



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

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

Volume 24. Issue. 2, April-June 2025

L-ISSN: 1665-9201

**The hidden curriculum in medical oncology education:
a call to action**

**Morbimortalidad en cáncer colorrectal según nivel
asistencial de inicio del proceso diagnóstico**

**Satisfaction in external breast prostheses:
a case study in Zacatecas, Mexico**



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

SMeO

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx



The hidden curriculum in medical oncology education: a call to action

El currículo oculto en la educación en oncología médica: un llamado a la acción

Haydeé C. Verduzco-Aguirre

Department of Oncology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada; Division of Cancer Care and Epidemiology, Sinclair Cancer Research Institute, Kingston, Canada; Department of Hematology and Oncology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, Mexico City, Mexico

In recent years, there has been increasing interest in what has been called the “hidden curriculum” of medical education. In contrast to the formal, explicitly endorsed curriculum for training in medical schools or post-graduate training programs, the hidden curriculum encompasses the implicit messages about the values, norms, and attitudes that learners can absorb from informal interpersonal interactions between students and faculty members, as well as through organizational, structural, and cultural influences in training institutions¹. The hidden curriculum can be observed both in clinical settings and in more informal settings, such as hallway conversations, in which these messages may be even more frequent and overt. The messages transmitted to learners can be intentional or unintentional, but throughout their training, medical students, residents, and fellows are exposed to the differences between what professors, attending physicians, and institutions say we expect them to do and what we actually do.

Negative consequences of the hidden curriculum have been extensively described, such as medical students being less likely to choose a medical specialty that is less favorably perceived in their community or institution². In medical oncology, these negative perceptions may include notions about the proximity to death and poor patient prognosis. Most oncologists have heard phrases such as, “It must be so hard being an oncologist, so many of your patients die” when discussing their specialty with friends, family, and colleagues.

During medical training, these perceptions may be perpetuated by a lack of exposure to the routine practice of the specialty both in medical school and during an internal medicine residency. Trainees may be more exposed to acute and complicated cases in the inpatient ward or in the emergency department, where they may see a disproportionate number of patients with poor prognosis. However, attending oncology courses and elective rotations could potentially change these negative perceptions, by showing trainees the full range of practice of a medical oncologist, whose work is usually done in an outpatient setting³. This early exposure of medical students and residents to cancer care could contribute to increasing the number of trainees who choose oncology as a career path.

Yet, during post-graduate training in medical oncology, the hidden curriculum can also influence what trainees learn from us. In low- and middle-income countries where most training programs are based in public, academic hospitals, medical oncology residents may learn current standards of care for the diagnosis, treatment, and follow-up of patients with cancer, and then observe different practices due to resource scarcity. These differences between ideal and actual practice can put trainees at risk for moral injury, which has been defined as “the challenge of simultaneously knowing what care patients need but being unable to provide it due to constraints that are beyond our control”⁴.

Correspondence:

Haydeé C. Verduzco-Aguirre

E-mail: haydee.verduzcoa@incmnsz.mx

2565-005X/© 2025 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: 22-05-2025

Date of acceptance: 29-05-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.M25000276

Available online: 10-07-2025

Gac Mex Oncol. 2025;24(2):49-50

www.gamo-smeo.com

Furthermore, residents may hear discussions or observe behaviors that suggest that some types of practice are more valuable than others, such as private over public practice, or academic over community practice. These messages may come from physicians themselves (“You’re better off going private, don’t waste your time working in the public system”), or even from patients (“Since I’m paying, I get better care”). Health systems and institutional policies that fail to meet societal needs, or that prioritize profits over patient care, further reinforce this messaging. Consequences of this part of the hidden curriculum include worse patient outcomes and increased burnout for physicians practicing in overworked, under-resourced systems, which can then be further perpetuated by trainees choosing to practice in a different setting from where they trained once they graduate, leading to increased disparities in healthcare availability.

Another area in which the influence of the hidden curriculum on the way we currently practice medical oncology becomes evident is in the management of conflicts of interest, whether financial or personal. To discuss some examples, trainees may observe that physicians who are more closely involved with the pharmaceutical industry obtain benefits such as travel grants (the so-called “oncotourism”) or direct financial payments. While there are many positive and productive ways to collaborate with industry for patient care, research, and education, failing to explicitly acknowledge all potential consequences of conflicts of interest can also give a powerful message, which may make trainees more susceptible to some of the negative consequences of financial relationships with industry, such as the delivery of non-recommended and low-value cancer care⁵. This hidden messaging may also be reinforced by a lack of institutional mechanisms to promote the disclosure of conflicts of interest and accountability.

Nevertheless, the hidden curriculum can also have positive effects on learners, mostly in relation to positive

role modeling from superiors⁶. For example, debriefing with trainees after challenging or emotionally charged interactions with patients, when done in a safe and honest manner, can show them that even experienced oncologists can feel overwhelmed and help normalize strategies to improve their well-being and decrease their risk of compassion fatigue and burnout. Positive role modeling could also have an impact on decreasing harassment among peers and from superiors to trainees, a persistent problem in many residency programs that has evident negative consequences on trainees’ well-being and the quality of care they provide.

So, what can we do about this? Reflecting on the ways in which our actions may contradict what we say we want our trainees to learn and how we want them to practice should be the first step. This can pave the way to having open discussions between professors, learners, and organizational leaders to acknowledge and bring to light the unintended messages our present approach to training might be conveying to learners. Our goal should be to decrease the negative consequences of the hidden curriculum while promoting the inclusion of positive messages into our formal curricula, to increase the quality of education in medical oncology for medical students, residents, and fellows.

References

1. Lawrence C, Mhlaba T, Stewart KA, Moletsane R, Gaede B, Moshabela M. The hidden curricula of medical education: a scoping review. *Acad Med*. 2018;93:648-56.
2. Schultz K, Cofie N, Braund H, Joneja M, Watson S, Drover J, et al. The hidden curriculum across medical disciplines: an examination of scope, impact, and context. *Can Med Educ J*. 2024;15:15-25.
3. Piffoux M, Delaye M, Gouy E, Rolland F, Truong LN, Frajeran A, et al. Medical oncologist stereotypes among medical students, residents and physicians: a national cross-sectional study. *BMJ Support Palliat Care*. 2024;14:299-302.
4. Cartolovni A, Stolt M, Scott PA, Suhonen R. Moral injury in healthcare professionals: a scoping review and discussion. *Nurs Ethics*. 2021;28:590-602.
5. Mitchell AP, Dusetzina SB, Mishra Meza A, Trivedi NU, Bach PB, Winn AN. Pharmaceutical industry payments and delivery of non-recommended and low value cancer drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2023;383:e075512.
6. Li GJ, Sherwood M, Bezjak A, Tsao M. Assessing the hidden curriculum in medical education: a scoping review and residency program’s reflection. *Can Med Educ J*. 2024;15:113-24.

Transcriptomic differences of leukemic stem cells with profiles CD99 high and t(8;21)

Jessica A. Zapata-García 

School of Medicine, Deanship of Health Sciences, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, Jal., Mexico

Abstract

Background: Leukemic stem cells (LSC) are characterized by excessive proliferation, self-renewal capacity, and chemoresistance, these attributes contribute to the complexity of leukemia treatment. **Objective:** To identify differences in the transcriptome of two LSC profiles. **Methods:** RNA sequencing analysis was conducted on CD99 high and t(8;21) LSC profiles, with the results subsequently correlated with the overall survival of patients with myeloid leukemia. **Results:** The CD99 high profile was found to be regulated by senescence mechanisms, RNA modulation, WNT, RHO GTPASES, and interleukin 7 signaling pathways, whereas the t(8;21) cells by small molecule transport, RNA polymerase II, and G protein alpha and GPCR-mediated signaling pathways. Furthermore, high expression of 19 genes of the t(8;21) profile and 4 of the high CD99 profile correlated with poor survival in patients with myeloid leukemia treated with chemotherapy. **Conclusion:** This study provides novel information leading to the conclusion that the LSC profiles analyzed in this work exhibit divergent transcriptomic regulation that may benefit chemoresistant capacity in the context of myeloid leukemia.

Keywords: Leukemic stem cells. CD99. t(8;21). Chemoresistance. Prognosis.

Diferencias transcriptómicas de células madre leucémicas con perfiles CD99 alto y t(8;21)

Resumen

Antecedentes: Las células madre leucémicas se caracterizan por una proliferación excesiva, capacidad de autorrenovación y quimiorresistencia, lo que dificulta el tratamiento de la leucemia. **Objetivo:** Identificar diferencias en el transcriptoma de dos perfiles de células madre leucémicas. **Método:** Se realizó análisis de secuenciación de ARN de los perfiles de células madre leucémicas CD99 alto y t(8;21), cómo también correlación de esos resultados con la supervivencia general de pacientes con leucemia mieloide. **Resultados:** Se encontró que el perfil CD99 alto presenta regulación mediada por mecanismos de senescencia, modulación de ARN, las vías de señalización WNT, RHO GTPASES e interleucina 7, mientras que las células t(8;21) por transporte de moléculas pequeñas, ARN polimerasa II y vías de señalización mediadas por proteínas G alfa y GPCR. Además, la expresión alta de 19 genes del perfil t(8;21) y cuatro del perfil high-CD99 se correlacionó con una supervivencia pobre en pacientes con leucemia mieloide tratados con quimioterapia. **Conclusión:** Este estudio aporta información novedosa que permite concluir que los perfiles de células madre leucémicas analizadas en este trabajo presentan regulación transcriptómica divergente que puede beneficiar la capacidad quimiorresistente en el contexto de la leucemia mieloide.

Palabras clave: Células madre leucémicas. CD99. t(8;21). Quimiorresistencia. Pronóstico.

Correspondence:

Jessica A. Zapata-García

E-mail: jessica.zapata@edu.uag.mx

2565-005X/© 2024 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: 25-08-2024

Date of acceptance: 24-09-2024

DOI: 10.24875/j.gamo.24000066

Available online: 12-11-2024

Gac Mex Oncol. 2025;24(2):51-59

www.gamo-smeo.com

Introduction

Leukemic stem cells (LSCs) are chemoresistant and possess a high capacity for proliferation and self-renewal, surpassing hematopoietic stem cells (HSC) in cell population expansion¹. One of the best-characterized profiles of LSC is the t(8;21) translocation, which is a common chromosomal abnormality in acute myeloid leukemia (AML) and results in the formation of the RUNX1-ETO fusion protein, which has been shown to interfere with the hematopoietic master regulator RUNX1². In addition, other profiles have been observed, including the LSC subset which does not present the t(8;21) but exhibits CD99 high expression. The transmembrane protein CD99 is involved in several cellular processes, such as the regulation of apoptosis and cell adhesion. Furthermore, it has been demonstrated that AML patients with FLT3 translocation and CD99 high expression exhibit resistance to chemotherapy and targeted therapies³.

This research project aimed to analyze the transcriptome of the LSC t(8;21) and CD99 high profiles, to identify differences in the modulation of the genes within each profile and their relationship with survival in AML patients treated with cytarabine + mitoxantrone or fludarabine + ARA-C and G-CSF.

Methods

This is a case-control study in which we independently compared RNA sequences of LSC profiles, CD99 high (eight samples) and t(8;21) (four samples), with CD34+, CD38-, and Lin- phenotypes against non-leukemic HSC samples with CD34+, CD38- phenotype (five samples). All datasets were obtained from the Gene Expression Omnibus with accession numbers GSE86506, GSE226592, GSE111410, GSE86506⁴, GSE226592⁵, and GSE111410⁶ respectively.

Then, the normalized fragments per kilobase of transcript per million mapped reads of LSC-CD99 high or LSC-t(8; 21) derived from the above analysis were used for enrichment analysis, which was performed using gene set enrichment analysis software, accessible at the following link: <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp> (accessed May 25, 2024)⁷. Finally, the correlation between genes that restricted their expression to only one of the LSC profiles analyzed here with $p \leq 0.05$, and the overall survival of patients receiving chemotherapy (cytarabine + mitoxantrone or fludarabine + ARA-C and G-CSF), was performed using the online Kaplan-Meier analysis tool, available at (<https://kmplot.com/analysis/>

[index.php?p=service&cancer=aml](https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.php?p=service&cancer=aml), accessed on June 18, 2024). The specific statistical methods used are described in the supplementary data, annex 1.

Results

Gene sets enriched in the REACTOME database

Enrichment analysis performed to provide information about changes in the transcriptomics of LSC profiles identified pathways that exhibited exclusive positive enrichment in CD99-high or t(8;21) LSCs; however, no negatively enriched pathways were identified under these conditions. As illustrated in figure 1, CD99-high LSC demonstrated positive enrichment in 11 signaling pathways with the highest enrichment score observed for the DNA methylation pathway. While in the LSC t(8;21) profile, upregulation of six signaling pathways was found, including RNA polymerase II transcription, which had the highest enrichment of all pathways present in figure 1.

Unique differentially expressed genes (DEGs) in LSC t(8;21) or CD99-high

To provide further insight into the transcriptional differences between the two groups of LSC that were the subject of this study, we identified genes with a fold change of ≥ 1.5 and a $p \leq 0.05$ that were expressed at high levels in either CD99-high or t(8;21) LSCs. As illustrated in figure 2, 69 genes were identified in CD99-high LSC, whereas 341 genes were identified in t(8;21) LSC.

Relationship between genes unique to LSC CD99 high or t(8;21) and survival of AML patients undergoing chemotherapy

After identifying DEGs in the CD99-high, and LSC t(8;21) groups, the objective was to ascertain the relationship between the elevated expression of these genes and the reduced probability of survival in AML patients treated with cytarabine + mitoxantrone or fludarabine + ARA-C + G-CSF. However, in the absence of correlation, we evaluated all single genes in each profile with a significance threshold of $p < 0.05$.

Thus, we found that elevated expression of *CA10*, *KRT82*, and *KLHL1* genes, derived from the CD99-high LSC profile, was associated with a worse survival probability when AML patients were treated with cytarabine

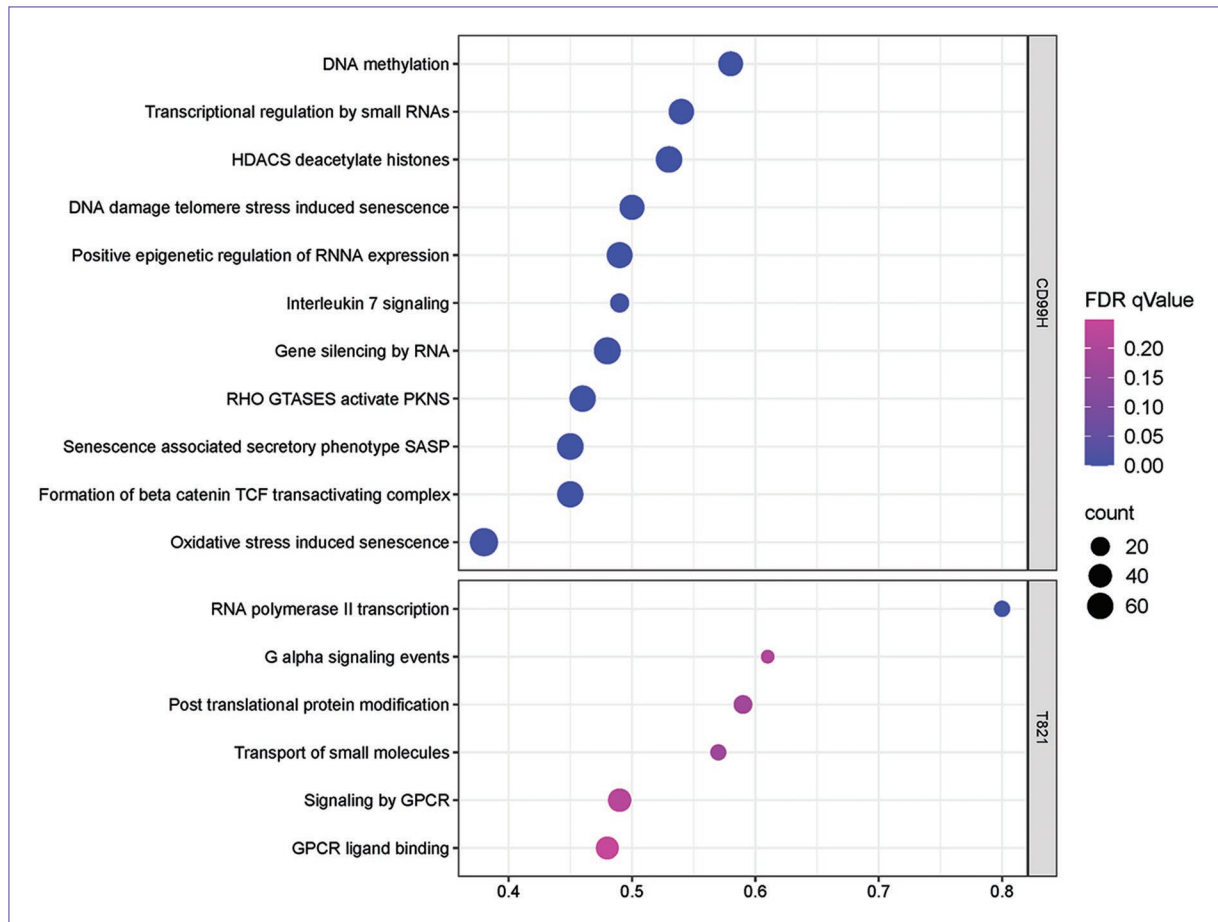


Figure 1. Positively enriched signaling pathways in the LSCs-high CD99 and t(8;21) profiles. The color scale represents the false discovery rate (FDR), and the circles indicate the number of enriched genes in each set. The x-axis of the graph represents the enrichment score for each gene set, ranging from 0 to 1.

and mitoxantrone, while OPCML presented the same pattern in patients treated with fludarabine + ARA-C + G-CSF (Fig. 3). Conversely, elevated expression of *ZP4*, *KCNA1*, *HHLA1*, *KLHL40*, *NT5C1A*, *PTH2*, *CHRM1*, *MAGEB6*, *TMEM174*, and *TUSC7* genes present in the LSC t(8;21) profile, correlated with reduced survival probability in patients treated with cytarabine + mitoxantrone or fludarabine + ARA-C + G-CSF (Fig. 4). In contrast, patients treated with fludarabine + ARA-C + G-CSF exhibited a reduced survival probability when *FGG*, *KISS1*, *GDF2*, *TRAG3*, *GALK2*, *PPY*, *HAO2*, *PLA2G2A*, *BPESC1*, and *UGT2A1* expression was elevated, as illustrated in figure 5.

