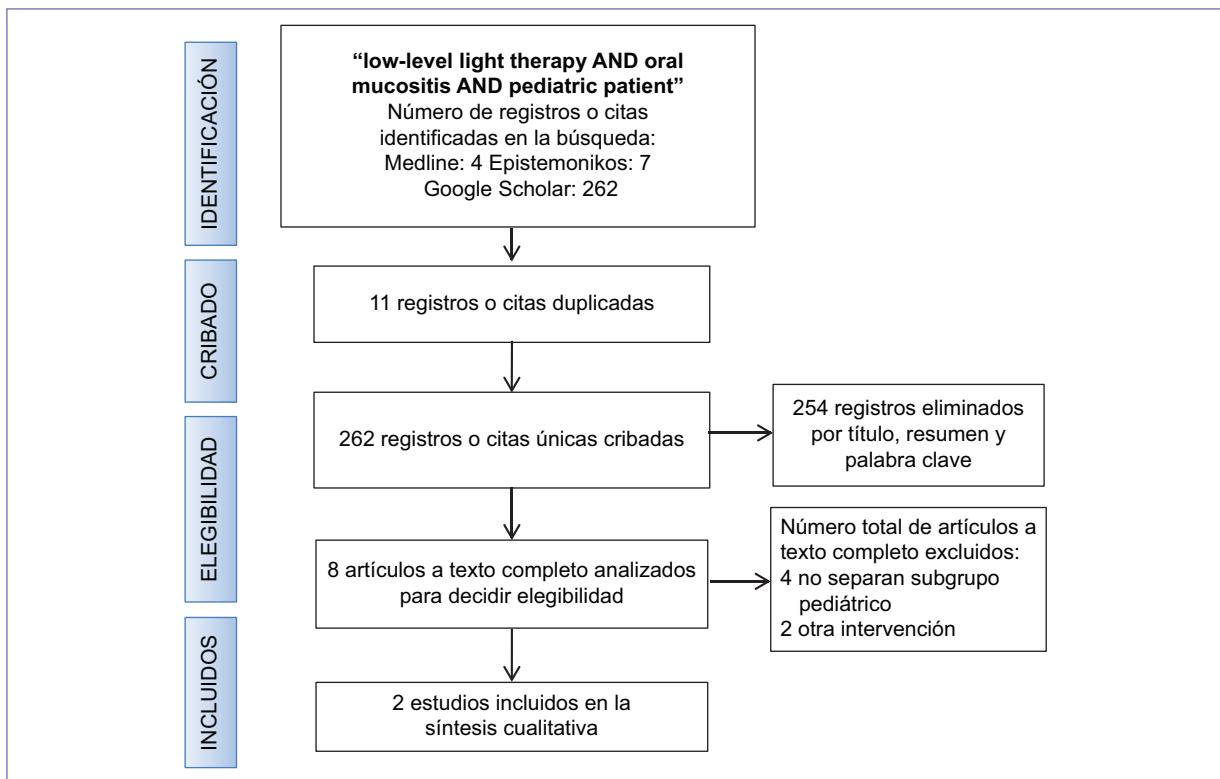


Figura 1. Flujograma PRISMA. Elaboración propia con base en la lista de chequeo PRISMA.

Evaluación de calidad metodológica

Los estudios incluidos en esta sinopsis de revisiones sistemáticas de ECA se evaluaron para el riesgo de sesgo según *The Assessing the Methodological Quality of Systematic Review The Development Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*¹⁸. Esta herramienta consta de 16 ítems y tiene la validez de contenido para medir la calidad metodológica, además de la fiabilidad de las revisiones sistemáticas; a cada uno de los 16 ítems se le asigna una puntuación de 1 si cumple el criterio específico o una puntuación de 0 si no cumple el criterio, no es clara o no es aplicable, definiendo de esta forma si el artículo posee una calidad metodológica baja (≤ 8 puntos), media (≤ 12 puntos) y alta (> 12 puntos). La valoración de las revisiones sistemáticas seleccionadas fue revisada de forma independiente por dos investigadores (J.C.V y C.P.P) y los desacuerdos fueron zanjados por un tercer revisor (H.F.B).

Resultados

La búsqueda preliminar identificó 273 revisiones sistemáticas elegibles. Al aplicar los límites de búsqueda

de los criterios de selección, quedaron incluidas dos revisiones sistemáticas de ECA para el análisis cualitativo (Fig. 1)^{19,20}.

Los datos de las dos revisiones analizadas se extrajeron por medio de un formulario estandarizado, donde se detectaron las bases de datos reportadas en la búsqueda electrónica, cuyo resultado arrojó la obtención de 467 registros potenciales, de los cuales 13 ECA se analizaron mediante metaanálisis, siendo la calidad metodológica de la evidencia evaluada por la herramienta Cochrane (Tabla 1)^{19,20}. En general, la evaluación realizada por los autores del presente resumen presentó una calidad metodológica media y alta (bajo riesgo de sesgo) para las dos revisiones sistemáticas de ECA incluidas (Tabla 2).

Discusión

El presente resumen de revisiones sistemáticas analizó los efectos de la LLLT sobre la prevención y tratamiento del cuadro clínico de MO en población pediátrica oncológica tratada con RT y/o QT.

En este contexto, en la literatura se ha reportado que alrededor del 90 al 97% de los pacientes tratados con

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados (ECA)

Autor principal	Bases de datos incluidas	Diseño de estudios	Estudios encontrados y analizados	Riesgo sesgo Cochrane
Anschau et al., 2019 ¹⁹	– Medline – Embase – Cochrane Library – Gray literature	ECA	265/5	Bajo
He et al., 2018 ²⁰	– Medline – Embase – Central – Physiotherapy Evidence Database	ECA	202/8	Bajo

Tabla 2. Evaluación y valoración AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Review The Development Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews 2*), objetivos y conclusiones de las revisiones sistemáticas analizadas

Autor principal	Puntuación AMSTAR-2																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
Anschau et al., 2019 ¹⁹	S	S	S	SP	S	S	S	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	14
Objetivo									Conclusiones								
Revisar la efectividad de la LLLT en el tratamiento curativo de la MO en pacientes que reciben terapia contra el cáncer									No existen pruebas suficientes para señalar efectividad en el tratamiento curativo de la MO en niños. Sin embargo, la LLLT demuestra potencial para disminuir el tiempo de resolución de las lesiones de MO								
Autor principal	Puntuación AMSTAR-2																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Total
He et al., 2018 ²⁰	S	S	S	SP	S	S	N	SP	SP	S	S	S	S	S	N	S	11
Objetivo									Conclusiones								
Sintetizar la evidencia clínica sobre los efectos de LLLT en la prevención y el tratamiento de MO inducida por quimioterapia									La LLLT reduce la MO y disminuye la gravedad media de la MO en pacientes pediátricos y jóvenes con cáncer. La LLLT también reduce la gravedad promedio de la MO y dolor bucal								

LLLT: terapia láser de baja frecuencia; MO: mucositis oral.

RT y/o QT son diagnosticados con MO, transformándose esta patología en un factor limitante al momento de su tratamiento a causa del dolor, siendo estos reportes concluyentes con las revisiones analizadas que relacionan la LLLT con disminuciones del dolor¹⁹⁻²². En relación con esta asociación se sabe que el mecanismo de fotoestimulación de cromóforos vinculado a la LLLT provoca una inducción del trifosfato de adenosina sobre las células de la mucosa oral, cuyo resultado conlleva un aumento del metabolismo celular²³. En cuanto a las propiedades de la LLLT sobre población pediátrica, se han indicado efectos fotomecánicos que conllevan mayor proliferación

celular positiva sobre el proceso de reparación de cicatrices y expresiones de colágeno, sin embargo esta relación aun es objeto de debate producto de la heterogeneidad de resultados²⁴⁻²⁶.

Respecto a los reportes de Anschau et al.¹⁹, se evidenció una disminución del 62% sobre el riesgo de MO con grado igual o mayor a 2, mientras que He et al.²⁰ indican un efecto preventivo significativo como profiláctico para detener la evolución a grado 3 o mayor, donde ninguno de las dos revisiones analizadas incluyó un análisis sobre la extensión de lesiones provocadas por la MO, ni la evolución de estas tras una LLLT. Por otro

lado, en la literatura se observan disminuciones sobre la gravedad de la MO al igual que con las tasas de aparición del dolor²⁷. En cuanto a la dosis óptima de aplicación tampoco existe un consenso para población pediátrica producto de los diversos factores moduladores de la LLLT como la longitud de onda, dosis y el tiempo de exposición al tratamiento, cuyos efectos muestran diferentes resultados en longitudes de onda de entre 830 y 970 nm aplicadas en densidades de 4 a 6.5 J/cm², observándose aumentos sobre la actividad mitocondrial y el metabolismo celular que conlleva a efectos analgésicos y antiinflamatorios en las mucosas^{25,28}, siendo esta información reportada en la literatura coincidente con la revisión de Anschau et al.¹⁹. Finalmente, respecto a los principales hallazgos de las revisiones se puede apreciar un potencial sobre la disminución del riesgo de MO (*odds ratio* [OR]: 0.50; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.29-0.87) y evolución del cuadro clínico al séptimo día de LLLT (riesgo relativo [RR]: 0.90; IC 95%: 0.46-1.78), mostrando pocos eventos adversos^{19,20}, siendo el riesgo de sesgo de estos resultados bajo en función del análisis Cochrane realizado por los autores, cuyo reporte concuerda con el análisis de calidad realizado en la presente síntesis.