Discussion

LSCs are characterized by uncontrolled proliferation, self-renewal, chemoresistance, and heterogeneity,

which makes their study difficult⁸. In this work, we analyzed the transcriptome of two profiles of LSC: CD99 high and translocation t(8;21), with the aim of providing information that will help to understand molecular aspects of LSC and their implication in the survival of patients with AML.

These results revealed positively enriched pathways restricted to each profile of LSC; however, none of the negatively enriched pathways were exclusive to a single profile. We found 11 pathways in CD99 high LSC, as shown in figure 1, three of them related to processes involving RNA. Regarding transcriptional regulation by small RNAs, one study has demonstrated that small RNAs, including miR-125b and miR-29a, can promote features of LSC and induce AML in a murine model⁹.

About to the epigenetic regulatory pathway of ribosomal RNAs, mutations in *RUNX1* result in a reduction in ribosomal gene levels, converting HSCs into

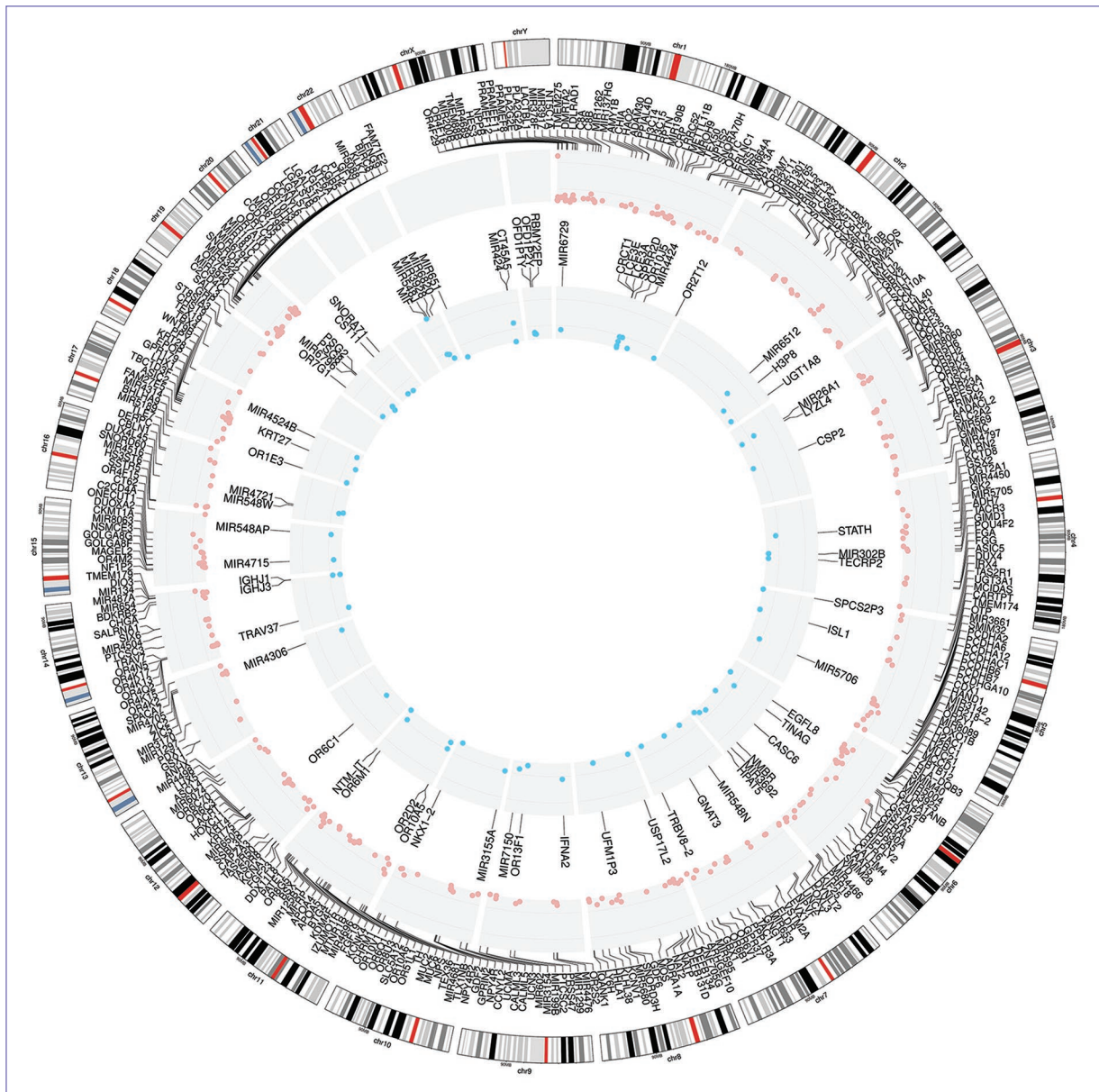


Figure 2. Multitrack plot of differentially expressed genes in LCSs-high CD99 or t(8;21) profiles. The inner ring indicates gene names with high expression in LCSs-high CD99 (represented by blue circles), and the next ring indicates gene names with high expression in LCSs t(8;21) (represented by pink circles). The outer ring represents a clockwise chromosome ideogram, with the size of each chromosome indicated in megabases (Mb).

pre-LSC¹⁰. Conversely, with regard to RNA gene silencing, it has been observed that the short hairpin RNA HO-TAIR inhibits p15 expression, facilitating the self-renewal of LSC¹¹.

Another group of pathways in CD99 high LSC was related to the process of cellular senescence. Several studies suggest that HSC depletion is directly related to telomere shortening, which in turn leads to replicative cellular senescence and reprograms LSC,

resulting in the acquisition of HSC characteristics^{12,13}. Moreover, our findings suggest that senescence in CD99-high LSC may also be triggered by oxidative stress. This finding is consistent with previously published observations indicating that LSCs obtain a significant portion of their energy from mitochondrial oxidative respiration¹⁴. Furthermore, oxidative stress induces an SASP-mediated senescence phenotype, which was another pathway identified in CD99 high

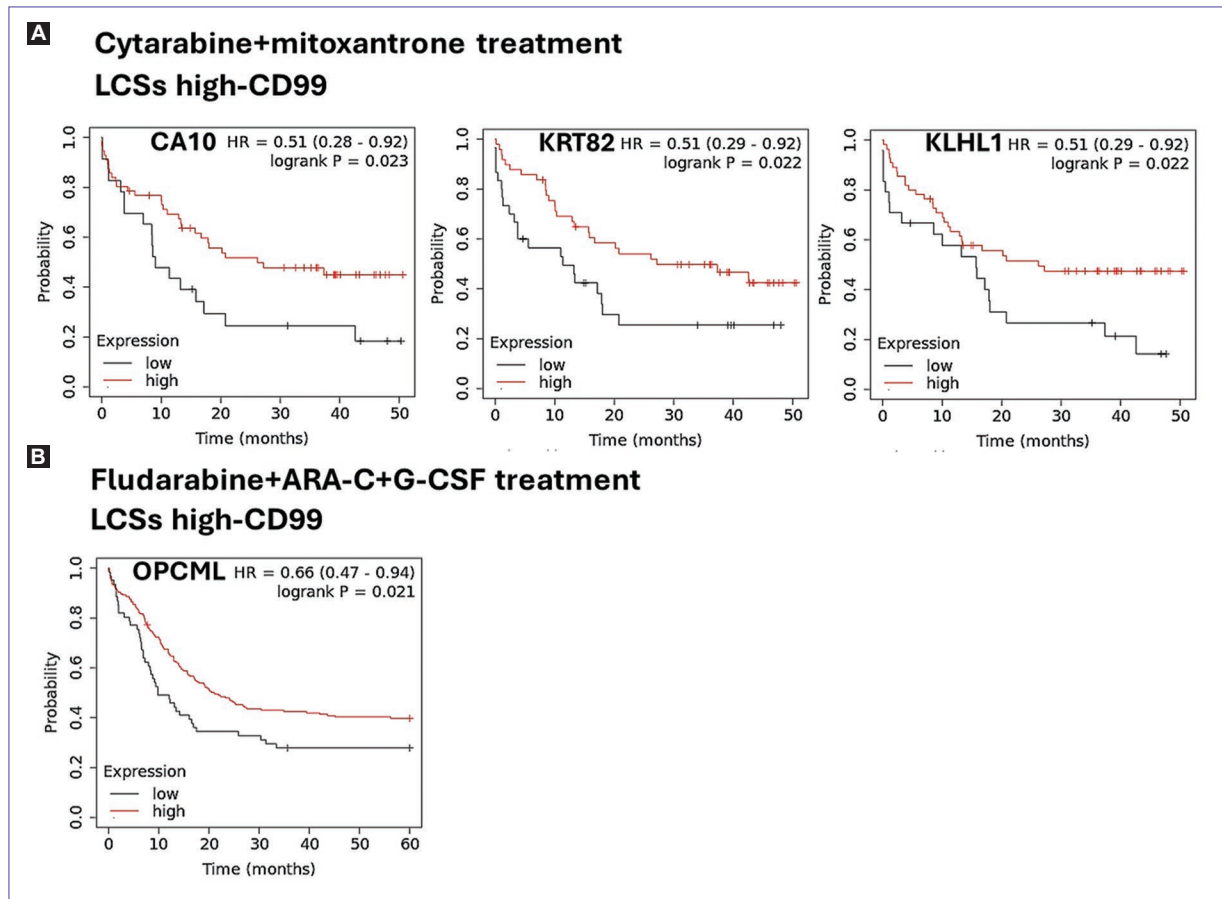


Figure 3. Overall survival analysis of genes derived from the LCSs high-CD99 profile using samples from AML patients. **A:** acute myeloid leukemia patients treated with cytarabine + mitoxantrone. **B:** acute myeloid leukemia patients treated with or fludarabine + ARA-C+G-CSF.

LSC and may contribute to tumor resistance through cell damage^{15,16}.

In addition, we observed positive DNA enrichment, and DNA methyltransferase and histone methyltransferases such as EZH2 and G9a have been shown to silence the expression of key genes for cell differentiation, thus facilitating the transformation of myeloid progenitors into LSC¹⁷. As for histone methylation and deacetylation (HDAC), HDACs, as cytostatic agents, induce acetylation of histone and non-histone proteins, which can result in cell cycle arrest, promotion of differentiation or apoptosis¹⁸. These aspects are crucial for preventing differentiation and maintaining LSC.

In the case of “Rho GTPases activate PKNS,” even tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have been developed, which have helped to improve the response to chemotherapy in patients with leukemia and other cancers. However, in murine models of chronic myeloid leukemia, LSC has been observed to exhibit resistant to TKIs

by adapting to the microenvironment through mitochondrial respiration and maintenance of dormancy¹⁹. It can be hypothesized that this is a chemoresistance mechanism that is specifically utilized by CD99-high LSC. With regard to “Formation of beta-catenin TCF transactivating complex,” there is strong evidence that the overactivation of WNT pathways is present in the transformation of pre-LSC into AML²⁰.

The last pathway restricted to this LSC profile was interleukin-7 (IL-7) signaling. Despite the lack of a direct link to LSC has not been established, but the IL-7 receptor is considered an early biomarker in T-acute lymphoblastic leukemia, with potential in leukemia-initiating cells²¹. Nevertheless, the role of IL-7 in the promotion of CD99 high LSC needs to be investigated.

By analyzing the LSC t profile (8;21), we identified five positively enriched pathways. One of these pathways is RNA polymerase II-mediated transcription, associated with rapid tumor cell replication. Prior research

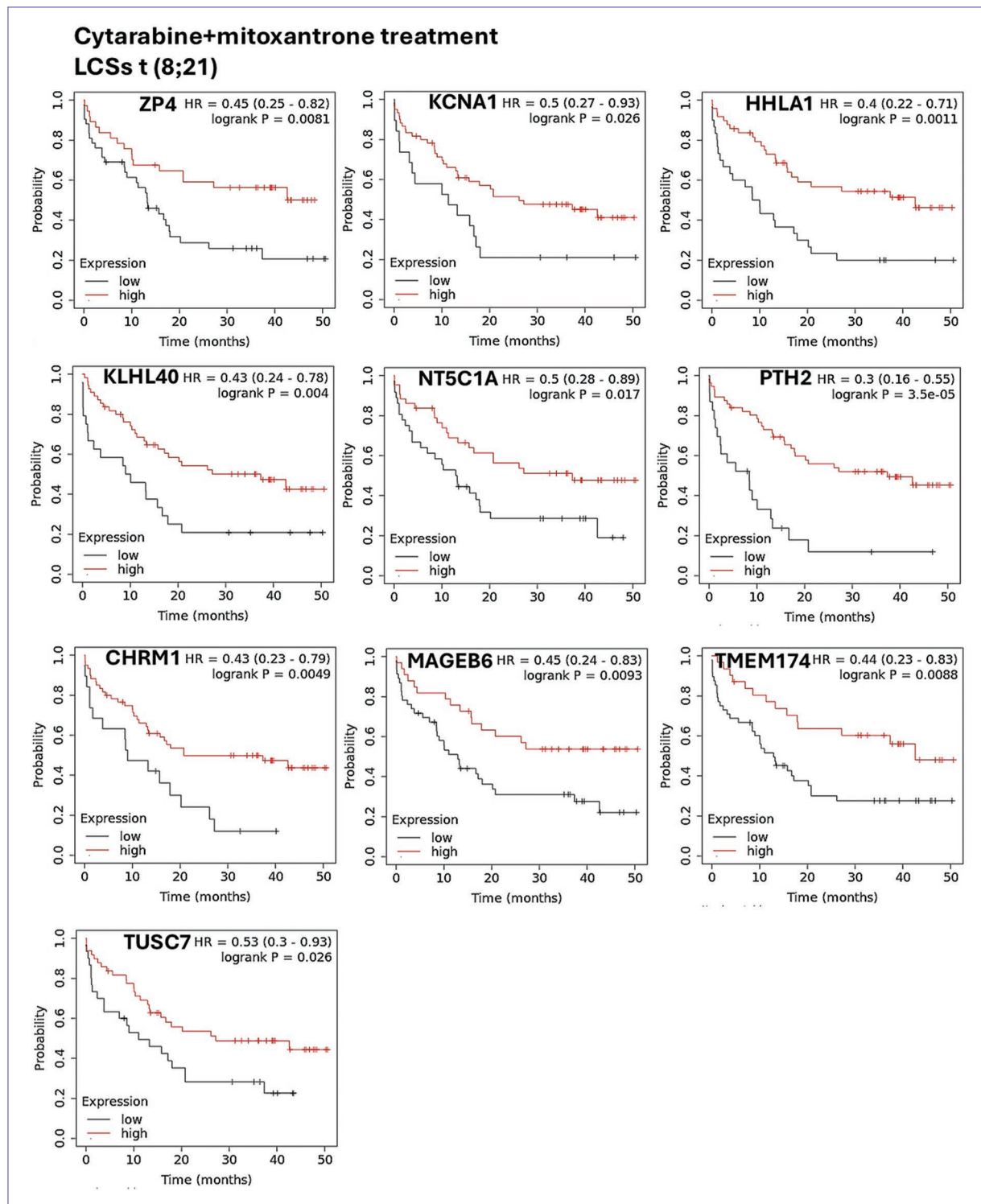


Figure 4. Overall survival analysis of genes derived from LCSs t(8;21) profile, using samples from AML patients treated with cytarabine + mitoxantrone.

has demonstrated that RNA polymerase II inhibitors induce apoptosis in the KG1a cell line (promyeloblasts), suggesting a role in the loss of latency and promotion

of myeloid leukemia^{22,23}. Another significant finding was the identification of G protein alpha-mediated signaling. The current evidence suggests that the phosphoinositide

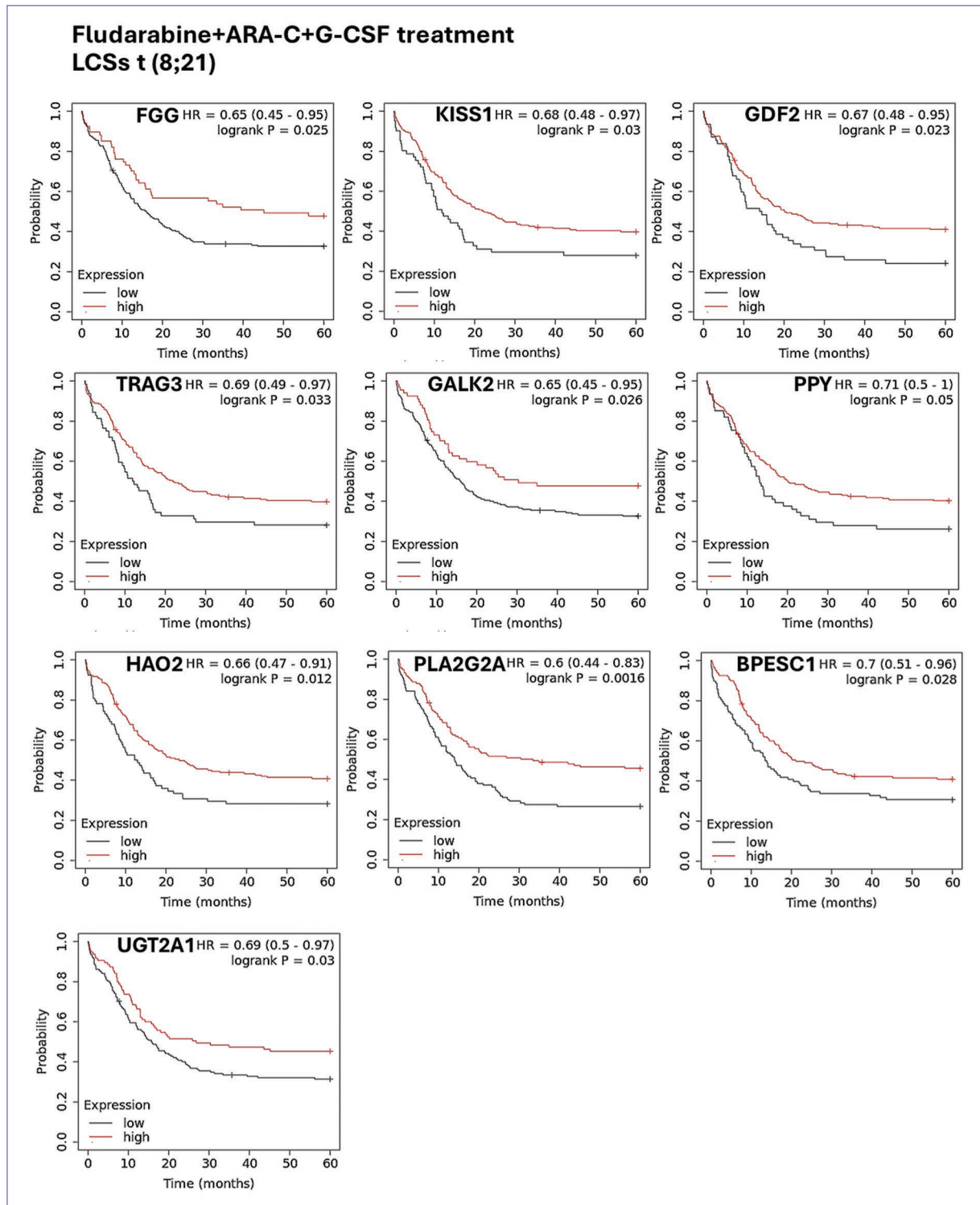


Figure 5. Overall survival analysis of genes derived from LSCs t(8;21) profile, using samples from AML patients treated with fludarabine + ARA-C+G-CSF.

3-kinase pathway, which is activated by G protein-coupled receptors, contributes to the regulation of LSC survival and proliferation²⁴.

With respect to the protein post-translational modification pathway, it has been observed that increased sumoylation is crucial for the maintenance and function

of HSCs and similar mechanisms could apply to LSC^{25,26}. However, further research is required to elucidate the impact of these modifications on LSC and could even be considered an interesting perspective for the development of therapeutic strategies. One of the most interesting findings in the profiling of LSC (8;21) was the positive modulation of the “small molecule transport” pathway, which includes amino acids and lipids. This transport appears to confer to LSC the ability to adapt to stress conditions, such as chemotherapy^{27,28}.

On the other hand, when identifying the genes with statistically significant expression unique to each LSC profile, we found that the t-profile (8;21) exhibited a greater number of overexpressed genes not found in the profile of CD99 high (341 vs. 69). This is illustrated in figure 2. This finding, in conjunction with the enrichment analysis, suggests that these LSC profiles may have differential characteristics in their molecular modulation. Finally, the survival analyses performed with genes restricted to each LSC profile (Figs. 3-5), revealed that elevated expression of some of these genes is correlated with a lower probability of survival in AML patients treated with cytarabine and mitoxantrone, or fludarabine, ARA-C, and G-CSF.

This suggests that patients with poor response to treatments or relapse may exhibit elevated LSC t(8; 21) or CD99 elevated and that these specific genes contribute to the tumor microenvironment, implying a poor response and resistance to chemotherapy. However, this hypothesis should be extensively evaluated in future experimental studies, and to ascertain its potential prognostic utility.

Conclusion

This work demonstrates that LSC with t(8;21) or CD99-high translocation exhibit distinct transcriptomic profiles, reflected in the positive regulation of specific molecular pathways that have previously been associated with LSC, but not previously observed in a limited set of profiles. Furthermore, the correlation between elevated expression of specific genes in CD99-high or t(8;21) LSC profiles and a poor probability of survival in AML patients treated with cytarabine and mitoxantrone, or with fludarabine, ARA-C, and G-CSF, suggests that these LSC profiles may influence treatment response and chemoresistance. These findings underscore the necessity for further studies to validate the clinical relevance of these pathways and genes in the context of LSC and to investigate their potential as therapeutic targets and prognostic biomarkers in myeloid leukemia.

Limitations of the study

Although our initial aim was to analyze all possible LSC profiles in public databases, it was only possible to access data derived from the profiles we analyzed in this work. Furthermore, since these findings are strictly *in silico* analysis, we hope to be able to validate them experimentally in the future.

Acknowledgments

To the Mexican Journal of Oncology for allowing researchers to have a free means of dissemination.

Funding

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

Conflicts of interest

As sole author, I declare that I have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of humans and animals. The author declares that no experiments were performed on humans or animals for this research.

Confidentiality of data. The author declares that no patient data appear in this article. In addition, the author has acknowledged and followed the recommendations according to the SAGER guidelines depending on the type and nature of the study.

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

Use of artificial intelligence to generate texts. The author declares that she has not used any type of generative artificial intelligence in the writing of this manuscript or for the creation of figures, graphs, tables, or their corresponding captions or legends.

Supplementary data

Supplementary data is available at DOI: 10.24875/j.gamo.24000066. This material is provided by the corresponding author and posted online for the benefit of the reader. The content of the supplementary data is the sole responsibility of the authors.

References

- Hope KJ, Jin L, Dick JE. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat Immunol*. 2004;5:738-43.
- Ichikawa M, Yoshimi A, Nakagawa M, Nishimoto N, Watanabe-Okochi N, Kurokawa M. A role for RUNX1 in hematopoiesis and myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2013;97:726-34.
- Travaglini S, Ottone T, Angelini DF, Fiori V, Dominici S, Noguera NI, et al. CD99 as a novel therapeutic target on leukemic progenitor cells in FLT3-ITD^{mut} AML. *Leukemia*. 2022;36:1685-8.
- Chung SS, Eng WS, Hu W, Khalaj M, Garrett-Bakelman FE, Tavakkoli M, et al. CD99 is a therapeutic target on disease stem cells in myeloid malignancies. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaaj2025.
- Kellaway SG, Potluri S, Keane P, Blair HJ, Ames L, Worker A, et al. Leukemic stem cells activate lineage inappropriate signalling pathways to promote their growth. *Nat Commun*. 2024;15:1359.
- Tong J, Sun T, Ma S, Zhao Y, Ju M, Gao Y, et al. Hematopoietic stem cell heterogeneity is linked to the initiation and therapeutic response of myeloproliferative neoplasms. *Cell Stem Cell*. 2021;28:502-13.e6.
- Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:15545-50.
- Choi HS, Kim BS, Yoon S, Oh SO, Lee D. Leukemic stem cells and hematological malignancies. *Int J Mol Sci*. 2024;25:6639.
- Chung SS, Hu W, Park CY. The role of MicroRNAs in hematopoietic stem cell and leukemic stem cell function. *Ther Adv Hematol*. 2011;2:317-34.
- Cai X, Gao L, Teng L, Ge J, Oo ZM, Kumar AR, et al. Runx1 deficiency decreases ribosome biogenesis and confers stress resistance to hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell*. 2015;17:165-77.
- Gao S, Zhou B, Li H, Huang X, Wu Y, Xing C, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes the self-renewal of leukemia stem cells through epigenetic silencing of p15. *Exp Hematol*. 2018;67:32-40.e3.
- Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111:3941-67.
- Liu S, Liu H, Qin R, Shu Y, Liu Z, Zhang P, et al. The cellular senescence of leukemia-initiating cells from acute lymphoblastic leukemia is postponed by beta-Arrestin1 binding with P300-Sp1 to regulate hTERT transcription. *Cell Death Dis*. 2017;8:e2756.
- Chen Y, Liang Y, Luo X, Hu Q. Oxidative resistance of leukemic stem cells and oxidative damage to hematopoietic stem cells under pro-oxidative therapy. *Cell Death Dis*. 2020;11:291.
- Hu D, Yuan S, Zhong J, Liu Z, Wang Y, Liu L, et al. Cellular senescence and hematological malignancies: from pathogenesis to therapeutics. *Pharmacol Ther*. 2021;223:107817.
- Wang C, Hao X, Zhang R. Targeting cellular senescence to combat cancer and ageing. *Mol Oncol*. 2022;16:3319-32.
- Mompalmer RL, Côté S, Mompalmer LF. Epigenetic modulation of self-renewal capacity of leukemic stem cells and implications for chemotherapy. *Epigenomes*. 2020;4:3.
- Benedetti R, Conte M, Altucci L. Targeting histone deacetylases in diseases: where are we? *Antioxid Redox Signal*. 2015;23:99-126.
- Qiu S, Sheth V, Yan C, Liu J, Chacko BK, Li H, et al. Metabolic adaptation to tyrosine kinase inhibition in leukemia stem cells. *Blood*. 2023;142:574-88.
- Wang Y, Krivtsov AV, Sinha AU, North TE, Goessling W, Feng Z, et al. The Wnt/beta-catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML. *Science*. 2010;327:1650-3.
- Gonzalez-Garcia S, Mosquera M, Fuentes P, Palumbo T, Escudero A, Perez-Martinez A, et al. IL-7R is essential for leukemia-initiating cell activity of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;134:2171-82.
- Yilmaz OH, Valdez R, Theisen BK, Guo W, Ferguson DO, Wu H, et al. Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells. *Nature*. 2006;441:475-82.
- Ito K, Bernardi R, Morotti A, Matsuoka S, Saglio G, Ikeda Y, et al. PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature*. 2008;453:1072-8.
- Gurska LM, Ames K, Gritsman K. Signaling pathways in leukemic stem cells. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1143:1-39.
- Zhu Q, Liang P, Chu C, Zhang A, Zhou W. Protein sumoylation in normal and cancer stem cells. *Front Mol Biosci*. 2022;9:1095142.
- Li Y, Zhang R, Hei H. Advances in post-translational modifications of proteins and cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1229397.
- Patel SB, Nemkov T, D'Alessandro A, Welner RS. Deciphering metabolic adaptability of leukemic stem cells. *Front Oncol*. 2022;12:846149.
- Goodarzi A, Valikhani M, Amiri F, Safari A. The mechanisms of mutual relationship between malignant hematologic cells and mesenchymal stem cells: does it contradict the nursing role of mesenchymal stem cells? *Cell Commun Signal*. 2022;20:21.

Caracterización de la supervivencia de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con nimotuzumab

Yaily Lazo-Roblejo^{1*}, Maraelys Morales-González², Óscar P. Zayas-Simón³,
Francisco Sotomayor-Lugo⁴ y Juan J. Lence-Anta⁵

¹Facultad de Enfermería-Tecnología de la Salud, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba; ²Facultad de Ciencias, Universidad Católica del Norte, Antofagasta, Chile; ³Servicio de Cabeza y Cuello, Hospital Oncológico Provincial Conrado Benítez García, Santiago de Cuba, Cuba; ⁴Laboratorio de Biología Molecular, Abu Dhabi Stem Cell Center, Abu Dhabi, Emiratos Árabes Unidos; ⁵Departamento de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Santiago de Cuba, Cuba

Resumen

Antecedentes: Pocos estudios desarrollados en el mundo real reportan la efectividad del nimotuzumab en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico (CCECC R/M). **Objetivo:** Caracterizar la supervivencia de pacientes con CCECC R/M tratados con nimotuzumab. **Método:** Se realizó un estudio retrospectivo de serie de casos clínicos, tratados con nimotuzumab en el periodo 2016-2020. **Resultados:** Se incluyeron 52 pacientes. A los 12, 24 y 36 meses, la supervivencia global fue del 76.9, 65.4 y 51.9%, respectivamente, con una media de 58.2 meses, (IC 95%: 47.1-69.4) y mediana de 67 meses. La supervivencia libre de progresión a los 12, 24 y 36 meses fue del 67.3, 53.9 y 42.3%, respectivamente, con una media de 52 meses (IC 95%: 40.4-63.6) y mediana de 44 meses. **Conclusiones:** Las tasas de supervivencia global y libre de progresión fueron superiores a las reportadas con el uso exclusivo de tratamientos convencionales y similares/mayores/menores a las alcanzadas en otros estudios cuando se emplea nimotuzumab.

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Nimotuzumab. Supervivencia.