Conclusión

Existe evidencia moderada acerca de la efectividad de la LLLT en la disminución del riesgo de MO y la gravedad del cuadro clínico. Aunque no es posible identificar una dosis óptima para su efectividad, por tanto, se requieren nuevas revisiones sistemáticas de ECA que logren responder estas interrogantes.

Limitaciones del estudio

El nivel de evidencia de la presente sinopsis de revisiones sistemáticas corresponde al eslabón 4 de los postulados de Haynes, siendo las revisiones sistemáticas de ECA con metaanálisis la mejor evidencia dentro de las síntesis para la toma de decisiones clínicas²⁹. Esto sumado al bajo riesgo de sesgo reportado en ambas revisiones por sus autores, como la calidad de la evidencia evaluada en el presente resumen, sustentan una alta confiabilidad en los hallazgos plasmados. No obstante, este trabajo se encontró limitado principalmente por los escasos metaanálisis exclusivos para población pediátrica, puesto que las revisiones sistemáticas reportadas por la búsqueda en su mayoría no generaban subgrupo para la población estudio.

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.

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

Bibliografía

1. Bell A, Kasi A. Oral Mucositis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565848>
2. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006;12(3):229-41.
3. Florentino A, Macedo D, David E, Carvalho K, Guedes C. Tratamento da mucosite oral com laser de baixa potência: revisão sistemática de literatura. Rev Cien Med (Campinas). 2016;24(2):85-92.
4. Navarro WP, Leiva CC, Donoso-Hofer F. Mucositis oral: Actualización en el diagnóstico, prevención y tratamiento. Int J Odontostomat. 2021;15(1):263-70.
5. Jadaud E, Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? Laser Ther. 2012;21(4):297-303.
6. Jeldres M, Amarillo D, Lorenzo F, García F, Cuello M. Patogenia y tratamiento de la mucositis asociada al tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Rev Urog Med Int. 2021;6(1):4-13.
7. Daugelaite G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. Medicina (Kaunas). 2019;55(2):25.
8. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Diaz RS, Giordani AJ, Segreto RA, et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. Lasers Med Sci. 2017;32(4):827-32.
9. Ribeiro ILA, Melo ACR, Limão NP, Bonan PRF, Lima Neto EA, Valença AMG. Oral mucositis in pediatric oncology patients: A nested case-control to a prospective cohort. Braz Dent J. 2020; 31(1):78-88.
10. Figueiredo AL, Lins L, Cattony AC, Falcão AF. Laser therapy in the control of oral mucositis: a meta-analysis. Rev Assoc Med Bras (1992). 2013;59(5):467-74.
11. Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar W, Al-Akwa A. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2017;17:188-93.
12. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. J Lasers Med Sci. 2014;5(2):58-62.
13. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al.; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019;27(10):3969-83.

14. Peng J, Shi Y, Wang J, Wang F, Dan H, Xu H, et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(4):387-97.
15. Peralta-Mamani M, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Rubira-Bullen IRF, Honório HM, Rubira CMF, et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;138:14-23.
16. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaf J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W65-94.
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. *BMJ*. 2017;358: j4008.
19. Anschau F, Webster J, Capra MEZ, de Azeredo da Silva ALF, Stein AT. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2019;34(6):1053-106.
20. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):7-17.
21. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluación de la terapia con láser de bajo nivel en la prevención y el tratamiento de la mucositis inducida por radiación: un estudio aleatorizado doble ciego en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. *Oncol oral*. 2011;47(12):1176-81.
22. Mañas A, Cerezo L, de la Torre A, García M, Alburquerque H, Ludeña B, et al. Epidemiología y prevalencia de candidiasis orofaringea en pacientes españoles con tumores de cabeza y cuello sometidos a tratamiento con radioterapia sola o en combinación con quimioterapia. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(10):740-6.
23. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile*. 2011;139(3):373-381.
24. Lai CC, Chen SY, Tu YK, Ding YW, Lin JJ. Effectiveness of low level laser therapy versus cryotherapy in cancer patients with oral mucositis: Systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;160:103276.
25. Haslerud S, Lopes-Martins RA, Frigo L, Bjordal JM, Marcos RL, Naterstad IF, et al. Low-Level Laser Therapy and Cryotherapy as Mono-and Adjunctive Therapies for Achilles Tendinopathy in Rats. *Photomed Laser Surg*. 2017;35(1):32-42.
26. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendehdar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(3):e27403.
27. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: a systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol*. 2013;49(2):102-7.
28. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):363-70.
29. DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. Assessing pre-appraisal evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Evid Based Nurs*. 2009;12:99-101.



New insights about organoids as model of study for breast cancer research

Ignacio U. Macías-Paz, Alejandro Rivera-Arenas, Elizabeth Reyna-Beltrán, and Alejandra Tavera-Tapia*

Dr. Alberto Romo Caballero's School of Medicine, Research Division, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tampico, Tamps., Mexico

Abstract

Although the current advances in breast cancer (BC) research, it is still one of the leading causes of death from neoplastic diseases in women and causes millions of new cases worldwide. It has become evident that traditional methods used for BC research have serious limitations. We have reviewed the most recent findings in the application of Breast Cancer Organoids (BCOs) to explore extremely rare BC forms, BC hallmarks, biobanks, and interaction with the microenvironment. Moreover, we explored the importance of its applicability in clinical trials, drug screening, and personalized medicine.

Keywords: Organoids. Breast cancer. Clinical trials. Personalized medicine.

Nuevas perspectivas sobre organoides como modelo de estudio para investigación en cáncer de mama

Resumen

A pesar de los avances actuales en la investigación del cáncer de mama (CM), sigue siendo una de las principales causas de muerte por enfermedades neoplásicas en mujeres y provoca millones de casos nuevos en todo el mundo. Se ha hecho evidente que los métodos tradicionales utilizados para la investigación en CM tienen serias limitaciones. Hemos revisado los hallazgos más recientes en la aplicación de organoides de cáncer de mama (OCM) para explorar formas extremadamente raras de CM, características distintivas de CM, biobancos e interacción con el microambiente. Además, exploramos la importancia de su aplicabilidad en ensayos clínicos, cribado de fármacos y medicina personalizada.

Palabras clave: Organoides. Cáncer de mama. Ensayos clínicos. Medicina personalizada.

Introduction

BC and traditional models of study

Among females, BC is the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of cancer death. More than 2.1 million new cases are diagnosed every year worldwide, with an estimated incidence of 24.2%

and a mortality rate of 15% in females.¹ The most used methods of study for BC include 2D monolayer cells, patient-derived xenografts (PDXs), and genetically engineered mouse models (GEMMs). 2D monolayer cells have some advantages as easy management, feasible establishment, and are the most economic model for BC research². Although, it is a model that does not bear similarity to the original tumor as it becomes

*Correspondence:

Alejandra Tavera-Tapia

E-mail: ataveratapia@gmail.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. 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: 18-08-2022

Date of acceptance: 21-09-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000110

Available online: 28-11-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(4):135-142

www.gamo-smeo.com

immortalized; it does not reflect the interaction with the microenvironment; can acquire mutations that do not originate in the original tumor due to the 2D culture and do not acquire a constitution like an organ, therefore, the cellular hierarchy is lost. On the contrary, PDXs and GEMM models are more complex and suitable to outmatch some problems inherent to cell lines. The PDXs consist of tumor tissue or tumor cells from a patient, which are implanted into an immune compromised or humanized mouse. PDXs are models that can be used to evaluate drugs for treatments, preserve a certain degree of tumor hierarchy, heterogeneity, and functions from the original tissue. Beckhove et al., 2003, developed the first PDX using human primary BC transplants and DeRose et al., 2011, established clinically defined BC subtypes PDX models^{3,4}. In the case of GEMMs, they are useful to study genetic pathways, therapeutic approaches, cancer progression, and metastasis. The first GEMM to model Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2+) BC was obtained by Muller et al., 1988, and a GEMM developed to model *BRCA1* BC was obtained by Behbod et al., 1999, to study the involvement of specific genes in oncogenesis^{5,6}. Although these advantages, there are caveats that prevent its translation into clinics. Among them, the complete heterogeneity of the tumor is not preserved, its maintenance is more expensive and technically more difficult, and in the case of GEMMs, the establishment takes longer to perform. Both models are hampered by the interspecies difference, the microenvironment is not fully recapitulated and mouse stroma can interfere with therapeutic response, for instance. They show poor clinical predictability and reproducibility, specific therapies cannot be tested, and high-throughput screening cannot be performed⁷⁻⁹. Hence, there is still a gap in research that requires other models¹⁰.

Organoids definition

Organoids are three-dimensional (3D) structures that can be derived from pluripotent stem cells (PSCs), adult cellular tissue (stem or differentiated cells), embryonic progenitors, tissue segments, and whole organ explants¹¹. The concept was first used in 1946 concerning a tumor case study¹². Its meaning evolved to commonly refer to tissues or structures that resemble an organ; however, until the development of organoids in 2009, this concept was used specifically for self-organizing *in vitro* structures¹³. They are a useful tool to investigate organogenesis, repair, homeostasis, and disease modeling, including

single-gene disorders and more complex maladies, such as cancer^{14,15}. The advent of the “organoid era” began with the establishment and development of organoids from the intestine, until today the best characterized system¹³. Since then, organoids from several other tissues have been established and modified genetically for disease modeling or have been obtained from tumor tissues, leading to the development of the so-called tumor or cancer organoids¹⁶.

Strengths as models of study

Breast cancer organoids (BCOs) have become an option for cancer study because they offer advantages and alternatives over the traditional methods. BCO can be established from the tumor tissue in culture, even from minor sources. Other benefits include the lower generation time for a stable organoid model, the efficiency of passage, and overall, the cost is affordable in comparison with animal models¹⁷. BCOs also provide a solid and reproducible platform to perform high-precision assays, which is limited and not always reproducible in the other models. This advantage can be applied in drug screening for novel treatments, single-cell profiling for transcriptome and epigenome analysis, and whole-exome and whole-genome sequencing, among other approaches¹⁸. Furthermore, BCOs preserve the 3D structure, all the cells and interactions involved in the tumor which are lost in the 2D cultures, together with the tumor heterogeneity including immune components and intercellular interactions between tumorigenic cells, the matrix, and the tumor niche¹⁹. Furthermore, because its technology does not depend on an animal, there are no interspecies interferences²⁰. Moreover, BCOs are amenable to translational research including creating self-personalized models of a patient tumor, which can be molecularly profiled and tested for multiple drugs to find better therapeutic and individualized options. They can be preserved in long collections known as biobanks for further investigation. In addition, their application in clinical trials with comparison purposes is increasing, as it seems to be a more accurate model for personalized medicine (Fig. 1).

Disadvantages

The use of BCO has been largely discussed, as they still have limitations. It has been demonstrated that BCOs resemble the primary tumor at genomic, transcriptomic, and proteomic level. Nonetheless, it is

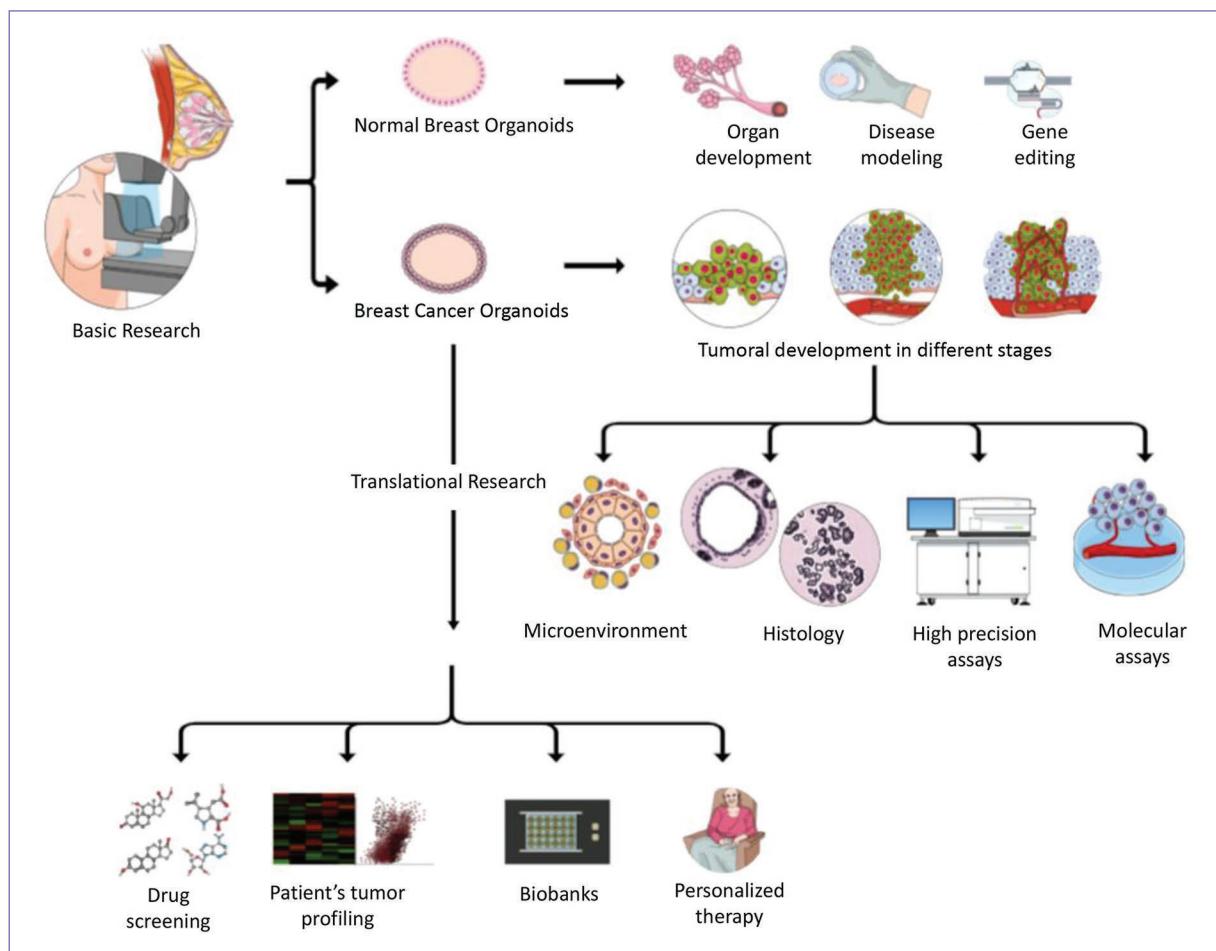


Figure 1. Applications of organoids in basic and translational Breast Cancer (BC) research.

debated until which point these signals remain identical to the tumor of origin. If the culture conditions interfere and, for example, the length and number of passages can also alter the expression levels of the BCO, leading to a loss of intratumor heterogeneity²¹. They initially provide a platform to understand the niche, but as the culture condition is extended, specific cell types could be enriched. In particular, a report has examined that culture favors the growth of a percentage of benign cells that in the tumor would act as supporters of growth, and in consequence, the natural evolution of the tumor is masked *in vitro*²². When the BCOs are not “contaminated” by such epithelial supporters cells, are possible to study the effect of particular environmental factors and/or perform cocultures with stromal cells to comprehend these interactions, but as such there are authors that comment that these systems are no longer *per se* the original tumor²³. Other concerns include that each study of BCO has differences in the culture

media, time for passaging, and/or strategies for generating the organoids; as consequence, there is a strong need of international standardization in the pipelines for isolation, enrichment, and characterization techniques employed. A collective effort should be made to establish clear guidelines and ways to assess quality and validity in organoid models²⁴. For instance, some authors use or not extracellular matrix components²⁵ and synthetic scaffold designs, among others. For example, a technical caveat was related with the effect of freezing BCO. In a recent study, BCOs from frozen tissues matched viability and drug response from BCO from fresh tissues with an optimized slow freezing technique in dimethyl sulfoxide²⁶, this shows how improvements in the protocols are crucial for BCO standardization. One of the arguments against them is their relative high cost in comparison with 2D monolayer cells. It is correct that this technology is more complex, so therefore, it depends on more technological and human-trained

staff for its management. Although, in comparison with the PDXs and GEMMs, they are cheaper²⁷. Nonetheless, it has been seen that due to their advantages and more accessible management, its use has increased both in laboratories and in clinical trials. There is an ongoing collective effort to standardize and/or improve protocols, which could translate into better results that are worth the investment²⁴. In addition, recent findings using transmission electron microscopy studying ultrastructural characteristics of BCO have concluded that these models recapitulate mammary gland morphology and display specific structural features that could be used to classify and identify BC subtypes²⁸. A 3D bio-printing platform was developed to control the 3D formation of mammary organoids, which is adjustable to diverse culturing protocols and potentially to BCO, adding efficiency and scalability²⁹. In addition, new methods with a high success rate are being proposed for the generation of BCO from surgical and biopsy samples³⁰. These denote that as more technology is used for the characterization/generation of BCO, current technological difficulties will be overcome.

Applications of BCO

Organoids from extremely rare BC types

BCOs allow exploration of rare forms of BC that lacked solid models due to its infrequency, which lead to limited therapeutic options. Nowadays, this technology is used to characterize rare forms of BC. Pan et al., 2020, established a BCO from a 65-year-old woman with Paget disease, which resembled the original tumor and was useful for genomic characterization finding novel copy number alterations, mutational signatures, and somatic mutations, proving its value for clinicopathological research³¹. Another BCO system was described for giant papillary carcinoma, an infrequent form of duct lobular BC. Furthermore, it was applied for drug sensitivity tests that included endocrine and targeted therapies and resulted quite sensitive to fulvestrant, which has important implications for personalized medicine³². Thinking about its potential, it would be interesting the future development of an organoid system from male BC, which still lacks a reliable model of study.

Exploration of BC microenvironment

BCOs offer the possibility to study the microenvironment along with its specific interactions. It has been seen that the cocultures of normal breast organoids

with fibrospheres are useful for understanding epithelial-stromal interactions³³. BCO cocultures with fibroblasts have been performed, proposing novel tools such as optical coherence tomography, to assess stromal-epithelial interactions to study premalignancy³⁴ and reveal how stromal cells promote cancer invasion through regulation of basal gene expression³⁵. In addition, novel scaffold-free platforms are being used for studying normal breast and BCO to analyze diverse stimuli from the microenvironment, as well as neoplastic progression allowing the analysis of multi-phenotypic and multi-morphologic states³⁶.