Characterization of survival of patients with head and neck carcinoma treated with nimotuzumab

Abstract

Background: Few real-world studies report the effectiveness of nimotuzumab in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). **Objective:** To characterize the survival of patients with R/M HNSCC treated with nimotuzumab. **Method:** A retrospective study was carried out on a series of clinical cases treated with nimotuzumab in the period 2016-2020. **Results:** Fifty-two patients were included. At 12, 24 and 36 months, overall survival was 76.9, 65.4 and 51.9%, respectively, with a mean of 58.2 months, (95% CI: 47.1-69.4) and median of 67 months. Progression-free survival at 12, 24 and 36 months was 67.3, 53.9 and 42.3%, respectively, with a mean of 52 months (95% CI: 40.4-63.6) and median of 44 months. **Conclusions:** Overall survival and progression-free survival rates were higher than those reported with the exclusive use of conventional treatments and similar/higher/lower than those achieved in other studies when nimotuzumab is used.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma. Nimotuzumab. Survival.

*Correspondencia:

Yaily Lazo-Roblejo
E-mail: yailylazor78@gmail.com
2565-005X/© 2024 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: 31-08-2024
Fecha de aceptación: 16-12-2024
DOI: 10.24875/j.gamo.24000069

Disponible en internet: 10-07-2025
Gac Mex Oncol. 2025;24(2):60-67
www.gamo-smeo.com

Introducción

Los carcinomas de cabeza y cuello comprenden un conjunto de neoplasias malignas que se derivan del epitelio del tracto digestivo superior y afectan a diferentes áreas anatómicas como la cavidad bucal, la orofaringe, la laringe y la hipofaringe. Son el séptimo cáncer más común en el mundo, siendo el 90% de los casos carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)¹.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes se diagnostican con enfermedad avanzada. Las opciones de tratamiento son la cirugía inicial seguida de radioterapia (RT)/quimiorradioterapia (QRT) adyuvante, o alternativamente QRT exclusiva. Los resultados favorables demostrados en los ensayos clínicos (EC) permitieron la aprobación del cetuximab en el tratamiento del CCECC locorregional avanzado de forma concomitante con RT y posteriormente su adición al esquema de cisplatino y 5-fluorouracilo en la enfermedad recurrente y/o metastásica (R/M), sin embargo en la práctica clínica se ha comprobado que su efectividad es baja, con una tasa de respuesta objetiva inferior al 20%².

En Cuba se emplea el nimotuzumab en combinación con RT o QRT en el tratamiento de pacientes con CCECC en estadios avanzados. Los resultados de los EC demuestran resultados alentadores con esta terapia³, sin embargo existen pocos estudios sobre la efectividad del nimotuzumab fuera del contexto del EC.

Subramanian et al. (2018)³ reportaron que la supervivencia global (SG) a los tres años con nimotuzumab fue superior al 60%. Rawat et al. (2019)⁴ encontraron que la SG a uno y dos años de tratamiento fue del 100 y 72.9%, mientras que la supervivencia libre de progresión (SLP) fue del 87 y 54.4%, respectivamente. Srinivas et al. (2020)⁵ observaron que la tasa de SG a un año fue del 63.7% y la mediana de SG de 21 meses. Martínez Espinosa et al. (2020)⁶ hallaron que la SG a los seis, 12 y 24 meses fue del 96, 85 y 68%, respectivamente. La media de SG fue de 33.5 meses.

A partir de los antecedentes mostrados, no se dispone de suficiente información de la efectividad del nimotuzumab en la práctica clínica habitual en el tratamiento de estos tumores y las evidencias que demuestran su utilidad clínica en pacientes R/M en el contexto real también son limitadas, por lo que se realizó esta investigación con el objetivo de caracterizar la supervivencia de pacientes con CCECC R/M tratados con nimotuzumab.

Método

Características generales de la investigación

Se desarrolló un estudio retrospectivo de serie de casos clínicos, en el Hospital Oncológico Conrado Benítez García, de la provincia Santiago de Cuba. Para la realización del trabajo se siguieron las recomendaciones establecidas en la guía internacional para estudios observacionales STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*).

Universo y muestra

El universo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes diagnosticados de CCECC con recurrencia tumoral y/o metástasis ganglionar/distancia y que recibieron tratamiento con nimotuzumab en el periodo 2016-2020. La muestra se conformó con los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión: pacientes cuyas historias clínicas estuvieron disponibles y que hubieran completado el periodo de inducción con nimotuzumab.
- Criterios de exclusión: pacientes con datos incompletos de las variables requeridas para el estudio.

Caracterización de los pacientes incluidos

Los pacientes se caracterizaron según:

- Variables sociodemográficas: sexo, edad al diagnóstico, color de la piel, estado nutricional, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas.
- Variables clínicas: localización del tumor primario según sitio anatómico, estadio del tumor, extensión de la enfermedad, grado de diferenciación histológica, enfermedades concomitantes y causas de defunción.
- Variables farmacoterapéuticas: esquema de tratamiento con nimotuzumab (solo o en combinación con RT/quimioterapia [QT]/QRT) y causas de interrupción del tratamiento con nimotuzumab.

Caracterización de la supervivencia de los pacientes

La SG se definió como el tiempo en meses desde el inicio por el paciente del tratamiento con nimotuzumab hasta su fallecimiento. En el caso de los pacientes que no fallecieron, se tomó la fecha de últimas noticias.

Para la SLP se consideró el tiempo en meses desde el momento en que el paciente inició el tratamiento con nimotuzumab hasta que se documentó la progresión de la enfermedad.

Técnicas y procedimientos de procesamiento y análisis de la información

Los datos obtenidos se almacenaron en bases de datos en Microsoft Excel y se procesaron utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 23.0.

En el análisis de la SG y la SLP se utilizaron estadígrafos descriptivos (media, mediana) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se efectuaron los cálculos de las tasas de supervivencia a los 12, 24 y 36 meses. Para el análisis de las curvas de supervivencia se utilizó el método no paramétrico de Kaplan-Meier. Se aplicó el *test* de Log-Rank para comparar curvas de SG con respecto a las variables sociodemográficas, clínicas y farmacoterapéuticas. Para identificar el riesgo puro de las variables analizadas sobre la supervivencia se efectuó un análisis multivariante mediante el método de regresión de Cox. Se determinó la asociación entre los grupos de edad y el sexo, así como entre la progresión tumoral y las variables en estudio, para lo cual se utilizó la prueba chi cuadrada (χ^2) de Pearson o el *test* exacto de Fisher. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación (*p*) de 0.05.

Resultados

Se incluyeron 52 pacientes con CCECC R/M; de ellos, el 86.5% fueron del sexo masculino, el 40.4% correspondió al grupo etario entre 35 y 59, el 53.8% de piel mestiza/negra, el 44.2% con peso normal, el 36.5% fumadores y 73.1% no bebedores (Tabla 1). Se observó asociación entre el sexo y los grupos de edad (χ^2 Pearson: 6.52; *p* = 0.038) que podría sugerir la hipótesis de que en las mujeres la presentación de la enfermedad es más tardía.

En las variables clínicas analizadas, el 51.9% de los tumores se localizó en la orofaringe, el 57.7% se encontraba en estadio IV y el 69.2% de los pacientes presentó metástasis ganglionar. El 40.4% de los CCECC se clasificaron como bien diferenciados y el 71.2% de los pacientes padecía de enfermedades concomitantes (Tabla 1), siendo las más frecuentes la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

El análisis de las variables farmacoterapéuticas evidenció que el 73.1% de los casos recibió el nimotuzumab en monoterapia. La causa más frecuente de interrupción fue la no disponibilidad del medicamento (53.8%) durante el 2020. De los pacientes que interrumpieron el tratamiento en este año, solamente dos fallecieron y solo el 13.4% de los casos reinició la terapia con el nimotuzumab (Tabla 1).

Supervivencia global

Al finalizar el seguimiento el 40.4% de los pacientes había fallecido. La causa más frecuente de defunción fue la progresión de la enfermedad (90.4%) (Tabla 1). A los 12, 24 y 36 meses la SG fue de un 76.9, 65.4 y 51.9%, respectivamente. La media de SG fue de 58.2 meses (47.1-69.4) y la mediana de 67 meses (Fig. 1).

Los pacientes mestizos/negros presentaron a los 12, 24 y 36 meses SG del 85.7, 75 y 57.1%, respectivamente, con una media de 60.9 meses. No se alcanzó la mediana de SG. Los mestizos/negros tuvieron mayor SG que los blancos (*test* de Log Rank, *p* = 0.041) (Fig. 2).

Los pacientes de bajo peso mostraron menor supervivencia en comparación con los de peso normal y sobrepeso/obeso, con SG los 12, 24 y 36 meses del 57.1, 42.9 y 14.3%, respectivamente, la media de SG fue 23.2 meses y la mediana de 19 meses (*test* de Log Rank, *p* = 0.023). Los pacientes con enfermedades concomitantes fueron los de mayor supervivencia a los 12, 24 y 36 meses (83.8, 75.7 y 62.2%), media de 66 meses, no se alcanzó la mediana (*test* de Log Rank, *p* = 0.004) (Fig. 2).

Se observó mayor riesgo de muerte en pacientes exfumadores y en aquellos con bajo peso, con *hazard ratio* (HR) de 13.26 (IC 95%: 2.01-87.39; *p* = 0.007) y HR 9.31 (IC 95%: 1.39-62.19; *p* = 0.021), respectivamente, mientras que el color de piel mestiza/negra tuvo un efecto protector en la supervivencia (HR: 0.058; IC 95%: 0.08-0.38; *p* = 0.003).

Supervivencia libre de progresión

El 53.9% de los pacientes no tuvo progresión tumoral (Tabla 1). Se encontró asociación entre las variables localización del tumor y progresión tumoral, observándose que la mayor proporción de casos que progresan fueron de laringe/hipofaringe, mientras que no se observó progresión en el mayor porcentaje de casos de orofaringe (*test* exacto de Fisher; *p* = 0.000). Existió asociación entre la presencia de enfermedades

Tabla 1. Características de los pacientes según variables sociodemográficas, clínicas y farmacoterapéuticas

Características		N.º	%
Sexo	Masculino	45	86.5
	Femenino	7	13.5
Edad	35-59	21	40.4
	60-69	20	38.4
	70 y más	11	21.2
Color de la piel	Blanca	24	46.2
	Mestiza/negra	28	53.8
Estado nutricional	Bajo peso	7	13.5
	Peso normal	23	44.2
	Sobrepeso/obeso	22	42.3
Hábito de fumar	No fumador	17	32.7
	Exfumador	16	30.8
	Fumador	19	36.5
Consumo de bebidas alcohólicas	Bebedor	14	26.9
	No bebedor	38	73.1
Localización del tumor primario	Labio y cavidad oral	6	11.5
	Orofaringe	27	51.9
	Laringe/hipofaringe	13	25.0
	Cavidad nasal/nasofaringe/senos paranasales	6	11.5
Estadio del tumor	I y II	9	17.3
	III	12	23.1
	IV	30	57.7
	No procede estadificación	1	1.9
Extensión de la enfermedad	Recurrente locorregional	15	28.9
	Metastásico ganglionar	36	69.2
	Recurrente con metástasis ósea	1	1.9
Grado de diferenciación histológica	Bien diferenciado	21	40.4
	Moderadamente diferenciado	17	32.7
	Pobremente diferenciado/indiferenciado	14	26.9
Enfermedades concomitantes	No	15	28.8
	Sí	37	71.2
Progresión tumoral	No	28	53.9
	Sí	24	46.1
Causas de defunción	Progresión del cáncer	19	90.4
	COVID-19	1	4.8
	Accidentes	1	4.8
Esquema de tratamiento	Nimotuzumab combinado	14	26.9
	Nimotuzumab en monoterapia	38	73.1
Causas de la interrupción del tratamiento con nimotuzumab	No disponibilidad del medicamento	28	53.8
	Fallecimiento	7	13.5
	Abandono voluntario	2	3.8
	Por indicación del facultativo	2	3.8
	Desconocida	13	25.0

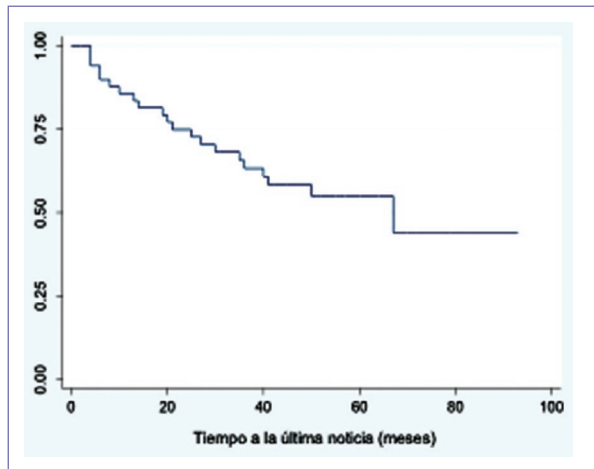


Figura 1. Supervivencia global de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico tratados con nimotuzumab.

concomitantes y la progresión tumoral. El 89.3% de los casos que no tuvo progresión del CCECC presentó comorbilidades, sin embargo en un 50% con enfermedades concomitantes se observó progresión tumoral (χ^2 Pearson: 9.717; $p = 0.002$).

La figura 3 muestra que a los 12, 24 y 36 meses la SLP fue del 67.3, 53.9 y 42.3%, respectivamente. La media de SLP fue de 52 meses (IC 95%: 40.4-63.6) y la mediana de 44 meses.

Discusión

Los resultados encontrados en relación con el sexo se corresponden con lo reportado en la literatura, donde se refiere que el CCECC afecta a los hombres entre dos y cuatro veces más que a las mujeres, probablemente debido a que los hombres son más propensos a las conductas de riesgo como el abuso del tabaco y alcohol o la exposición al virus de papiloma humano (VPH) al asumir prácticas sexuales poco seguras^{1,7}. También los estudios epidemiológicos han descrito que los hombres son más susceptibles a la mayoría de los tipos de cáncer^{8,9}.

No se ha definido con claridad el papel del sexo en el pronóstico de estos pacientes. Cook et al. (2009)⁸ hallaron que para la gran mayoría de los tipos de cáncer los hombres tenían tasas de mortalidad ajustadas por edad más altas en comparación con las mujeres, incluidos los de labio, laringe e hipofaringe, mientras que Mundi et al. (2020)¹⁰ observaron que las mujeres con CCECC tenían menor SG en comparación con los hombres.

Con respecto a la edad, la literatura refiere mayor incidencia de cáncer en adultos mayores de 50 años, no obstante, el CCECC se ha incrementado, particularmente en las poblaciones más jóvenes, y esto se atribuye en parte a cambios en el estilo de vida, como el aumento del consumo de alcohol y tabaco en los países en desarrollo, así como la prevalencia creciente del cáncer de orofaringe relacionado con el VPH¹. Los resultados de la influencia de la edad en la supervivencia son controvertidos¹¹.

La presentación de la enfermedad en una etapa más tardía en las mujeres puede justificarse por el efecto protector de los estrógenos en las mujeres más jóvenes¹². Park et al. (2022)⁷ constataron que la edad media de diagnóstico de CCECC en los hombres fue de 45.63 ± 13.43 años y 48.64 ± 14.5 años en las mujeres ($p < 0.0001$).

Los estudios realizados en Cuba reportan una mayor incidencia de CCECC en pacientes blancos^{6,13}, sin embargo en esta investigación predominaron mestizos/negros, con tasas de SG mayores que los blancos. En EE.UU. se reportó que los afroamericanos con CCECC tuvieron SG inferiores a los blancos, lo que puede justificarse por las diferencias en el nivel socioeconómico y un menor acceso al tratamiento adecuado del cáncer¹⁴. Russo et al. (2020)¹⁵ observaron que aun con el control del nivel socioeconómico, el estadio del tumor y los factores relacionados con el tratamiento, persisten diferencias raciales entre afroamericanos y blancos que influyen en el pronóstico, por lo que la disparidad de supervivencia en la población negra no se explica completamente por los factores socioeconómicos.

En la comparación de la SG con respecto al estado nutricional se constata que los pacientes con bajo peso presentaron tasas de SG significativamente menores. La malnutrición en los pacientes con CCECC se ha relacionado con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias, recidiva tumoral y peor pronóstico. La literatura refiere que el estado nutricional adecuado se asocia con un aumento de la inmunidad anticancerígena¹⁶.

El predominio en la muestra del hábito de fumar guarda relación con que el tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo del CCECC¹. La literatura plantea que los pacientes con CCECC asociados al consumo de tabaco, muestran perfiles genéticos, epigenéticos y de expresión de proteínas distintos a los tumores VPH positivos y también una menor supervivencia¹⁷.

En cuanto a la localización del tumor, el número de casos de cáncer de orofaringe ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Alrededor del 10-15% de todos los CCECC se originan en esta región y el VPH ha sido reconocido como el principal factor etiológico del

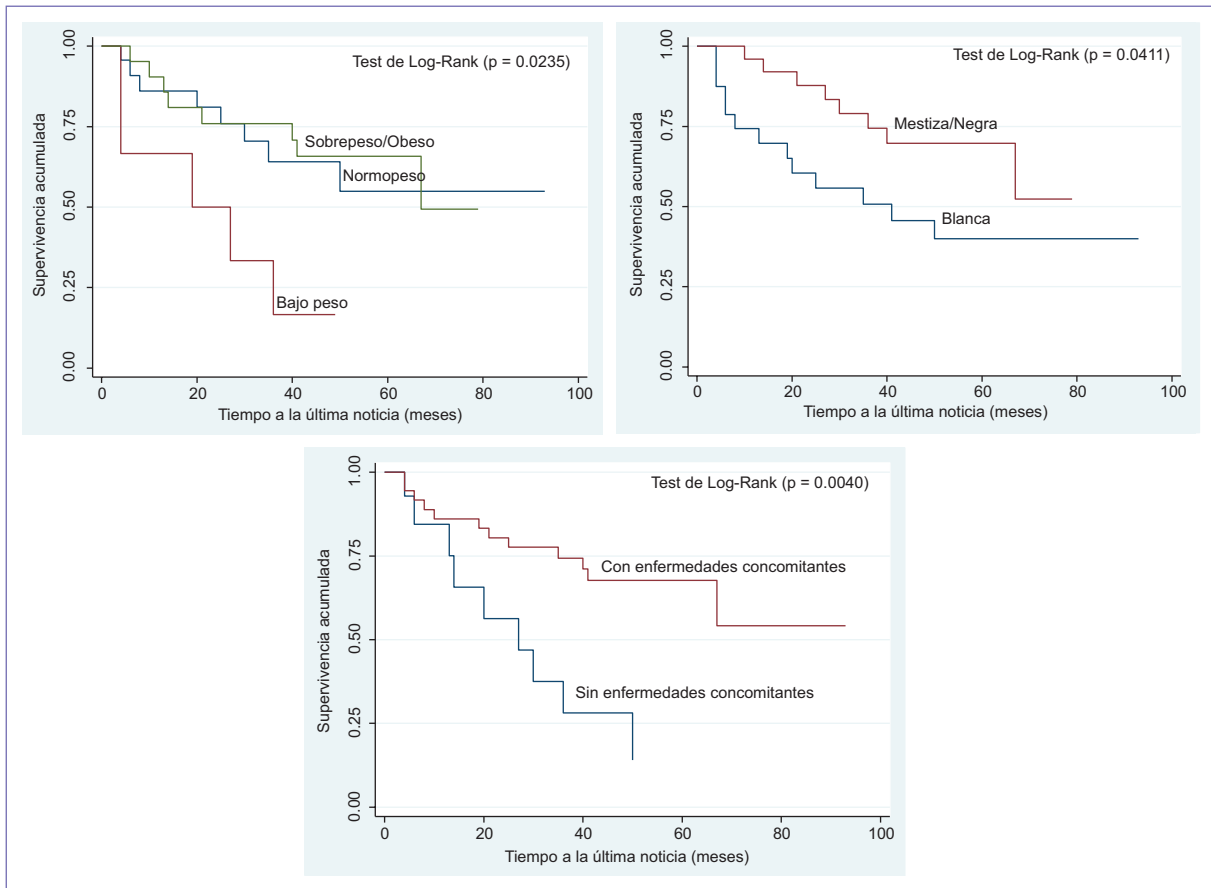


Figura 2. Supervivencia global comparada con el estado nutricional, color de la piel y la presencia o no de enfermedades concomitantes.

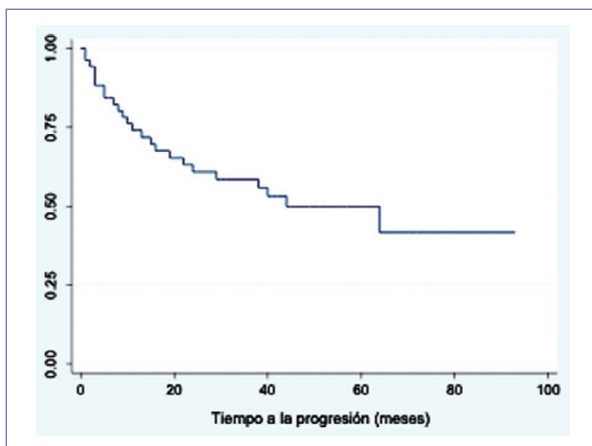


Figura 3. Supervivencia libre de progresión de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico tratados con nimotuzumab.

En el estudio la proporción de pacientes que presentaron progresión tumoral fue menor en comparación con una investigación realizada en 75 pacientes con CCECC R/M en tratamiento con paclitaxel más cetuximab, en la cual alrededor del 50% de los pacientes progresaron¹⁹.

En la asociación entre localización del tumor y progresión de la enfermedad, la literatura refiere que los carcinomas de laringe supraglótica e hipofaringe desarrollan precozmente adenopatías locorregionales, con mayor potencial metastásico^{20,21}, estos hechos podrían explicar que en la investigación los pacientes con tumores en estas localizaciones son los que mayoritariamente progresan, mientras que en los CCE de orofaringe los estudios han demostrado que en el mundo occidental alrededor del 70-80% de los casos son causados por la infección por el VPH, siendo los tumores de orofaringe VPH+ de mejor pronóstico en comparación con aquellos VPH-¹.

CCECC en orofaringe¹. Martínez Espinosa et al. (2020)⁶ y Fakhry et al. (2018)¹⁸ obtuvieron resultados similares.

El predominio de pacientes con tumores en estadio IV y en grado bien diferenciado coincide con otras investigaciones realizadas en el ámbito nacional e internacional^{13,22}. La estadificación del tumor y el grado de diferenciación histológica son dos factores que influyen en la evolución de la enfermedad. Los pacientes en estadios precoces y con tumores bien diferenciados tienen un mejor pronóstico^{23,24}.

La alta frecuencia de enfermedades concomitantes, fundamentalmente de HTA y DM2, coincide con otros estudios realizados en el contexto nacional e internacional y puede justificarse por la incidencia del CCECC en adultos mayores de 50 años y una elevada prevalencia de hábitos tóxicos, factores que contribuyen a la aparición de enfermedades coexistentes^{6,25}.

En la asociación entre progresión de la enfermedad y presencia de enfermedades concomitantes, los resultados contrastan con los reportes de la literatura, donde se refiere que las comorbilidades existentes en el momento del diagnóstico del CCECC pueden influir negativamente en el pronóstico de los pacientes²⁵. Los resultados encontrados en la serie estudiada pudieran explicarse porque los pacientes con enfermedades concomitantes tenían tratamiento, cumplían con este y estaban controlados. Además, al padecer de alguna enfermedad crónica y presentar buena adherencia terapéutica, puede ser que su estado psicológico en relación con la aceptación del diagnóstico de cáncer y la necesidad de cumplir con la terapia antineoplásica haya sido mejor.

Asimismo, la presencia de comorbilidades no es el único factor que influye en el pronóstico de los pacientes con CCECC. Se observa en la muestra que los casos sin condiciones comórbidas tuvieron una mayor frecuencia de tumores localizados en laringe/hipofaringe y cavidad nasal/nasofaringe/senos paranasales. La literatura refiere que los tumores de hipofaringe, así como laringe supraglótica y subglótica, están asociados con un pronóstico más desfavorable^{20,21}.

El predominio del esquema nimotuzumab en monoterapia se explica porque los pacientes fueron tratados inicialmente con las opciones terapéuticas convencionales, según los protocolos de tratamiento para el CCECC en las diferentes localizaciones y una vez concluidas estas se indicó nimotuzumab en monoterapia como terapia de mantenimiento.

Más de la mitad de los casos no recibieron el nimotuzumab a partir del segundo trimestre del 2020, por lo que se podría cuestionar qué habría pasado si lo hubieran recibido. ¿Cómo sería la evolución? ¿Igual, mejor o peor?

En el análisis de la SG y la SLP, los resultados de este estudio de serie de casos son similares a una investigación en 14 pacientes con CCECC R/M tratados con nimotuzumab, con SG a uno, dos y tres años del 77.80, 64.81 y 64.81%, respectivamente. No se alcanzó la mediana de SG³, sin embargo los resultados son inferiores a los de dos estudios: uno realizado en 39 pacientes con CCECC (estadio III-IVb), con SG a uno y dos años de tratamiento del 100 y 72.9%, SLP del 87 y 54.4%, respectivamente, no se alcanzaron las medianas de supervivencia, y el otro en 26 pacientes con CCECC, con SG a los seis, 12 y 24 meses del 96, 85 y del 68%, respectivamente^{4,6}.

En este estudio las tasas de supervivencia observadas son superiores a las reportadas por Srinivas et al. (2020)⁵, en 21 pacientes con CCECC localmente avanzado irresecables, con SG al año del 63.7% y la mediana de 21 meses.

Los resultados muestran un incremento en la SG y la SLP con el uso del nimotuzumab en comparación con las tasas de supervivencia reportadas en la literatura para pacientes con CCECC R/M, con empleo exclusivo de tratamientos convencionales².

Se identifican en el presente estudio las siguientes limitaciones: pequeño tamaño de la muestra, aspecto que limita el poder estadístico y la generalización de los resultados. La naturaleza retrospectiva de la investigación pudo dar lugar a la introducción de posibles sesgos. Algunos pacientes se perdieron en el seguimiento y el estudio se llevó a cabo en una sola institución, lo que restringe su aplicabilidad a diversos entornos sanitarios, pero se considera que a pesar de estas, el trabajo contribuye a la evidencia científica de la efectividad del nimotuzumab en la práctica clínica habitual, pues hasta donde se ha revisado no se reportan estudios similares en Cuba.

Conclusiones

Las tasas de SG y SLP de pacientes con CCECC R/M tratados con nimotuzumab fueron superiores a las reportadas con el uso exclusivo de tratamientos convencionales y similares/mayores/menores a las alcanzadas en otros estudios cuando se emplea nimotuzumab. Existió asociación entre la SG y el estado nutricional, color de la piel y presencia de enfermedades concomitantes. Se observó un mayor riesgo de muerte en pacientes exfumadores y en aquellos con bajo peso, mientras que el color de piel mestiza/negra tuvo un efecto protector en la supervivencia.

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.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. Para la ejecución del estudio fue necesario el dictamen del Comité de Ética de la Investigación Científica del Hospital Oncológico Conrado Benítez García (acuerdo 20/2022). Debido a que los datos clínicos fueron obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022;233(9):780-6.
- Ionna F, Bossi P, Guida A, Alberti A, Muto P, Salzano G, et al. Recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a big and intriguing challenge which may be resolved by integrated treatments combining locoregional and systemic therapies. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):2371.
- Subramanian S, Sridharan N, Balasundaram V, Chaudhari S. Efficacy and safety of nimotuzumab in unresectable, recurrent, and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Hospital-based retrospective evidence. *South Asian J Cancer*. 2018;7(3):188-92.
- Rawat S, Tandan H, Patel S, Chaudhari S. Safety and efficacy of nimotuzumab with concurrent chemoradiotherapy in unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: an Indian rural hospital experience. *South Asian J Cancer*. 2019;8(1):52-6.
- Srinivas KS, Sundaram R, Divyambika CV, Chaudhari S. Nimotuzumab with intensity-modulated radiation therapy in unresectable and platinum-ineligible locally advanced head-and-neck cancer. *South Asian J Cancer*. 2020;9(1):43-46.
- Martínez Espinosa LY, Martínez Ávila DR, Medina Pérez VM, Mestre Fernández BF, Mestre Cabel JR, Frómata Neira C, et al. Carcinoma de cabeza y cuello avanzado en pacientes ancianos no aptos para quimioterapia/radioterapia, en INOR. *Rev Cub Oncol*. 2020;18(1).
- Park JO, Nam IC, Kim CS, Park SJ, Lee DH, Kim HB, et al. Sex differences in the prevalence of head and neck cancers: a 10-year follow-up study of 10 million healthy people. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2521.
- Cook MB, Dawsey SM, Freedman ND, Inskip P, Wichner SM, Quraishi SM, et al. Sex disparities in cancer incidence by period and age. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2009;18:1174-82.
- Edgren G, Liang L, Adami HO, Chang ET. Enigmatic sex disparities in cancer incidence. *Eur J Epidemiol*. 2012;27:187-96.
- Mundi N, Ghasemi F, Zeng PYF, Prokepec SD, Patel K, Kim HAJ, et al. Sex disparities in head & neck cancer driver genes: An analysis of the TCGA dataset. *Oral Oncol*. 2020;104:104614.
- Cadoni G, Giraldo L, Petrelli L, Pandolfini M, Giuliani M, Paludetti G, et al. Prognostic factors in head and neck cancer: a 10-year retrospective analysis in a single-institution in Italy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37(6):458-66.
- Kranjčević JK, Čonkaš J, Ozretić P. The role of estrogen and estrogen receptors in head and neck tumors. *Cancers (Basel)*. 2024;16(8):1575.
- Sánchez Villalón DR, Bory Porras L, Valdés Villafranca R, Cabrera Villar CL, Valdés Villafranca R. Supervivencia de los pacientes con tumores malignos avanzados de cavidad oral y laringe en el CAPO III Congreso de enero de 2014 a diciembre de 2018. *Rev Cub Oncol*. 2022;20(1).
- Karanth SD, Akinyemiju T, Walker CJ, Yang D, Migliorati CA, Yoon HS, et al. The intersectionality between race, ethnicity, and residential-level socioeconomic status in disparities of head and neck cancer outcomes: a SEER study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023;32(4):516-23.
- Russo DP, Tham T, Bardash Y, Kraus D. The effect of race in head and neck cancer: a meta-analysis controlling for socioeconomic status. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(6):102624.
- Chen MF, Chen YY, Chen WC, Hsieh CC. The relationship of nutritional status with anticancer immunity and its prognostic value for head and neck cancer. *Mol Carcinog*. 2023;62(9):1388-98.
- Šimić I, Božinović K, Milutin Gašperov N, Kordić M, Pešut E, Manojlović L, et al. Head and neck cancer patients' survival according to HPV status, miRNA profiling, and tumour features-A cohort study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3344.
- Fakhry C, Krapcho M, Eisele DW, D'Souza G. Head and neck squamous cell cancers in the United States are rare and the risk now is higher among white individuals compared with black individuals. *Cancer*. 2018;124(10):2125-33.
- Aguin S, Carral A, Iglesias L, Pena C, Molina A, Costa M, et al. Real-world data of paclitaxel and cetuximab in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Diagn Progn*. 2023;3(2):264-71.
- Sanders O, Pathak S. Hypopharyngeal cancer [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 24 mar 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567720/>
- Bradford CR, Ferlito A, Devaney KO, Mäkitie AA, Rinaldo A. Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2020;5(1):74-81.
- Pontes F, Garcia AR, Domingues I, João Sousa M, Felix R, Amorim C, et al. Survival predictors and outcomes of patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer treated with chemotherapy plus cetuximab as first-line therapy: A real-world retrospective study. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;27:100375.
- Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2003;25(7):535-42.
- Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: location means everything. *J Surg Oncol*. 2014;109(6):616-22.
- Stordeur S, Schilleman V, Savoye I, Vanschoenbeek K, Leroy R, Macq G, et al. Comorbidity in head and neck cancer: Is it associated with therapeutic delay, post-treatment mortality and survival in a population-based study? *Oral Oncol*. 2020;102:104561.