Study of BC hallmarks

BCOs are allowing in-depth study of challenging cancer hallmarks such as angiogenesis, invasion, metastasis, inflammation, and deregulation of cellular metabolism, among others. For instance, it has been demonstrated the influence of a stromal cell line that secretes vascular endothelial growth factor (VEGF) in angiogenesis and proliferation of BCO models from MCF-7³⁷. Furthermore, a potential relation between vessel formation and metastasis was observed in cocultures of a mouse BCO with a tissue-engineered 3D microvessel model, where tumor organoids integrated into the endothelial cell lining and facilitated extravasation of circulating tumor cells³⁸. It was observed that human cancer cells competently invaded organoids with a microvessel network of human endothelial cells coupled to the mouse circulatory system allowing extravasation of tumor cells³⁹. To study cancer invasion, another interesting approach used organoids derived from non-tumor MCF10A cells cocultured with tumor MDA-MB 231 which allowed monitoring invasion through epithelium and basement membrane⁴⁰. Using organoid studies, it was detected a subpopulation of HER2+ early cancer cells which can extravasate, activate an epithelial-mesenchymal transition dependent on Wnt and ultimately metastasize⁴¹. Regarding inflammation, a very recent publication found a link between it and metastasis in triple-negative breast cancer (TNBC), where the axis A20/TNFAIP3-CDC20-CASP1 was strongly associated with poor prognosis and survival. Besides, TNBCO treated with inflammation and necroptotic inhibitors blocked this axis-mediated metastasis⁴². Deregulating energetics is of particular interest in the search for specific tumor characteristics amenable to treatment. A relation between cellular energetics and invasion was reported by Zhang et al., 2019, using BCO, where invasive cancer cells

rearrange into the leader and follower positions. Leader cells exhibited higher glucose uptake than follower cells and together with other energetic features, point toward metabolic regulation in different tumor cells⁴³. Another study using organoid model demonstrated that tumor recurrence is caused by residual cells that survive therapeutic regimens by acquiring metabolic shifts different from normal and primary tumors including altered lipid metabolism and elevated ROS⁴⁴. Indeed, more studies about cellular energetics and metabolic reprogramming are needed. Xiao et al., 2022, performed a metabolic study in TNBC and using patient-derived BCO, a potential target: sphingosine-1-phosphate (S1P) was identified for luminal androgen receptor (LAR) BC subtype, proving the potential of these studies for personalized medicine⁴⁵. Furthermore, it would be interesting to explore emerging cancer hallmarks such as epigenetics, phenotypic plasticity, and the role of senescent cells in BC.

BCO biobanks

A biobank is a collection that gathers and stores biological material and data associated, to perform molecular/genetic studies, to compare among specimens from the same disease or against normal specimens, etc. For the field of oncology, they are a benefit that can be used for drug design/development, treatment response analysis, and personalized medicine⁴⁶. Its use has become so important that currently, there are “onco-biobanks” derived from different cancers such as gastrointestinal⁴⁷, colorectal⁴⁸, and glioblastoma⁴⁹, among others. Sachs et al., 2018, developed a biobank of BCO, providing a protocol where primary and metastatic BCOs were obtained, recapitulating multiple distinct subtypes of BC and were used to perform drug screening concomitant with results obtained from *in vivo* models and patients’ response to ER inhibitor tamoxifen⁵⁰. In a very complete approach, Dekkers et al., 2021, published protocols for the long-term culture and culturing conditions of 45 biobanked samples including BCO from different BC subtypes, as well as the methodology for genetic manipulation and orthotopic organoid transplantation in mice for tumor growth visualization and cancer cell behavior studies⁵¹. Another biobank of TNBC was developed by Bhatia et al., 2022, characterizing different cell types, candidate genes, and survival pathways related to BC progression⁵².

Personalized medicine

BCO in clinical trials

We performed a search about organoids in clinical trials (www.clinicaltrials.gov). Using the word “organoid,” we found 142 studies registered until June 2022. By adding “breast cancer” to our search, we found 22 clinical trials, representing 15.5% of all the trials employing organoids. Many of them were proposed as a platform for personalized medicine, allowing comparison of BCO against PDXs to corroborate results (e.g., NCT02732860 and NCT04703244), evaluation with one (e.g., NCT03544047), or several drugs (e.g., NCT03925233 and NCT03896958) for BC treatment based on organ-like culture. Some were applied in specific forms of BC, such as tumors with positive estrogen receptor (e.g., NCT04727632), negative HER2 (e.g., NCT04450706), positive HER2 (e.g., NCT04281641 and NCT05429684), TNBC (e.g., NCT05134779 and NCT05404321), advanced/metastatic disease (e.g., NCT04655573 and NCT04526587), and including patients with a germline pathogenic variant with a moderate to high lifetime risk of BC (e.g., NCT04531696). Additionally, clinical trials are using BCO to study, predict, prevent, and treat the metastatic recurrence of TNBC (NCT05464082). It was noted that before 2015, there were very few clinical trials including BCO (2/22) and the majority of reported clinical trials are quite recent. Thus, they have updates but no results reported. Only one of them was withdrawn (NCT04281355). Nonetheless, BCO use has increased in the last years and clinical trials now are including them primarily focused on oncology precision. The summarized characteristics of each study are found in Table S1.

Drug screening (DS) and personalized therapy

With the development of new BCO models and techniques as next-generation sequencing (NGS), the future is set toward personalized medicine. In a larger BCO platform obtained in China, Pan et al., 2021, performed DS looking for novel treatment options, evaluating tamoxifen, fulvestrant, paclitaxel, palbociclib, and carboplatin on neoadjuvant BCO with diverse degree of sensitivity to these drugs which demonstrate the value of organoids in DS and individualized treatment⁵³. Chew et al., 2021, analyzed both BCO and PDX models of triple-negative BC (TNBC) identifying aberrantly activated protein kinases, specifically FGFR4 (fibroblast

growth factor receptor 4) that could be targeted with tyrosine kinase inhibitors⁵⁴. Furthermore, in TNBC, Ge et al., 2021, identified a microtubule-associated complex containing tektin4 and histone deacetylase 6 (HDAC6). BCO and PDXs, which have lost tektin4, were sensitive to ACY1216, a HDAC6 inhibitor, proposed as a new therapeutic strategy⁵⁵. In an important percentage of BC cases, despite the treatment, tumors tend to develop resistance. As well, there is also the undesired possibility of relapse. In both cases, the combination of novel drugs with known chemotherapy regimens is explored. This type of evaluation can be performed in BCO, as done by Whittle et al., 2020, for testing a combination of inhibitors of CDK4/6, BCL2 together with fulvestrant (for estrogen receptor-positive BC). When this triple therapy was assessed in BCO derived from patients, tumor responsiveness augmented significantly⁵⁶. Shao et al., 2020, employed whole-genome-wide RNA interference screening and a drug pressure model in BCO. The mechanism associated with cisplatin resistance was identified. DS allowed identification of an important number of drugs that were useless to cisplatin-resistant models and that cotreatment with bortezomib overcame such resistance⁵⁷. Li et al., 2021, worked over HER2-positive BC resistant to anti-HER2 tyrosine kinase inhibitors. Their study included this subtype of BCO and found that by combining inhibition of CDK12 and anti-HER2 drugs sensitize/resensitize tumors to treatment⁵⁸. Novel methodologies that could be applied to BCO and DS are under development. Such is the case of a method established by Mukundan et al., 2022, employing cytometry assays where calcein AM and propidium iodide staining were used to analyze the dose-dependent effect of drugs in tumor spheroid models⁵⁹. Another interesting study was published by Walsh et al., 2014, where optical metabolic imaging of BCO was performed to measure antitumor drug responses to select optimal drug combinations⁶⁰. Up until now, there was a lack of models that could recapitulate characteristics of advanced BC, either metastatic or refractory. Thus, little information could be obtained about patient stratification or prediction of cancer treatment outcomes. Despite this, BCOs are offering options to these patients and are valuable for studying specific subtypes of cancer patients and intrinsic and/or acquired resistance pathways^{61,62}. As an example, organoids derived from advanced BC with malignant pleural effusion were used to DS yielding sensitivity to everolimus and capecitabine, the latter was consistent with the patient's clinical response⁶³. Even a combination of models as PDX-derived organoids has been

used for exploration of metastatic BC with either Food and Drug Administration-approved and experimental DS against recurrent tumors, where treatment was re-oriented in the clinic and the patient's metastases showed remission for 5 months⁶⁴. Nikulin et al., 2021, developed an organoid model from metastatic BC and tested 3,3'-diindolylmethane, a suppressor of mir-21-5p, overcoming drug resistance by enhancing response to the combination of cyclophosphamide and methotrexate⁶⁵. Another study applied to refractory BC was performed by Chen et al., 2021, where a platform of patient BCO was developed for testing microtubule-targeting DS. Also, patients who received at least one drug predicted to be sensitive by BCO achieved partial response, stable disease, or long disease-free survival⁶¹. In addition, other techniques such as tumor-on-a-chip platform and 3D scaffolds are being applied to BCO to rapidly assess drug sensitivity to tailor drug therapies^{66,67}. In other approach, for prevention, breast organoids derived from *BRCA1* mutated tissue detected that inhibition of RANKL signaling with denosumab reduced proliferation, which is a form of preventive medicine targeted specifically to *BRCA1* mutation carriers⁶⁸.

Conclusions

Naturally, organoids for the study of BC have hurdles, although we have presented that the benefits outweigh the limitations of other traditional models. Therefore, we consider that BCOs are of vital importance to understand advanced processes of oncogenesis, the interaction with the microenvironment, the elucidation of survival pathways used in the neoplastic transformation, and metastasis. Furthermore, its multiple applications include drug discovery and screening, exploration of novel treatment strategies, the establishment of biobanks, and improvement of personalized medicine, which demonstrate that this model of study is important to find the missing pieces of BC research.