Morbimortalidad en cáncer colorrectal según nivel asistencial de inicio del proceso diagnóstico

Ana I. Nogales-García^{1*}, Esteban González-López^{2,3} y Francisco Camarelles-Guillem^{2,4}

¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes; ²Facultad de Medicina, Departamento de Medicina, Unidad Docente de Medicina de Familia, Universidad Autónoma de Madrid; ³Centro de Salud Universitario de Villanueva de la Cañada, Villanueva de la Cañada; ⁴Centro de Salud Universitario Infanta Mercedes. Madrid, España

Resumen

Antecedentes: El cáncer colorrectal es el tercer tumor más diagnosticado en el mundo, ocupa el segundo lugar respecto a la mortalidad y la supervivencia varía según el estadio clínico al diagnóstico. Es por ello un problema de gran importancia y magnitud, y con un importante gasto sanitario. **Objetivo:** Describir las diferencias en la morbilidad y mortalidad de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal según lugar de inicio de estudio (atención primaria vs. urgencias) y evaluar las diferencias en el diagnóstico del cáncer colorrectal en un área geográfica tras la implantación del programa de cribado Prevecolon®. **Método:** Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo. Se evaluaron 1,110 pacientes diagnosticados y tratados de cáncer colorrectal en el Hospital Universitario Infanta Sofía, del 8 de marzo de 2008 al 31 de diciembre de 2021. **Resultados:** De los 1,110 pacientes, 628 (56.6%) procedían de atención primaria y 482 (43.4%) de urgencias. El 50% de los pacientes se diagnosticó en estadios avanzados (III y IV). El tiempo de demora diagnóstica fue menor en los pacientes de urgencias ($p < 0.001$) pero la mortalidad fue casi el doble en los pacientes cuyo estudio se iniciaba en urgencias ($p < 0.001$). **Conclusiones:** Los pacientes que inician el estudio desde urgencias presentan la enfermedad en estadios más avanzados y muestran una morbilidad y mortalidad mayor que aquellos cuyo estudio se inicia en atención primaria.

Palabras clave: Atención primaria. Urgencias. Neoplasias colorrectales. Morbilidad. Mortalidad.

Morbidity and mortality in colorectal cancer according to the level of care at the beginning of the diagnostic process

Abstract

Background: Colorectal cancer is the third most diagnosed tumor worldwide, it ranks second in terms of mortality, survival varies depending on the clinical stage at diagnosis. It is therefore a problem of great importance and magnitude with significant health expenditure. **Objective:** To describe the differences in the morbidity and mortality of patients diagnosed with colorectal cancer according to the place of study initiation (primary care vs. emergencies) and to evaluate the differences in the diagnosis of colorectal cancer in a geographic area after the implementation of the Prevecolon® screening program. **Method:** Descriptive, observational, longitudinal and retrospective study, 1,110 patients diagnosed and treated for colorectal cancer were evaluated at the Hospital Universitario Infanta Sofía, from March 8, 2008 to December 31, 2021. **Results:** Of the 1,110 patients, 628 (56.6%) came from primary care and 482 (43.4%) from the emergency department. Fifty percent of the patients were diagnosed in advanced stages (III and IV). The diagnostic delay time was shorter in Emergency patients ($p < 0.001$), but mortality was almost twice in patients whose study began in Emergencies ($p < 0.001$). **Conclusion:** Patients who begin the study for colorectal cancer in the emergency department present the disease in more advanced stages and show greater morbidity and mortality than those whose study begins in Primary care.

Keywords: Primary health care. Emergencies. Colorectal neoplasms. Morbidity. Mortality.

*Correspondencia:

Ana I. Nogales-García
E-mail: anogui@gmail.com

Fecha de recepción: 21-08-2024
Fecha de aceptación: 10-03-2025
DOI: 10.24875/j.gamo.25000065

Disponible en internet: 10-07-2025
Gac Mex Oncol. 2025;24(2):68-75
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2025 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Según los datos del Observatorio de la Asociación Española Contra el Cáncer, se estima que en España se diagnosticaron 40,203 nuevos casos de cáncer colorrectal en 2023, siendo el segundo tumor más frecuente en varones después del de próstata y el segundo en mujeres después del de mama.

Durante 2023 el número de casos nuevos de cáncer colorrectal en la población entre 50 y 69 años fue de 15,737, con 84 nuevos casos detectados por 100,000 habitantes¹.

La incidencia del cáncer colorrectal es mayor en hombres que en mujeres, y supuso el 14.1% de todos los tumores diagnosticados en 2023¹. Además, ocupa el segundo lugar respecto a la mortalidad (con 15,385 defunciones al año), tras el cáncer de pulmón¹.

Los porcentajes de supervivencia global a los 5 años varían según el estadio clínico: el 90% en personas con cáncer colorrectal en estadio localizado y menor del 10% en estadio avanzado. La supervivencia es algo mejor para el cáncer de colon que para el cáncer de recto^{2,3}. Por ello, desde hace unos años se han ido instaurando progresivamente programas de detección precoz, con intención de detectar cuanto antes los casos de cáncer colorrectal. Ello redundaría en una mejora notable de la calidad de vida y un mejor control de la enfermedad, tanto en casos localizados como en enfermedad avanzada⁴.

El número de cánceres diagnosticados en España está aumentando desde hace décadas, probablemente en relación con el crecimiento poblacional, el envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo (tabaco, alcohol, obesidad, sedentarismo) y en algunos tipos de cáncer, por el aumento de la detección precoz. La instauración de programas de cribado puede llevar aparejada una reducción de la mortalidad y, por tanto, un aumento del número de casos⁵.

Asimismo, estos programas ahorran gastos al sistema sanitario, ya que el coste del tratamiento de un cáncer de colon metastásico puede ser tres veces más que el de un cáncer de colon localizado⁶.

Por tanto, el cáncer colorrectal es una de las localizaciones tumorales en las que hablar de diagnóstico precoz tiene más sentido, por tratarse de un problema de salud pública de máxima envergadura y porque la supervivencia se relaciona con el estadio diagnóstico.

En España el programa de cribado de cáncer colorrectal es una estrategia de salud pública que ofrece el Sistema Nacional de Salud (SNS). Se incorporó a la

cartera común de servicios del SNS en 2014, y está incluido en el Programa de Actividades Preventivas de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC)⁷.

El riesgo de padecer cáncer colorrectal aumenta con la edad y es más común después de los 50 años. La media de edad al momento del diagnóstico del cáncer de colon es de 62 años en hombres y 63 años en mujeres. En el caso del cáncer de recto, la edad promedio en dicho momento es de 65 años en ambos sexos^{8,9}.

Es por ello por lo que el programa de cribado de cáncer colorrectal está dirigido a hombres y mujeres entre 50 y 69 años y consiste en detectar en las heces pequeñas cantidades de sangre, que no son visibles al ojo humano, por medio del *test* de detección de sangre oculta en heces⁴, en la Comunidad de Madrid el programa de cribado se denomina Prevecolon[®].

El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el área de influencia del Hospital Universitario Infanta Sofía (HUIS) según el nivel asistencial de inicio de estudio, entre marzo de 2008 y diciembre de 2021, y analizar si gracias a la implantación del programa de cribado Prevecolon[®] se han detectado cambios en el diagnóstico del cáncer colorrectal.

Método

Estudio observacional descriptivo longitudinal y retrospectivo con enfoque analítico. Se estudiaron los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el HUIS de San Sebastián de los Reyes, cuyo ámbito de influencia está compuesto por dos ciudades integradas en la Corona Metropolitana de Madrid, San Sebastián de los Reyes y Alcobendas y 53 municipios. El distrito abarca 1,844 km² y es el más extenso de la Comunidad de Madrid¹⁰.

El estudio se ha realizado entre 2019 y 2024, se incluyeron los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal, diagnosticados y tratados en el HUIS, entre marzo de 2008 y diciembre de 2021, excluyéndose aquellos pacientes diagnosticados y/o tratados en otro centro hospitalario, pacientes con recidivas de cáncer colorrectal previo al inicio del estudio, y pacientes que presentaron otro tipo de cáncer en el transcurso del estudio.

La recogida de datos se realizó revisando las historias clínicas hospitalarias mediante el programa informático Selene[®] y las historias de atención primaria con el programa informático Horus[®].

Se recogieron variables sociodemográficas (edad y sexo), clínico-asistenciales (procedencia del paciente –Atención Primaria, Urgencias, Prevecolon®–, fecha de consulta de síntomas, fecha de confirmación del diagnóstico de cáncer, tiempo transcurrido desde la consulta al diagnóstico, motivo de consulta, valoración por comité de tumores, tratamiento recibido), datos relativos al tumor (tipo histológico, localización, grado de diferenciación, estadificación patológica –pT, pN, pM–, estadio diagnóstico), datos relativos a la morbilidad del paciente (número de visitas a urgencias, número de tratamientos recibidos, ingreso en unidad de cuidados intensivos, tiempo de evolución de la enfermedad), evolución del paciente (remisión clínica, progresión o *exitus*) y otros (fechas de última revisión, alta o *exitus*, número de recaídas).

Se tomó como fecha de primer síntoma la fecha de derivación desde el Centro de Salud, o en su caso la fecha por la que consultaron en el servicio de urgencias. Como fecha de confirmación de enfermedad se aceptó la de la confirmación anatomopatológica del diagnóstico de cáncer.

En el análisis descriptivo de los datos, las variables cualitativas se resumen con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se presentan con media (y desviación estándar) o mediana (y rango intercuartílico) según su distribución.

El estudio entre las diferencias de los pacientes cuyo diagnóstico de cáncer colorrectal se inicia en atención primaria, frente a aquellos en los que se inicia en urgencias, se realizó mediante el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Para estudiar las diferencias de medias de las variables cuantitativas entre estos grupos se usó el test de Student o Mann-Whitney en función de si estas variables siguen distribución normal o no respectivamente. Se estudió la supervivencia acumulada, el tiempo de evolución hasta el fallecimiento, mediante el método de Kaplan-Meier, y se comparó esta supervivencia entre los grupos de estudio con modelos de regresión de Cox.

Al no ser homogéneos los grupos de estudio en variables basales como edad y sexo, en el análisis de las variables de resultado, se comprobó si estas modifican el efecto de los grupos de estudio, mediante modelos de regresión lineal, logística o de Cox en función de la variable de estudio que se estuviese analizando.

Se ha considerado un grado de significación del 5% ($p < 0.05$). Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando SPSS (versión 26.0 IBM Corp®; EE.UU.). Para la elaboración del estudio se siguió la guía

STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*).

Resultados

La base de datos inicial comprendía un total de 1,587 pacientes con cáncer de colon diagnosticados entre febrero de 2008 y diciembre de 2021. Se depuró esta, retirando a aquellos pacientes que no cumplían criterios, eliminándose tres grupos de pacientes: aquellos en los que no se cumplía el origen del inicio del estudio (inicio del estudio por algún especialista del HUIS, pero no desde urgencias o atención primaria), los pacientes en los que el diagnóstico o tratamiento no se realizó en el HUIS y los pacientes que concomitantemente con el cáncer de colon presentaban otro tumor (Fig. 1).

Finalmente se obtuvo una muestra de 1,110 pacientes, de los cuales 628 (56.6%) procedían de atención primaria y 482 (43.4%) procedían de urgencias (Fig. 1).

Además, se analizaron aparte los 12 pacientes procedentes del programa preventivo Prevecolon® (Fig. 1).

La media de edad al diagnóstico de forma global era de 70 años, con una edad en los pacientes que iniciaban el estudio en atención primaria de 69 años, y de 71 años en el caso de inicio del estudio en urgencias. Siendo esa diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), y al analizar la distribución de edad según lugar de inicio de estudio, se observó que la edad mínima de los pacientes que consultan en urgencias (30.82 años) es menor que la edad de los que inician el estudio en atención primaria (34.59 años).

La distribución por sexo fue de 438 mujeres (39.5%) y 672 hombres (60.5%) (Tabla 1).

Al analizar el estadio se observó que el 50% de los pacientes se diagnosticó en estadios avanzados (III y IV), con un porcentaje del 60.5% en los pacientes procedentes de Urgencias y un 41.2% en los procedentes de atención primaria. Estas diferencias eran significativas ($p < 0.01$) (Tabla 1).

La localización más frecuente correspondió al colon izquierdo, con el 34% de los casos, siendo más frecuente la localización en colon (colon derecho, colon transversal y colon izquierdo), con el 68.6%, que en recto (unión rectosigma y recto), con el 31.4% (Tabla 1).

La variedad histológica en el 80% de los casos era el adenocarcinoma (Tabla 1).

Los motivos de consulta eran similares en ambos ámbitos, pero con diferencias significativas en algunos de ellos según lugar de inicio de estudio (Tabla 2).

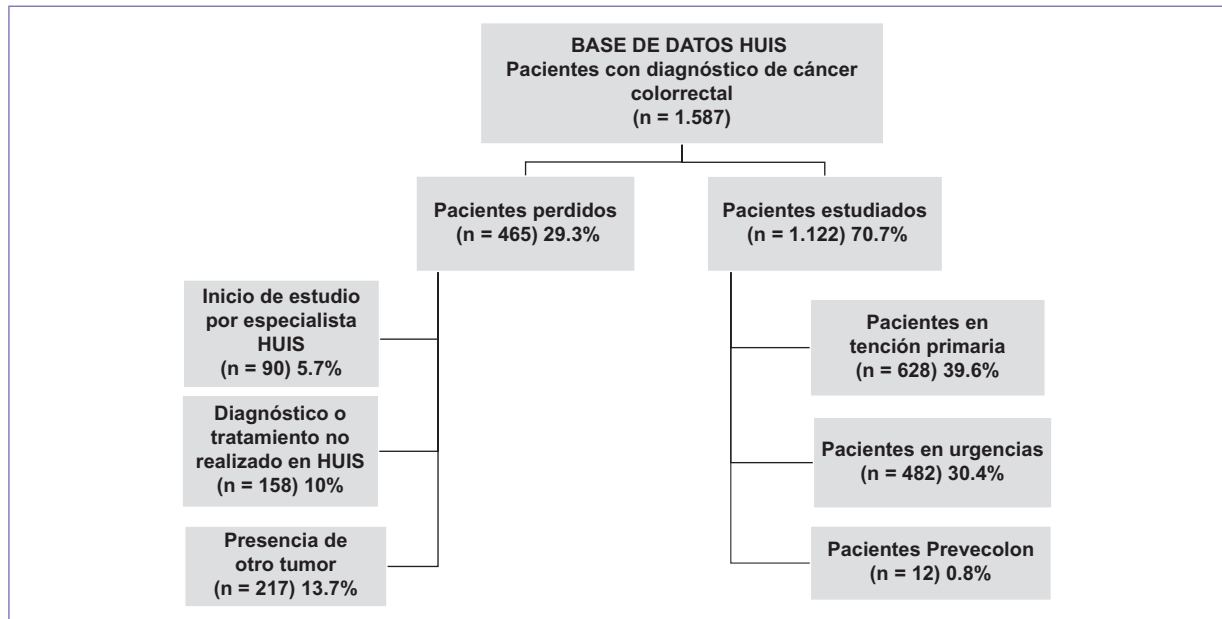


Figura 1. Diagrama de flujo. Esquema del estudio: observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. HUIS: Hospital Universitario Infanta Sofía.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio

Características	Total (n = 1110)	Atención primaria (n = 628)	Urgencias HUIS (n = 482)	p
Edad	70.69 (12.21%)	69.76 (11.24%)	71.89 (13.28%)	0.005
Sexo				0.001
Hombres	672 (60.5%)	406 (64.6%)	266 (55.2%)	
Mujeres	438 (39.5%)	222 (35.4%)	216 (44.8%)	
Estadio				< 0.001
0	135 (12.4%)	113 (18.1%)	22 (4.7%)	
I	177 (16.2%)	129 (20.7%)	48 (10.2%)	
II	239 (21.9%)	124 (19.9%)	115 (24.5%)	
III	276 (25.3%)	154 (24.7%)	122 (26.0%)	
IV	265 (24.3%)	103 (16.5%)	162 (34.5%)	
Localización				< 0.001
Colon	761 (68.6%)	386 (61.5%)	375 (77.8%)	
Recto	349 (31.4%)	242 (38.5%)	107 (22.2%)	
Descriptor morfológico				
Carcinoma <i>in situ</i>	142 (12.8%)	117 (18.6%)	25 (5.2%)	
Adenocarcinoma	892 (80.4%)	476 (75.8%)	416 (86.3%)	
Adenocarcinoma mucinoso	58 (5.2%)	28 (4.5%)	30 (6.2%)	
Células en anillo de sello	2 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	
Tumor neuroendocrino	13 (1.2%)	6 (1%)	7 (1.5%)	
GIST	2 (0.2%)	0	2 (0.4%)	
Globet cells	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	

GIST: tumor del estroma gastrointestinal; HUIS: Hospital Universitario Infanta Sofía.