Funding

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

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

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

Supplementary data

Supplementary data are available at *Mexican Journal of Oncology* online (doi: 10.24875/j.gamo.22000110). These data are provided by the corresponding author and published online for the benefit of the reader. The contents of supplementary data are the sole responsibility of the authors.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Holliday DL, Speirs V. Choosing the right cell line for breast cancer research. *Breast Cancer Res.* 2011;13:215.
3. Beckhove P, Schütz F, Diel IJ, Solomayer EF, Bastert G, Foerster J, et al. Efficient engraftment of human primary breast cancer transplants in nonconditioned NOD/Scid mice. *Int J Cancer.* 2003;105:444-53.
4. DeRose YS, Wang G, Lin YC, Bernard PS, Buys SS, Ebbert MT, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes. *Nat Med.* 2011;17:1514-20.
5. Muller WJ, Sinn E, Pattengale PK, Wallace R, Leder P. Single-step induction of mammary adenocarcinoma in transgenic mice bearing the activated c-neu oncogene. *Cell.* 1988;54:105-15.
6. Behbod F, Kittrell FS, LaMarca H, Edwards D, Kerbawy S, Heestand JC, et al. An intraductal human-in-mouse transplantation model mimics the subtypes of ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res.* 2009;11:R66.
7. Invrea F, Rovito R, Torchiaro E, Petti C, Isella C, Medico E. Patient-derived xenografts (PDXs) as model systems for human cancer. *Curr Opin Biotechnol.* 2020;63:151-6.
8. Park MK, Lee CH, Lee H. Mouse models of breast cancer in preclinical research. *Lab Anim Res.* 2018;34:160-5.
9. Holen I, Speirs V, Morrissey B, Blyth K. *In vivo* models in breast cancer research: progress, challenges and future directions. *Dis Model Mech.* 2017;10:359-71.
10. Corrò C, Novellasdemunt L, Li VS. A brief history of organoids. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319:C151-65.
11. Kaushik G, PonnuSamy MP, Batra SK. Concise review: current status of three-dimensional organoids as preclinical models. *Stem Cells.* 2018;36:1329-40.
12. Smith E, Cochrane WJ. Cystic organoid teratoma: (report of a case). *Can Med Assoc J.* 1946;55:151-2.
13. Sato T, Vries RG, Snijpert HJ, Van de Wetering M, Barker N, Stange DE, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature.* 2009;459:262-5.
14. Sasai Y. Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. *Nature.* 2013;493:318-26.
15. Huch M, Koo BK. Modeling mouse and human development using organoid cultures. *Development.* 2015;142:3113-25.
16. Drost J, Clevers H. Organoids in cancer research. *Nat Rev Cancer.* 2018;18:407-18.
17. Tuveson D, Clevers H. Cancer modeling meets human organoid technology. *Science.* 2019;364:952-5.
18. Yu J, Huang W. The Progress and clinical application of breast cancer organoids. *Int J Stem Cells.* 2020;13:295-304.
19. Xu R, Zhou X, Wang S, Trinkle C. Tumor organoid models in precision medicine and investigating cancer-stromal interactions. *Pharmacol Ther.* 2021;218:107668.
20. Smith RC, Tabar V. Constructing and deconstructing cancers using human pluripotent stem cells and organoids. *Cell Stem Cell.* 2019;24:12-24.
21. Li X, Pan B, Song X, Li N, Zhao D, Li M, et al. Breast cancer organoids from a patient with giant papillary carcinoma as a high-fidelity model. *Cancer Cell Int.* 2020;18:20:86.
22. Goldhamer N, Kim J, Timmermans-Wielenga V, Petersen OW. Characterization of organoid cultured human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21:141.
23. Lai Y, Wei X, Lin S, Qin L, Cheng L, Li P. Current status and perspectives of patient-derived xenograft models in cancer research. *J Hematol Oncol.* 2017;10:106.
24. Kim J, Koo BK, Knoblich JA. Human organoids: systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21:571-84.
25. Florian S, Iwamoto Y, Coughlin M, Weissleder R, Mitchison TJ. A human organoid system that self-organizes to recapitulate growth and differentiation of a benign mammary tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:11444-53.
26. Walsh AJ, Cook RS, Sanders ME, Arteaga CL, Skala MC. Drug response in organoids generated from frozen primary tumor tissues. *Sci Rep.* 2016;6:18889.
27. Cantrell MA, Kuo CJ. Organoid modeling for cancer precision medicine. *Genome Med.* 2015;7:32.
28. Signati L, Allevi R, Piccotti F, Albasini S, Villani L, Sevieri M, et al. Ultrastructural analysis of breast cancer patient-derived organoids. *Cancer Cell Int.* 2021;21:423.
29. Reid JA, Mollica PA, Bruno RD, Sachs PC. Consistent and reproducible cultures of large-scale 3D mammary structures using an accessible bioprinting platform. *Breast Cancer Res.* 2018;20:122.
30. Mazzucchelli S, Piccotti F, Alevi R, Truffi M, Sorrentino L, Russo L, et al. Establishment and morphological characterization of patient-derived organoids from breast cancer. *Biol Proced Online.* 2019;21:12.
31. Pan B, Zhao D, Liu Y, Li N, Song C, Li N, et al. Establishment and characterization of breast cancer organoids from a patient with mammary Paget's disease. *Cancer Cell Int.* 2020;20:365.
32. Li Y, Tang P, Cai S, Peng J, Hua G. Organoid based personalized medicine: from bench to bedside. *Cell Regen.* 2020;9:21.
33. Koledova Z. 3D Coculture of mammary organoids with fibrospheres: a model for studying epithelial-stromal interactions during mammary branching morphogenesis. *Methods Mol Biol.* 2017;1612:107-24.
34. Chhetri RV, Phillips ZF, Troester MA, Oldenburg AL. Longitudinal study of mammary epithelial and fibroblast co-cultures using optical coherence tomography reveals morphological hallmarks of pre-malignancy. *PLoS One.* 2012;7:e49148.
35. Hanley CJ, Henriet E, Sirka OK, Thomas GJ, Ewald AJ. Tumor-resident stromal cells promote breast cancer invasion through regulation of the basal phenotype. *Mol Cancer Res.* 2020;18:1615-22.
36. Djomehri SI, Burman B, Gonzalez ME, Takayama S, Kleer CG. A reproducible scaffold-free 3D organoid model to study neoplastic progression in breast cancer. *J Cell Commun Signal.* 2019;13:129-43.
37. Pinto MP, Badtke MM, Dudevoir ML, Harrell JC, Jacobsen BM, Horwitz KB. Vascular endothelial growth factor secreted by activated stroma enhances angiogenesis and hormone-independent growth of estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Res.* 2010;70:2655-64.
38. Silvestri VL, Henriet E, Linville RM, Wong AD, Searson PC, Ewald AJ. A tissue-engineered 3D microvessel model reveals the dynamics of mosaic vessel formation in breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80:4288-301.
39. Fernández-Periéz R, Molina-Privado I, Rojo F, Guijarro-Muñoz I, Alonso-Camino V, Zazo S, et al. Basement membrane-rich organoids with functional human blood vessels are permissive niches for human breast cancer metastasis. *PLoS One.* 2013;8:e72957.
40. Parigori E, Lee S, Mertz D, Turner M, Liu AY, Sentosa J, et al. Cancer cell invasion of mammary organoids with basal-in phenotype. *Adv Health Mater.* 2021;10:e2000810.
41. Harper KL, Sosa MS, Entenberg D, Hosseini H, Cheung JF, Nobre R, et al. Mechanism of early dissemination and metastasis in Her2⁺ mammary cancer. *Mature.* 2016;540:588-92.
42. Song C, Kendi AT, Lowe VJ, Lee S. The A20/TNFAIP3-CDC20-CASP1 axis promotes inflammation-mediated metastatic disease in triple-negative breast cancer. *Anticancer Res.* 2022;42:681-95.
43. Zhang J, Golivas KF, Wang W, Raufalele PV, Bordeleau F, Reinhardt-King CA. Energetic regulation of coordinated leader-follower dynamics during collective invasion of breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:7867-72.
44. Havas KM, Milchevskaia V, Radic K, Alladin A, Kafkia E, Garcia M, et al. Metabolic shifts in residual breast cancer drive tumor recurrence. *J Clin Invest.* 2017;127:2091-105.
45. Xiao Y, Ma D, Yang YS, Yang F, Ding JH, Gong Y, et al. Comprehensive metabolomics expands precision medicine for triple-negative breast cancer. *Cell Res.* 2022;32:477-90.
46. Schutgens F, Clevers H. Human organoids: tools for understanding biology and treating diseases. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:211-34.
47. Vlahogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, Jamin Y, Fernández-Mateos J, Khan K, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science.* 2018;359:920-6.

48. Van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, Bounova G, Iorio F, Pronk A, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell*. 2015;161:933-45.
49. Jacob F, Salinas RD, Zhang DY, Nguyen PT, Schnoll JG, Wong SZ, et al. A patient-derived glioblastoma organoid model and biobank recapitulates inter-and intra-tumoral heterogeneity. *Cell*. 2020;180:188-204.e22.
50. Sachs N, De Ligt J, Kopper O, Gogola E, Bounova G, Weeber F, et al. A living biobank of breast cancer organoids captures disease heterogeneity. *Cell*. 2018;172:373-86.e10.
51. Dekkers JF, Van Vliet EJ, Sachs N, Rosenbluth JM, Kopper O, Rebel HG, et al. Long-term culture, genetic manipulation and xenotransplantation of human normal and breast cancer organoids. *Nat Protoc*. 2021;16:1936-65.
52. Bhatia S, Kramer M, Russo S, Naik P, Arun G, Brophy K, et al. Patient-derived triple-negative breast cancer organoids provide robust model systems that recapitulate tumor intrinsic characteristics. *Cancer Res*. 2022;82:1174-92.
53. Pan B, Li X, Zhao D, Li N, Wang K, Li M, et al. Optimizing individualized treatment strategy based on breast cancer organoid model. *Clin Transl Med*. 2021;11:e380.
54. Chew NJ, Sian TC, Nguyen EV, Shin SY, Yang J, Hui MN, et al. Evaluation of FGFR targeting in BC through interrogation of patient-derived models. *Breast Cancer Res*. 2021;23:82.
55. Ge LP, Jin X, Yanh YS, Liu XY, Shao ZM, Di GH, et al. Tektin4 loss promotes triple-negative breast cancer metastasis through HDAC6-mediated tubulin deacetylation and increases sensitivity to HDAC6 inhibitor. *Oncogene*. 2021;40:2323-34.
56. Whittle JR, Vaillant F, Surgenor E, Policheni AN, Giner G, Capaldo BD, et al. Dual targeting of CDK4/6 and BCL2 pathways augments tumor response in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26:4120-34.
57. Shao F, Lyu X, Miao K, Xie L, Wang H, Xiao H, et al. Enhanced protein damage clearance induces broad drug resistance in multitype of cancers revealed by an evolution drug-resistant model and genome-wide siRNA screening. *Adv Sci (Weinh)*. 2020;7:2001914.
58. Li H, Wang J, Yi Z, Li C, Wang H, Zhang J, et al. CDK12 inhibition enhances sensitivity of HER2+ breast cancers to HER2-tyrosine kinase inhibitor via suppressing PI3K/AKT. *Eur J Cancer*. 2021;145:92-108.
59. Mukundan S, Bell J, Teryek M, Hernandez C, Love AC, Parekkadan B, et al. Automated assessment of cancer drug efficacy on breast tumor spheroids in aggrewell™400 plates using image cytometry. *J Fluoresc*. 2022;32:521-31.
60. Walsh AJ, Cook RS, Sanders ME, Aurisicchio L, Ciliberto G, Arteaga CL, et al. Quantitative optical imaging of primary tumor organoid metabolism predicts drug response in breast cancer. *Cancer Res*. 2014;74:5184-94.
61. Chen P, Zhang X, Ding R, Yang L, Lyu X, Zeng J, et al. Patient-derived organoids can guide personalized-therapies for patients with advanced breast cancer. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8:e2101176.
62. Vivarelli S, Candido S, Caruso G, Falzone L, Libra M. Patient-derived tumor organoids for drug repositioning in cancer care: a promising approach in the era of tailored treatment. *Cancers (Basel)*. 2020;12:3636.
63. Pan B, Zhao D, Liu Y, Li N, Song C, Li N, et al. Breast cancer organoids from malignant pleural effusion-derived tumor cells as an individualized medicine platform. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2021;57:510-8.
64. Guillen KP, Fujita M, Butterfield AJ, Scherer SD, Bailey MH, Chu Z, et al. A human breast cancer-derived xenograft and organoid platform for drug discovery and precision oncology. *Nat Cancer*. 2022;3:232-50.
65. Nikulin SV, Alekseev BY, Sergeeva NS, Karalkin PA, Nezhurina EK, Kirsanova VA, et al. Breast cancer organoid model allowed to reveal potentially beneficial combinations of 3'-diindolylmethane and chemotherapy drugs. *Biochimie*. 2020;179:217-27.
66. Shirure VS, Bi Y, Curtis MB, Lezia A, Goedegebuure MM, Goedegebuure SP, et al. Tumor-on-a-chip platform to investigate progression and drug sensitivity in cell lines and patient-derived organoids. *Lab Chip*. 2018;18:3687-702.
67. Nayak B, Balancher GM, Manjunath S, Rangarajan A, Chatterjee K. Tissue mimetic 3D scaffold for breast tumor-derived organoid culture toward personalized chemotherapy. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;180:334-43.
68. Nolan E, Vaillant F, Branstetter D, Pal B, Giner G, Whitehead L, et al. RANK ligand as a potential target for breast cancer prevention in BRCA1-mutation carriers. *Nat Med*. 2016;22:933-9.



Oncología integradora y atención centrada en el paciente: ¿la cirugía paliativa tiene algún papel en estos dos conceptos?

Integrative oncology and patient-centered care: Does palliative surgery have a role in these two concepts?

Arturo P. Miranda-Aguirre*

Servicio de Cirugía Oncológica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

En un número previo de esta revista, el Dr. Efraín Salas-González nos dejó claro cómo la oncología ha evolucionado de una medicina basada en estratos, es decir, a partir parámetros clínicos, hasta una oncología de precisión, misma que está soportada en el conocimiento científico de perfiles biomoleculares, genéticos e inmunológicos¹. Esto es debido, desde luego, al avance tecnológico de las últimas décadas, que ha contribuido a disponer de mejores herramientas para el tratamiento del cáncer en comparación con el siglo pasado.

No obstante, a pesar de estos avances y como una gran paradoja, hasta el 80% de los enfermos de cáncer recurrirán a algún tipo de «tratamiento alternativo» durante su tratamiento, aunque solo el 15% de ellos se lo informará a su médico, según una encuesta realizada en EE.UU. Entre las razones por las cuales los pacientes recurren a estos tratamientos se encuentran la necesidad de tratar algunos síntomas no resueltos como el dolor, el estrés, la ansiedad y el insomnio; así como aumentar la energía, mejorar el sistema inmunitario y el bienestar general, la prevención de más enfermedades e incluso lograr la cura del cáncer². Entre las motivaciones que llevan a un paciente a buscar tratamientos alternativos están el costo de los tratamientos médicos y la recomendación de un familiar, un amigo, otro enfermo o un «médico» alternativo. En

México, los datos parecen no ser diferentes y a las motivaciones mencionadas se agrega la saturación de los servicios de salud³. El riesgo inherente a esta práctica es el aumento en la probabilidad de que un paciente rechace algún tratamiento oncológico adicional y el decremento en la supervivencia⁴.

Derivado de estas necesidades del paciente surge el concepto de «oncología integradora», la cual es un campo de atención integral del cáncer basado en la evidencia reportada y centrado en el paciente, y que se enfoca en modificaciones en el estilo de vida, prácticas mente-cuerpo y productos naturales de diferentes tradiciones junto con los tratamientos convencionales para el cáncer. Esta estrategia tiene como objetivo involucrar a los pacientes y su familia como participantes activos en su propio cuidado, desde la prevención, la duración de su tratamiento y su supervivencia, y ha llevado a muchos centros oncológicos a establecer terapias complementarias enfocadas a mejorar los síntomas inmediatos y tardíos relacionados con el cáncer, cambios en el estilo de vida y mejoría en la calidad de vida⁵. Por su parte, los cuidados paliativos ya incluían varios de estos objetivos, como optimizar el bienestar, reducir el sufrimiento físico y emocional, enfatizar la colaboración interprofesional y en equipo, brindar atención personalizada e individualizada y luchar por una atención médica contextualizada, que al combinar con

***Correspondencia:**

Arturo P. Miranda-Aguirre

E-mail: ar.miranda@issste.gob.mx

2565-005X/© 2022 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: 08-02-2022

Fecha de aceptación: 08-02-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.M22000219

Disponible en internet: 13-06-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(4):143-145

www.gamo-smeo.com

el concepto de medicina integrativa, nos conduce a los cuidados paliativos integrativos como una mejor herramienta para el tratamiento de los enfermos de cáncer en cualquiera de las etapas^{6,7}.

Considerando entonces tanto los avances en la llamada oncología de precisión y la adopción del concepto de oncología integradora, surge la siguiente pregunta: ¿la cirugía paliativa podría tener algún papel en el enfoque centrado en el paciente con cáncer?

Históricamente, la cirugía paliativa fue el tratamiento para muchos padecimientos en los que no se podía alcanzar la curación. Con el desarrollo de las técnicas quirúrgicas modernas, la curación quirúrgica fue posible en muchos padecimientos, incluyendo el cáncer; sin embargo, esto ha generado una sensación de disonancia cognitiva cuando los cirujanos se enfrentan a la necesidad de realizar una cirugía en pacientes con cáncer avanzado para el control de síntomas importantes y la percepción de que la cirugía paliativa representa un fracaso. El modelo tradicional del cuidado centrado en la enfermedad ha acentuado esta sensación, de ahí que surgiera la necesidad de un enfoque integral para la cirugía paliativa dentro de un contexto mayor llamado «cuidados paliativos quirúrgicos», los cuales están dirigidos a tratar el sufrimiento y promover la calidad de vida de los pacientes graves o terminales bajo la atención quirúrgica. Este enfoque centrado en el paciente tiene mayor énfasis en conocer la necesidad personal del enfermo para el alivio de los síntomas, minimizando la morbilidad, mejorando el bienestar mental y la durabilidad en el alivio de los síntomas⁸.

La cirugía paliativa del cáncer se define como el procedimiento usado con el objetivo principal de mejorar la calidad de vida o aliviar síntomas causados por una enfermedad avanzada⁹. Aunque esta definición pudiera parecer muy clara, las indicaciones y las metas para el uso apropiado de estas intervenciones quirúrgicas son menos claras y no están también definidas como aquellas operaciones con intento curativo. Incluso existe la impresión prevalente en algunos cirujanos de que un procedimiento paliativo quirúrgico puede ser un fracaso por no alcanzar la curación con una cirugía.