El tiempo medio transcurrido desde la fecha en la que consultan por el primer síntoma y la fecha de confirmación fue de 84 días. En el caso de inicio del

estudio en atención primaria la demora media fue de 113 días, mientras que en el caso de inicio del estudio en urgencias fue de 47 días. Comparando en un

Tabla 2. Motivo y lugar de inicio de estudio

Características		Total (n = 1110)	Atención primaria (n = 628)	Urgencias HUIS (n = 482)	p
Motivo inicio del estudio	Hallazgo radiológico	6 (0.5%)	2 (0.3%)	4 (0.8%)	0.249
	Cribado CCR	2 (0.2%)	2 (0.3%)	0	
	Hallazgo quirúrgico	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	
	Antecedentes familiares CCR	23 (2.1%)	23 (3.7%)	0	
	Seguimiento pólipos	21 (1.9%)	20 (3.2%)	1 (0.2%)	< 0.001
	Tumoración abdominal	15 (1.4%)	8 (1.3%)	7 (1.5%)	0.799
	Pérdida de peso	237 (21.4%)	123 (19.6%)	114 (23.7%)	0.101
	Dolor abdominal	372 (33.5%)	103 (16.4%)	269 (55.8%)	< 0.001
	Proctalgia	37 (3.3%)	25 (4%)	12 (2.5%)	0.17
	Astenia	129 (11.6%)	45 (7.2%)	84 (17.4%)	< 0.001
	Anemia	334 (30.1%)	199 (31.7%)	135 (28%)	0.185
	Rectorragia	430 (38.7%)	277 (44.1%)	153 (31.7%)	< 0.001
	Diarrea	209 (18.8%)	140 (22.3%)	69 (14.3%)	0.001
	Estreñimiento	281 (25.3%)	144 (22.9%)	137 (28.4%)	0.037
	Falta vaciamiento	4 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.2%)	
	SOH positiva	143 (12.9%)	129 (20.5%)	14 (2.9%)	< 0.001
	Obstrucción	72 (6.5%)	6 (1%)	66 (13.7%)	< 0.001
	Perforación	29 (2.6%)	4 (0.6%)	25 (5.2%)	< 0.001

CCR: cáncer colorrectal; HUIS: Hospital Universitario Infanta Sofía; SOH: sangre oculta en heces.

diagrama de cajas la demora entre ambos ámbitos, se observa que el diagnóstico en los pacientes que acuden a urgencias es hasta un 50% más precoz y con menor dispersión de días en el 75% de los pacientes, pero con valores extremos similares en ambos casos (Fig. 2).

Al analizar la morbilidad de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal se observó que había diferencias en el número de visitas a urgencias: los pacientes cuyo estudio se iniciaba en urgencias tenían una frecuentación en urgencias del doble respecto a los pacientes de atención primaria y posiblemente la morbilidad era mayor.

A la hora de analizar la evolución de los pacientes se tuvieron en cuenta: la remisión, la progresión de la enfermedad y la mortalidad. En todos los casos se comprobó que no era necesario ajustar por edad y sexo, ya que dichas variables habían mostrado diferencias significativas según origen de inicio del diagnóstico, y que las diferencias en la remisión, progresión y

mortalidad entre los pacientes procedentes de atención primaria y los pacientes procedentes de urgencias eran significativas ($p < 0.001$) (Tabla 3).

La mortalidad se analizó también en relación con la localización tumoral (colon y recto), sin observarse diferencias significativas, con una mortalidad similar en ambas localizaciones cifrada en torno al 30%.

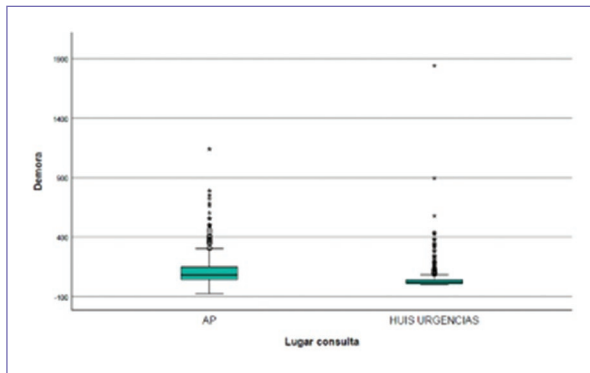
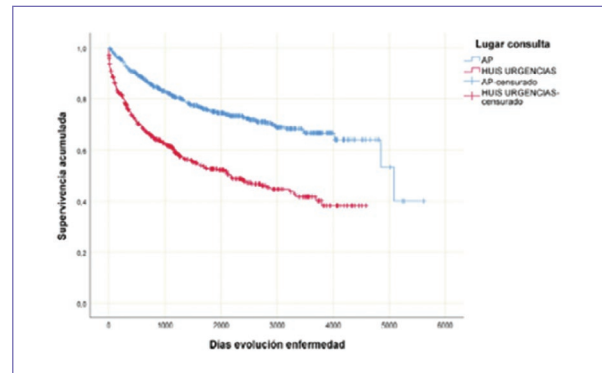
El análisis de la supervivencia muestra que en atención primaria la mediana de supervivencia se sitúa en 5,087 días, mientras que en urgencias es de 2,179 días, dicha diferencia en la supervivencia sí es significativa e implica que el riesgo de fallecer es el doble en pacientes procedentes de urgencias frente a los pacientes procedentes de atención primaria, sin ser preciso ajustar por edad y sexo (Fig. 3).

En la base de datos creada, tan solo se incluyeron 12 pacientes procedentes del programa Prevecolon®, uno de los cuales era una pérdida, por presentar concomitantemente cáncer de pulmón. Estos pacientes se analizaron independientemente de los otros 1,110

Tabla 3. Evolución clínica de los pacientes

Características	Total (n = 1110)	Atención primaria (n = 628)	Urgencias HUIS (n = 482)	p
Ingreso en UCI	45 (4.1%)	21 (3.3%)	24 (5%)	0.166
Remisión	679 (61.2%)	454 (72.3%)	225 (46.7%)	< 0.001
Progresión	356 (32.1%)	155 (24.7%)	201 (41.7%)	< 0.001
Exitus	393 (35.4%)	161 (25.6%)	232 (48.1%)	< 0.001

HUIS: Hospital Universitario Infanta Sofía; UCI: unidad de cuidados intensivos.

**Figura 2.** Demora diagnóstica según lugar de inicio de estudio. AP: atención primaria; HUIS: Hospital Universitario Infanta Sofía.**Figura 3.** Supervivencia acumulada por lugar de inicio de estudio. AP: atención primaria; HUIS: Hospital Universitario Infanta Sofía.

pacientes, pero con ese volumen tan pequeño no se han podido sacar conclusiones al respecto de la implantación de programa Prevecolon® en nuestra zona.

Discusión

El estudio de Gunnarsson¹¹ de 2014 indica que entre el 14 y el 33% de los cánceres colorrectales se diagnostica en urgencias. Ese porcentaje fue superior (43%) en nuestro análisis, los motivos pueden ser varios: años transcurridos desde el estudio, diferencias organizativas entre sistemas asistenciales, diferencias poblacionales, etc.

La media de edad de los pacientes que consultan en urgencias es 30.2 años, inferior a los 34.5 años de media de los pacientes que inician el estudio en atención primaria, lo cual apoyaría la conclusión del estudio de Arhi¹², en el cual se afirma que la incidencia de cáncer colorrectal está aumentando entre los menores de 50 años, con un mayor diagnóstico de estos pacientes en los servicios de urgencias.

Respecto a la forma de presentación del cáncer colorrectal, hay estudios contradictorios. Por un lado, el estudio de Renzi¹³, que realiza una comparación entre pacientes diagnosticados en urgencias y atención primaria, concluye que los motivos de consulta fueron similares en ambos ámbitos. Otro estudio, de Esteva¹⁴, indica que hay diferencias entre los síntomas que presentaban los pacientes que iniciaban el estudio en urgencias y los que iniciaban el estudio en atención primaria. En nuestro estudio se confirman los datos en cuanto a la similitud de los motivos de consulta, si bien, aunque la sintomatología por la que consultan es la misma, en algunos casos como la rectorragia, la astenia, la perforación y la obstrucción, hay diferencias significativas entre los pacientes que inician el estudio en uno u otro ámbito.

El artículo de Esteva¹⁴ concluye también que las mujeres inician el estudio más frecuentemente por urgencias que los hombres, sin embargo en nuestro análisis no hemos encontrado diferencias en este caso entre

ambos ámbitos; por el contrario, sí se han encontrado diferencias en el caso de los hombres, con un mayor porcentaje de ellos que inician el estudio en atención primaria.

Tanto el estudio de Esteva¹⁴ como el estudio de Murchi¹⁵ reflejan que la presentación del cáncer como urgencia es más compleja. En nuestro estudio vemos que hay dos formas clínicas (obstrucción y perforación), que suponen una forma más compleja de presentación. Además, el hecho de iniciar el estudio por urgencias en la mayoría de los casos acorta los tiempos diagnósticos, como refleja el estudio de Murchi¹⁵.

Para finalizar, el estudio de Zhou¹⁶ indica que el diagnóstico de cáncer en los pacientes que inician el estudio en urgencias se asocia a un peor pronóstico. En nuestro análisis ha quedado igualmente reflejado que los pacientes que inician el estudio en urgencias presentan un porcentaje de progresión del doble respecto a los pacientes de atención primaria, con un riesgo de fallecer dos veces mayor en los pacientes cuyo inicio se presenta en urgencias.

El número de pacientes procedentes del programa de prevención Prevecolon[®] ha sido muy escaso, sin poder por ello sacar conclusiones. Se ha relacionado la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19) con una disminución del número de pacientes participantes en Prevecolon[®], ya que debido a las medidas implantadas para controlar la pandemia y reducir la mortalidad, los programas de cribado poblacional quedaron aplazados, esto se confirma en diferentes estudios¹⁷⁻¹⁹.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, se debe tener en cuenta que este se basó en la recogida de datos de las historias clínicas, por lo que hubo registros en algunos pacientes que no estaban reflejados y se perdieron; además, los datos se han extraído de una sola región española.

En cuanto a las fortalezas del estudio, se trata de una base de datos con seguimiento prolongado, que abarca todos los pacientes diagnosticados y tratados por cáncer colorrectal en los últimos 13 años en el HUIS, desde la apertura de este hasta la fecha de cierre del estudio, y que realiza un estudio comparativo entre dos servicios de atención médica principal en cualquier patología, un tema que no está estudiado en la bibliografía.

Los resultados nos han dado a conocer la realidad en cuanto a las características sociodemográficas, tumorales, motivos de consulta y tratamientos realizados. También nos han informado de cuál ha sido la evolución del cáncer colorrectal en nuestra área de estudio,

permitiendo hacer un análisis exhaustivo de la situación del cáncer colorrectal en el área de influencia del HUIS.

Además, nos ha permitido conocer los tiempos de demora diagnóstica, un concepto clave para la instauración precoz de tratamientos, permitiendo valorar la necesidad o no de establecer medidas correctivas para acortar dichos tiempos.

Consideramos que los resultados del estudio podrían ser extrapolables a cualquier población con las mismas características que las de nuestra área de estudio.

Conclusiones

A partir de los resultados de nuestra investigación podemos concluir que hay un porcentaje alto de pacientes que inician el estudio desde urgencias, que en los pacientes cuyo inicio de estudio se presenta en atención primaria la evolución es más favorable con respecto a los que su estudio comienza en urgencias, y que estos últimos presentan la enfermedad en estadios más avanzados y con un porcentaje de progresión y mortalidad de casi del doble frente a los pacientes que inician el estudio en atención primaria, a pesar de que el tiempo de demora es menor.

Esto nos plantea la necesidad de revisar los motivos de los tiempos de demora desde atención primaria, obviando los motivos personales de los pacientes, en los que no podemos actuar; podemos mejorar los tiempos de espera para una cita en las consultas de atención primaria, revisar los circuitos de derivación a especializada buscando equidad, derivaciones con la misma prioridad independientemente del ámbito del que procedan los pacientes, aumentar los recursos personales y materiales para la realización de pruebas diagnósticas, y reactivar y potenciar el programa de cribado Prevecolon[®], que hoy por hoy es el mejor garante para un diagnóstico precoz y una evolución satisfactoria de la enfermedad.

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.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que el estudio se ha realizado conforme a las normas de buena práctica clínica, siguiendo los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki actualizada.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del HUIS con fecha 27 de enero de 2021. No fue necesario el consentimiento informado. Se respetaron en todo el proceso del estudio, las normas de confidencialidad presentes en la legislación vigente. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Asociación Española Contra el Cáncer. Dimensiones del cáncer [Internet]. Asociación Española Contra el Cáncer, Observatorio contra el cáncer [citado el 13 de junio de 2024]. Disponible en: <https://observatorio.contraelcancer.es/explora/dimensiones-del-cancer>
- American Cancer Society. Key Statistics for Colorectal cancer [Internet]. American Cancer Society [citado el 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>
- Asociación Española Contra el Cáncer. Esperanza de vida y supervivencia de cáncer de colon [Internet]. Asociación Española Contra el Cáncer, Observatorio contra el cáncer [citado el 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/evolucion-cancer-colon>
- Asociación Española Contra el Cáncer. ¿Qué tipos de cáncer se pueden prevenir con pruebas de detección precoz? [Internet]. El Blog de la Asociación Española Contra el Cáncer [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://blog.contraelcancer.es/cribado-cancer>
- Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2023 [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
- Oliver Wyman. El impacto económico y social del cáncer en España [Internet]. Madrid: Oliver Wyman, Asociación Española Contra el Cáncer 2020 [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.oliverwyman.es/content/dam/oliver-wyman/iberia/Publications/el-impacto-economico-y-social-del-cancer-en-espana.pdf>
- Marzo-Castillejo M, Bartolomé-Moreno C, Bellas-Beceiro B, Melús-Palazón E, Vela-Vallespín C. Recomendaciones de Prevención del Cáncer. Actualización PAPPS 2022. Aten Primaria. 2022;54(102440):102440.
- American Cancer Society. Colorectal cancer risk factors [Internet]. American Cancer Society [citado el 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/statistics>
- MSD. Cáncer de colon [Internet]. MSD; septiembre 2022 [citado el 14 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.msd.es/stories/cancer-de-colon>
- Hospital Universitario Infanta Sofía. Memoria 2022 [Internet]. Madrid: Secretaría General del Servicio Madrileño de Salud [citado el 15 de junio de 2024]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/memo/memoria_2022_hu_infanta_sofia_ok.pdf
- Gunnarsson H, Jennische K, Forsell S, Granström J, Jestin P, Ekholm A, et al. Heterogeneity of colon cancer patients reported as emergencies. World J Surg. 2014;38(7):1819-26.
- Arhi CS, Ziprin P, Bottle A, Burns EM, Aylin P, Darzi A. Colorectal cancer patients under the age of 50 experience delays in primary care leading to emergency diagnoses: a population-based study. Colorectal Dis. 2019;21(11):1270-78.
- Renzi C, Lyratzopoulos G, Card T, Chu TP, Macleod U, Rachet B. Do colorectal cancer patients diagnosed as an emergency differ from non-emergency patients in their consultation patterns and symptoms? A longitudinal data-linkage study in England. Br J Cancer. 2016;115(7):866-75.
- Esteve M, Ruidíaz M, Sánchez MA, Pértega S, Pita-Fernández S, Macià F, et al. Emergency presentation of colorectal patients in Spain. PLoS One. 2018;13(11):e0207143.
- Murchie P, Smith SM, Yule MS, Adam R, Turner ME, Lee AJ, et al. Does emergency presentation of cancer represent poor performance in primary care? Insights from a novel analysis of linked primary and secondary care data. Br J Cancer. 2017;116(9):1148-58.
- Zhou Y, Abel GA, Hamilton W, Pritchard-Jones K, Gross CP, Walter FM, et al. Diagnosis of cancer as an emergency: a critical review of current evidence. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(1):45-56.
- Al-Kuwari MG, Abdulmalik MA, Al-Mudahka HR, Bakri AH, Al-Baker WA, Abushaikh SS, et al. The Impact of covid-19 pandemic on the preventive services in Qatar. J Public Health Res. 2021;10(1):1910.
- Bărbulescu L-N, Rădulescu V-M, Bărbulescu L-F, Mogoantă S-Ștefăniță. The influence of the COVID-19 pandemic on colorectal cancer secondary preventive healthcare measures. Healthcare (Basel). 2023;11(17):2457.
- Kinslow CJ, DeStephano DM, Neugut AI, Taparra K, Horowitz DP, Yu JB, et al. Site-specific patterns of early-stage cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic. JNCI Cancer Spectr. 2024;8(3):pkae022.