Si bien es cierto que la mayor parte de la literatura que muestra evidencia en la integración de los cuidados paliativos al tratamiento del cáncer proviene de estudios en oncología clínica, existe también evidencia de los beneficios de los cuidados paliativos en unidades quirúrgicas oncológicas, entre los que se encuentran la mejoría en los resultados que el paciente reporta y la disminución en la utilización de los recursos, sin

compromiso en la supervivencia¹⁰. Por ejemplo, en un estudio que evaluó 34,000 pacientes en una unidad quirúrgica que murieron por varios tipos de cáncer en un periodo de 10 años, se demostró que aquellos pacientes que tuvieron acceso a cuidados paliativos tuvieron una disminución significativa de cuidados agresivos al final de la vida como quimioterapia, visitas a urgencias, hospitalizaciones e ingresos a cuidados intensivos dentro de los últimos 30 días antes de la muerte y muerte en el hospital¹¹.

Queda claro entonces que la cirugía paliativa debe formar parte de estos conceptos de oncología integradora y atención centrada en el paciente; surge entonces la disyuntiva de cómo hacerlo. En una encuesta realizada por la Sociedad Americana de Cirugía Oncológica (SSO), se encontró que el 21% de las cirugías que realiza el cirujano oncólogo tiene un intento paliativo¹². Sin embargo, la educación que reciben los cirujanos generales en cuidados paliativos es limitada, ya que le 84% de ellos no recibieron ningún tipo de formación en este campo en cirugía paliativa durante la residencia y hasta el 44% no la recibieron durante su educación médica continua, lo que demuestra una deficiencia mayor en la educación del cirujano¹³.

Algo que no debe pasarse por alto y que ya se ha mencionado en los párrafos previos, es que la mayoría de la investigación en oncología se centra en ensayos clínicos controlados que evalúan tratamientos con el intento de mejorar la supervivencia o lograr respuestas patológicas completas, o bien alguna terapia sistémica con el objeto paliativo. Sin embargo, existen pocos estudios controlados para determinar la utilidad de los procedimientos quirúrgicos en el escenario paliativo y cuando se realizan incluyen solo un número limitado de participantes (generalmente menos de 100)⁹. Además, este tipo de estudios deben buscar la mejoría en la calidad de vida y control del dolor por medio de instrumentos de medición validados y solo pocos de ellos cumplen con esta característica¹⁴.

En conclusión, es un hecho que la cirugía paliativa debe integrarse dentro del concepto de oncología integradora, el cirujano especializado en la atención del cáncer debe evaluar siempre los beneficios de realizar un procedimiento paliativo en términos de control del dolor y la mejoría calidad de vida, así como la duración estimada que se logrará con la intervención; pero también deberá considerar los riesgos inherentes, como el tiempo de hospitalización, los costos del tratamiento, su prolongación y la morbilidad, siempre bajo la premisa de mantener los deseos, la independencia y la dignidad del enfermo, solo así se logrará una atención centrada

en el paciente y no en la enfermedad. Esto no será posible sin el trabajo multidisciplinario e integrado de todas las disciplinas involucradas en el manejo de un paciente con cáncer avanzado, la adecuada formación del cirujano en el campo de cuidados paliativos y el desarrollo de evidencia científica a partir de ensayos clínicos adecuados, para determinar la mejor opción de paliación integradora y procedimientos quirúrgicos paliativos.

Bibliografía

1. Salas González E. De la medicina de estratos y personalizada, hasta la medicina de precisión en oncología. *Gac Mex Oncol.* 2021;20(4).
2. Mao JJ, Palmer CS, Healy KE, Desai K, Amsterdam J. Complementary and alternative medicine use among cancer survivors: A population-based study. *J Cancer Surviv.* 2011;5(1):8-17.
3. Corell-Doménech M. Terapeutas alternativos en México: entre las creencias y los factores económicos. En: Moreno-Castro C, Cano-Orón Lorena, editores. *Terapias complementarias en la esfera pública.* 1.^a ed. Dextra; 2019. pp. 71-92.
4. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Complementary medicine, refusal of conventional cancer therapy, and survival among patients with curable cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(10):1375-81.
5. Latte-Naor S, Mao JJ. Putting integrative oncology into practice: Concepts and approaches. *J Oncol Pract.* 2019;15(1):7-14.
6. Chiaramonte DR, Adler SR. Integrative palliative care: A new transformative field to alleviate suffering. *J Altern Complement Med.* 2020;26(9):761-5.
7. Gentle D, Blake S, Greiner R, Kneuss T, Spencer L, Yaguda S, et al. Integrative and palliative medicine synergy: Structures and solutions. *J Altern Complement Med.* 2020;26(9):766-8.
8. Dunn GP, Hinshaw DB, Pawlik TM. Palliative care and surgery. En: Davis MP, Feyer PC, Ortner P, Zimmermann C, editores. *Supportive Oncology.* Elsevier; 2011. pp. 390-7.
9. Miner TJ. Palliative surgery for advanced cancer: Lessons learned in patient selection and outcome assessment. *Am J Clin Oncol.* 2005;28(4):411-4.
10. Moroney MR, Lefkowitz C. Evidence for integration of palliative care into surgical oncology practice and education. *J Surg Oncol.* 2019;120(1):17-22.
11. Merchant SJ, Brogley SB, Goldie C, Booth CM, Nanji S, Patel SV, et al. Palliative care is associated with reduced aggressive end-of-life care in patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1478-87.
12. McCahill LE, Krouse R, Chu D, Juarez G, Uman GC, Ferrell B, et al. Indications and use of palliative surgery-results of Society of Surgical Oncology survey. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(1):104-12.
13. Galante JM, Bowles TL, Khatri VP, Schneider PD, Goodnight JE, Bold RJ. Experience and attitudes of surgeons toward palliation in cancer. *Arch Surg.* 2005;140(9):873-80.
14. Miner TJ, Jaques DP, Tavaf-Motamen H, Shriner CD. Decision making on surgical palliation based on patient outcome data. *Am J Surg.* 1999;177(2):150-4.



¿Cuánto más podrá dañar la pandemia en la detección oportuna de cáncer de mama?

How much more can the pandemic harm in the timely detection of breast cancer?

Eva Ruvalcaba-Limón*

Subdirección de Enseñanza e Investigación, Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM A.C.), Ciudad de México, México

Al inicio de la pandemia, ante el desconocimiento del comportamiento de la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y a la alta mortalidad, los organismos internacionales emitieron recomendaciones para priorizar la atención de pacientes oncológicos, siendo el cáncer de mama una de las neoplasias que más cambios tuvo, tanto en detección oportuna como en el manejo estándar del tratamiento oncológico. Estas guías se actualizan de acuerdo con la evidencia generada mundialmente, sin embargo, el tamizaje para cáncer de mama en población asintomática sigue considerándose una actividad de baja prioridad¹.

Otra recomendación en estas guías ha sido fomentar la atención no urgente mediante telemedicina, recurso con el que no cuenta toda la población, como nuestro país. El registro sobre enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) realizado por el *American Society of Breast Surgeons* (ASBrS), identificó que el 6.2% la consulta inicial fue mediante telemedicina y el tamizaje se suspendió en algún momento de la pandemia en el 94.9%².

El tamizaje de cáncer de mama ha disminuido, tanto por el alto riesgo de infección al ser imposible un adecuado distanciamiento social durante la realización de los estudios³, como por la baja prioridad durante la pandemia en mujeres asintomáticas. Los organismos internacionales recomendaron interrupción de este y reanudarlo al término de la pandemia, sin embargo, al

no existir una fecha clara de término, estos programas de tamizaje se han reactivado en forma irregular. En algunos países como México, el tamizaje de cáncer de mama no cubría los requerimientos mínimos necesarios para ser un programa exitoso⁴, y la pandemia vino a deshacer los logros obtenidos al ya haber identificado las fallas en este programa nacional.

Muchos países interrumpieron los programas de tamizaje por 1-6 meses. El impacto de esta interrupción, ya sea en programas de tamizaje bien estructurados u oportunistas, dependerá del restablecimiento en los intervalos de tamizaje, el tipo de estudios para la detección y la población blanco que tamizar⁵.

En Taiwán, el tamizaje disminuyó en un 35, 60 y 49% en los meses de marzo, abril y mayo 2020 en comparación con los mismos meses durante los tres años previos ($p < 0.005$), sin disminuir significativamente la población referida a centros especializados con mastografías positivas, en los mismos períodos⁶.

Aún no sabemos la repercusión real a largo plazo debido a la interrupción del tamizaje. Se han creado modelos matemáticos que calculan la incidencia futura de cáncer de mama, retrasos en el diagnóstico y más a largo plazo, mortalidad.

En Canadá, mediante el modelo matemático Onco-Sims, se proyectó la repercusión de la interrupción de tamizaje por 3, 6 y 12 meses. Si la interrupción es de tres y seis meses, se disminuirá la detección de casos en el 7 y 14%, respectivamente, mientras que

***Correspondencia:**

Eva Ruvalcaba-Limón

E-mail: evaruvalcaba@yahoo.com.mx

2565-005X/© 2022 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: 04-03-2022

Fecha de aceptación: 07-03-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.M22000221

Disponible en internet: 13-06-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(4):146-148

www.gamo-smeo.com

el diagnóstico de cáncer de mama de pacientes sintomáticas incrementará en el 10 y 19%, respectivamente. Durante los años 2021-2029 se diagnosticarán más casos en etapas avanzadas y la mortalidad incrementará, calculándose este incremento en el 0.48% cuando el tamizaje se suspende por seis meses. A mayor tiempo sin tamizaje, más etapas avanzadas y mayor mortalidad en los años subsecuentes⁷.

El modelo Australiano *Policy1-Breast microsimulation*⁸ también calculó la repercusión de la interrupción de tamizaje de 3, 6 y 12 meses. Cuando la interrupción es por 12 meses, el modelo proyectó una diferencia del 10% en el diagnóstico de cáncer por cada 100,000 mujeres, calculando 270 casos de cáncer durante el periodo 2020-2021 y 296 casos en el periodo 2022-2023. El diagnóstico de tumores ≤ 15 mm fue menor en cuanto mayor el tiempo de interrupción, siendo del 54% cuando la pausa es por tres meses y de del 48% cuando es por 12 meses.

El modelo italiano calculó una disminución en el diagnóstico de cáncer de mama en etapas tempranas y pérdidas temporales de casos no diagnosticados según el tiempo de interrupción, siendo 8,125 casos cuando la interrupción es de tres meses y 16,250 cuando la interrupción es de seis meses⁹.

El Reino Unido también hizo estimaciones en la disminución de diagnóstico en etapas tempranas y en el incremento de etapas más avanzadas, tanto con registros propios como en población escocesa^{5,10-12}. El diagnóstico en etapas I en mujeres sin interrupción de tamizaje se ha estimado en un 40.4%, existiendo disminución de este porcentaje a mayor tiempo de interrupción, calculándose en el 37.8, 31.4, 22.6 y 12.4% en etapas I cuando el cese del tamizaje es por 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente. De igual forma, se proyectó un incremento progresivo en la mortalidad a cinco años para casos incidentales, siendo del 6.3% cuando la interrupción es de tres meses y del 71.5% con interrupción de 12 meses.

Por otro lado, se han utilizado modelos sobre estrategias para retomar los programas lo antes posible y minimizar los estragos en la detección temprana del cáncer mamario¹³.

México declaró la emergencia sanitaria más tarde en comparación con otros países de Latinoamérica¹⁴. La reconversión de hospitales, incluyendo instituciones de tercer nivel, fue una medida drástica pero necesaria para la atención de pacientes infectados, ocasionando que pacientes con otras enfermedades fueran referidos a otros centros de atención, muchos de ellos sin las especialidades necesarias,

saturados por la alta demanda y sin los recursos adecuados. Desafortunadamente, cuando las instituciones reestablecieron sus actividades, recientemente algunos nosocomios volvieron a reconvertirse como hospitales COVID, volviendo a generar en la población esa búsqueda de atención especializada y adecuada a sus padecimientos preexistentes.

Los cambios en la atención de pacientes con cáncer de mama (retraso o interrupción de los tratamientos) ocurrieron a nivel mundial, en algunos países con afectación de tan solo un 18%¹⁵ y en otros no cuantificable debido a la falta de registros. En México, donde la transformación en el sistema de salud se encontraba con importantes cambios, la pandemia por COVID-19 empeoró el panorama, reflejándose en retrasos en el tratamiento oncológico¹⁶.

Pocos registros hay en México sobre la repercusión de la pandemia. En Hospital Regional Materno-Infantil de Alta Especialidad en Monterrey, tras el cierre de Seguro Popular y el inicio de la pandemia, se volvió centro de referencia para cáncer mamario en Nuevo León. En la comparación de un año antes y un año durante la pandemia registraron disminución de consultas mensuales en un 18%, disminución en consultas de primera vez en un 20%, disminución en el porcentaje de cirugías con intención diagnóstica (biopsias escisionales), incrementando aquellas con intención curativa, disminución en realización de biopsias en el 67% y suspensión completa del tamizaje con mastografía¹⁷.

Con el objetivo de reestablecer el tamizaje, en enero 2021 se unieron 76 organizaciones encabezadas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la Sociedad Americana de Cáncer (ACS), ya que hubo un importante incremento en el número de casos de cáncer no diagnosticados tempranamente y en el retraso de tratamientos. El fundamento de este cambio es que hay evidencia de que el tamizaje salva vidas¹⁸.

A dos años del inicio de la pandemia, se conoce más el comportamiento del SARS-CoV-2; a pesar de sus mutaciones, se ha mejorado la protección tanto en pacientes como en personal de salud, la vacunación ha logrado disminuir la gravedad de la enfermedad, la población está recuperando la confianza y ha entendido que no debe posponer la atención a la salud. Esta pandemia ha cambiado al mundo, sobre todo en la forma de comunicarnos y seguir avanzando con lo realmente indispensable, sin embargo, la lucha contra el cáncer, no solo el cáncer mamario, debe continuar, con la finalidad de no retrasar los

tratamientos oncológicos, por lo que se deben reiniciar los programas de tamizaje lo antes posible.

Hasta el momento, solo podemos hacer comparaciones sobre antes y durante la pandemia, esperando el momento en que podamos publicar resultados comparando antes, durante y después de la pandemia, suceso que quizá tardará algunos años.

Bibliografía

1. European Society for Medical Oncology. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Breast cancer [Internet]. European Society for Medical Oncology [consultado: 14 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/breast-cancer-in-the-covid-19-era>
2. Wilke LG, Nguyen TT, Yang Q, Hanlon BM, Wagner KA, Strickland P, et al. Analysis of the impact of the COVID-19 pandemic on the multidisciplinary management of breast cancer: Review from the American Society of Breast Surgeons COVID-19 and Mastery Registries. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(10):5535-43.
3. Lu M. The front line: Visualizing the occupations with the highest COVID-19 Risk [Internet]. Visual Capitalist. Economy [consultado: 14 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.visualcapitalist.com/the-front-line-visualizing-the-occupations-with-the-highest-covid-19-risk>
4. Uscanga-Sánchez S, Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A, Domínguez-Malpica R, Lazcano-Ponce E. Indicadores del proceso de tamizaje de cáncer de mama en México: un estudio de caso. *Salud Pública Mex* 2014;56:528-37.
5. Breast Screening Working Group (WG2) of the Covid-19 and Cancer Global Modelling Consortium, Figueiroa JD, Gray E, Pashayan N, Dean- drea S, Karch A, Vale DB, et al. The impact of the Covid-19 pandemic on breast cancer early detection and screening. *Prev Med.* 2021;151:106585.
6. Peng SM, Yang KC, Chan WP, Wang YW, Lin LJ, Yen AM, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on a population-based breast cancer screening program. *Cancer.* 2020;126(24):5202-5.
7. Yong JH, Mainprize JG, Yaffe MJ, Ruan Y, Poirier AE, Coldman A, et al. The impact of episodic screening interruption: COVID-19 and population-based cancer screening in Canada. *J Med Screen.* 2021;28(2):100-7.
8. Nickson CPP, Deij S, Velentzis L. COVID-19 scenario modelling for cancer screening programs, the BreastScreen Australia Program [Internet]. Cancer Council NSW, Cancer Research Division; 2020 [consultado: 14 febrero 2022]. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0091-7435\(21\)00169-9/rf0125](http://refhub.elsevier.com/S0091-7435(21)00169-9/rf0125)
9. Vanni G, Pellicciaro M, Materazzo M, Bruno V, Oldani C, Pistolese CA, et al. Lockdown of breast cancer screening for COVID-19: Possible scenario. *In Vivo.* 2020;34(5):3047-53.
10. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1023-34. Erratum en: *Lancet Oncol.* 2021;22(1):e5.
11. Degeling K, Baxter NN, Emery J, Jenkins MA, Franchini F, Gibbs P, et al. An inverse stage-shift model to estimate the excess mortality and health economic impact of delayed access to cancer services due to the COVID-19 pandemic. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2021;17(4):359-67.
12. Gray E, Marti J, Wyatt JC, Brewster DH, Hall PS; SATURNE advisory group. Chemotherapy effectiveness in trial-underrepresented groups with early breast cancer: A retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(12):e1003006.
13. Kregting LM, Kaljouw S, de Jonge L, Jansen EEL, Peterse EFP, Heijnsdijk EAM, et al. Effects of cancer screening restart strategies after COVID-19 disruption. *Br J Cancer.* 2021;124(9):1516-23. Erratum en: *Br J Cancer.* 2021;125(1):145.
14. Martinez-Valle A. Public health matters: why is Latin America struggling in addressing the pandemic? *J Public Health Policy.* 2021;42(1):27-40.
15. Dietz JR, Moran MS, Isakoff SJ, Kurtzman SH, Willey SC, Burstein HJ, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic, the COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(3):487-97.
16. Villarreal-Garza C, Aranda-Gutierrez A, Ferrigno AS, Platas A, Alois-Tiemus I, Mesa-Chavez F, et al. The challenges of breast cancer care in Mexico during health-care reforms and COVID-19. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):170-1.
17. Flores-Moreno SM, Martinez-Nieto IW, Peña-Jiménez CY, Stenner-Lechuga T. Impacto sanitario del virus SARS COV-2 en la atención hospitalaria de oncología mamaria del sector salud. En: XVIII Congreso Nacional de Mastología y XV Reunión Internacional: 14-16 octubre 2021, Ciudad de México. Ciudad de México: Asociación Mexicana de Mastología; 2021.
18. National Comprehensive Cancer Network. Major U.S. Cancer Centers and Organizations Endorse Goal of Resuming Cancer Screening and Treatment during the COVID-19 Pandemic [Internet]. National Comprehensive Cancer Network [consultado: 28 marzo 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/docs/default-source/covid-19/resume-screening/nccn-accs-resume_cancer_screening_treatment_letter.pdf?sfvrsn=2c66b924_2