Satisfaction in external breast prostheses: a case study in Zacatecas, Mexico

Susana Burnes-Rudecino^{1*}, Pedro Rodríguez-Juárez¹, Rosario Baltazar², Jesús Villa³, Gamaliel Moreno³, and Ismael de-la-Rosa³

¹Training Academic Unit, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zac.; ²Systems and Computer Science Unit, Tecnológico Nacional de México, Campus León, León, Gto.; ³Electrical Engineering Academic Unit, Optics and Vision Laboratory, Universidad Autónoma de Zacatecas, Campus Universitario UAZ Siglo XXI, Zacatecas, Zac. Mexico

Abstract

Background: Dissatisfaction with standardized external breast prostheses (SEBP) can negatively impact the quality of life in women treated for breast cancer. **Objective:** To identify and visualize discomforts associated with SEBP use in women with unilateral radical mastectomy in Zacatecas, Mexico. **Method:** The level of dissatisfaction with SEBP in daily life was analyzed through descriptive statistics using tables, percentages, and frequencies. The analysis and results of this study are based on two cross-sectional observational studies conducted in March 2024 and February 2025, involving mastectomized women in Zacatecas, Mexico. **Results:** Although more than half of participants reported overall satisfaction with their prosthesis, specific aspects revealed dissatisfaction related to shape, naturalness, mobility, comfort, and weight. **Conclusion:** The use of SEBP in mastectomized women reveals areas of dissatisfaction. To visualize this problem, the design of customized prostheses in Zacatecas is necessary to enhance self-esteem, symmetry in her physical aspect, and improving their life after facing breast cancer.

Keywords: Breast cancer. External breast prostheses. Satisfaction using external breast prostheses.

Satisfacción en prótesis mamarias externas: un estudio de caso en Zacatecas, México

Resumen

Antecedentes: La insatisfacción con las prótesis mamarias externas estandarizadas (PMEE) puede afectar la calidad de vida en mujeres que han recibido tratamiento por cáncer de mama. **Objetivo:** Identificar y visualizar las incomodidades asociadas al uso de PMEE en mujeres con mastectomía radical unilateral en Zacatecas, México. **Método:** Se realizó un estudio del grado de satisfacción del uso cotidiano de las PMEE mediante estadística descriptiva, utilizando tablas, porcentajes y frecuencias. Esto por medio de dos estudios observacionales transversales realizados en marzo del 2024 y febrero del 2025, con la participación de mujeres con mastectomía radical unilateral del Estado de Zacatecas, México. **Resultados:** Aunque más de la mitad de las participantes declaró sentirse generalmente satisfecha con el uso de su prótesis, al evaluar los aspectos específicos se identificaron diferentes grados de insatisfacción relacionados con la forma, naturalidad, movilidad, comodidad y peso de esta. **Conclusión:** El uso de PMEE en mujeres mastectomizadas en Zacatecas revela áreas de insatisfacción. Así, visualizar este problema es necesario para el diseño de prótesis personalizadas para mejorar su postura, su autovaloración y la simetría en su aspecto físico, tanto como su calidad de vida después de enfrentar el cáncer de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama. Prótesis mamaria externa. Satisfacción usando prótesis mamarias externas.

*Correspondence:

Susana Burnes-Rudecino
E-mail: susana.burnes@uaz.edu.mx

Date of reception: 24-10-2024

Date of acceptance: 13-04-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.25000081

Available online: 10-07-2025

Gac Mex Oncol. 2025;24(2):76-85

www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2025 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/>).

Introduction

According to the World Health Organization, breast cancer has the highest incidence among women worldwide¹⁻³. As a result, awareness campaigns are frequently conducted to promote prevention. Treatment for breast cancer often involves a combination of chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, and/or mastectomy. Mastectomy is a surgical procedure that removes the affected breast tissue, altering the breast's appearance and, consequently, impacting a woman's self-image. This can lead to feelings of anxiety and/or depression, as the breast is often seen as a symbol of femininity and motherhood^{4,5}.

It is well known that only a small number of women afford breast reconstruction surgery, primarily due to high cost of the procedure. Many cannot afford it unless they receive government assistance or benefit from other forms of financial support^{6,7}. As a result, following the emotional and physical challenges of a mastectomy, many women turn their attention to the use of an external breast prosthesis⁸ and its requirements.

Initially, the first prostheses used after mastectomy surgery are made from lightweight materials, such as foam or yarn filling. Once the surgical wound has healed, typically after 6 or 8 weeks, a silicone or handmade prosthesis with the appropriate weight is introduced⁹. These prostheses serve as artificial breast, replacing the patient's natural breast to help them adjust to their new body image. This, in turn, aids improving their self-image, as well as their psychological and physical well-being.

Studies have shown that the long-term use of standardized external breast prostheses (SEBP) provides significant emotional satisfaction for breast cancer survivors, enhancing their quality of life and reducing the stress associated with mastectomy^{10,11}.

After undergoing mastectomy surgery, patients often do not immediately focus on external breast prostheses due to emotional and physical stress of cancer treatment, as well as the challenges of coping with the loss of a breast. Studies show that, during the recovery period, patients initially express little concern about the specific characteristics of the prosthesis. They are simply grateful to have one. However, as time passes by, the use of a prosthesis significantly contributes to their self-acceptance, with many reporting high levels of satisfaction, which greatly aids in their emotional recovery after mastectomy¹².

The advancements in external breast prostheses design over time have been remarkable. Today, a wide range of options is available to meet individual

preferences and needs, including variations in size, shape, weight, color, material, and texture. Women can choose prostheses with or without nipples, with or without areolas, or self-adhesive models designed for specific activities like sports. This variety allows more women to find a prosthesis that best suits their unique requirements^{13,14}. However, despite these innovations, the high costs of an appropriate prosthesis remain prohibitive for some women^{15,16}. In addition, the lifespan of the external silicone prostheses is typically around 2 years, assuming no damage occurs within that time frame, which leads to a recurring expense. Moreover, wearing these prostheses requires a specialized bra, which, due to its specific design, adds to the financial burden^{17,18}.

In the state of Zacatecas, Mexico many women acquire SEBP through institutional support. These institutions distribute prostheses through donation campaigns. But to reduce costs, standardized shapes and weights are often provided. While this approach is beneficial in terms of accessibility, it can negatively impact mobility, comfort, and the natural appearance of the prosthesis.

To evaluate the satisfaction and comfort of breast cancer survivors in Zacatecas using SEBP exclusively for women with unilateral radical mastectomy, an anonymous survey was administered to women who had undergone different medical treatments for breast cancer. A total of 16 women in 2024 and 28 women in 2025 participated, providing valuable data for analysis. Similar studies conducted by cancer research institutions in different countries have demonstrated that the primary aim is to evaluate the satisfaction with the use of SEBP, even with small sample sizes^{4,19}.

In this work, the results indicated that, although the majority of participants reported general satisfaction with their prostheses, a deeper analysis revealed the need for custom-design prostheses tailored to each individual's unique physical and emotional needs, but also contributes to solve musculoskeletal problems after mastectomy²⁰.

This article is structured as follows: first, an introduction to the subject; next, the methodology used in the qualitative study; followed by the results obtained; and finally, the conclusions drawn from the research.

Methods

Cross-sectional observational studies conducted in March 2024 and February 2025, of members of two emotional support groups for breast cancer patients in Zacatecas, Mexico, were invited to anonymous participation.

These support groups consist of women who have either completed or are currently undergoing treatment for breast cancer. As the women have different medical treatment, for this work were considered women which had undergone unilateral radical mastectomy only. Hence, with this characteristics, 16 and 28 women agreed to participate, responding either through internet, through electronic means, or by telephone.

In this study, it was not considered to compare the results with a test group of mastectomized women without using SEBP, because it does not exist in the support groups.

The survey consisted of 52 questions, focusing on the emotional aspects of using an external breast prosthesis, with confidentiality and anonymous assured. The questions used in this study were based from the Questionnaire¹⁰, validated by the Institutional Review Board of Emory University. The results obtained were analyzed using Excel tables and with the χ^2 test with a significance level of $\alpha = 0.05$ to evaluate the independence of the variables.

The questions were organized as follows: the first section gathered demographic information about the participants. The second section focused on the evaluation of the breast prosthesis in terms of comfort and emotional response to its use, including factors such as type, material, frequency, duration of use, and form. Furthermore, participants were asked about their emotional response to using an external prosthesis following a radical mastectomy, using a five-point Likert scale, ranging from “very dissatisfied” to “very satisfied” (Table 1). Satisfaction was assessed using a five-point Likert scale too. This evaluation considered aspects such as size, fit, comfort, appearance while wearing, weight, the natural feel of the prosthesis, how well it moves with the body, its durability, compatibility with different types of clothing, and overall satisfaction for each participant.

Finally, the third section of the survey evaluated the characteristics of specialized bras, including cost, difficulties in acquisition, and adaptability to the size of the prosthesis. It also explored whether modifications to regular bras were necessary for wearing an external prosthesis and the implications of such adjustments.

Results

The findings in 2024 and in 2025 from the two groups of 16 and 28 female breast cancer survivors who only underwent unilateral radical mastectomy are presented below.

Table 1. Five-point Likert

Likert-scale				
Strongly disagree	Disagree	Neutral/uncertain	Agree	Strongly agree
1	2	3	4	5

General information

Table 2 presents the demographic characteristics of the participants, where m representing the survey responses from 2024 and n representing those from 2025. As shown, all women are from Zacatecas and have children. The age range of the participants is between 41 and 70 years old, with educational levels ranging from basic to higher education. The majority of participants underwent mastectomy between 1 and 5 years ago, accounting for 69% in 2024 and 61% in 2025. Mastectomies reported by these women are left breast, right breast or both. The medical treatment varied for each participant, including hormonal therapy, chemotherapy, surgery, and radiotherapy. Depending on each patient's healthcare system, these procedures were performed in Zacatecas or in different parts of the country. In addition, 10% of the women in 2024 and 53% in 2025 reported working at home. Finally, 31% of participants in 2024 and 17% in 2025 have an income of < \$10,000 MXN.

Pre-surgery information on prosthesis use

When patients are informed that a mastectomy is necessary as part of their treatment, it is uncommon for them to receive information about the characteristics of external prostheses that may be used post-surgery. Of the participants, 93.75% in 2024 and 85.71% in 2025 received information about external prostheses after their surgery, reflecting the significant implications that this type of surgery has for the patients.

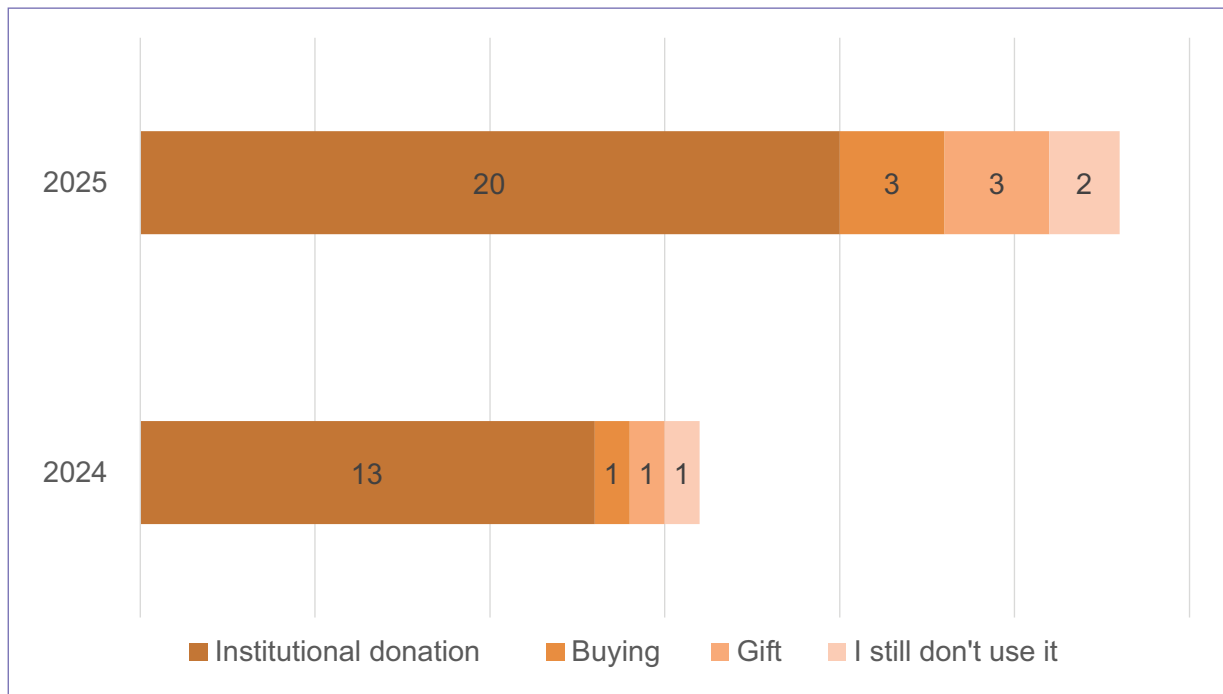
For the participants, 46.6 and 60.7% received information from the support group, 26.6 and 14.28% from their treating physician, 13.3 and 0% were not informed by anyone, and the remaining were informed by co-workers or friends, this information was provided by the responses in 2024 and in 2025, respectively.

Prosthesis use

After mastectomy, the responses of women surveyed in 2024 and 2025 about getting their SEBP were 13 and

Table 2. Demographic characteristics, $m_{2024} = 16$, $n_{2025} = 28$

Residence Zacatecas state			Age			Studies			Monthly income (pesos MXN)			Mastectomy			Time post mastectomy (years)		
City	m	n	Years	m	n	Educational level	m	n	Income	m	n	Breast side	m	n	Time	m	n
Guadalupe	8	12	41-50	9	7	Basic school	2	4	Work at home	6	15	Left	8	15	< 1 year	4	7
Monte Escobedo	1	1	51-60	6	15	High school	2	2	≤ \$10000	5	5	Right	7	12	1-5 years	11	16
Río Grande		1	61-70	1	6	Technical career	1	5	More than \$10000	5	8	Both		1	More than 5 years	1	5
Villanueva	1	1				University	6	9									
Zacatecas	6	13				Higher education	5	8									

**Figure 1.** Acquiring prosthesis, $m_{2024} = 16$ and $n_{2025} = 28$.

20 women obtained their prosthesis through institutional donations, 1 and 3 women purchased it and also received it as a gift; meanwhile, 1 and 2 women do not use it (Fig. 1).

Regarding the shape of the SEBP, in 2024, a total of 62.5% of the participants were unaware of the specific shape of their prosthesis. However, in 2025, 76.82% of the participants were able to identify the drop shape of their prosthesis. For the material, 56.25 and 88.46% of

the women reported that their prosthesis was made of silicone, 31.25 and 11.53% used prosthesis filled with seeds, and 12.5 and 0% did not know the material of their prosthesis (Fig. 2).

The participants, 56.25% in 2024 and 84.61% in 2025, owned one prosthesis. Even the rest of the women had more than one SEBP, most reported that only one prosthesis either fit properly or was undamaged.

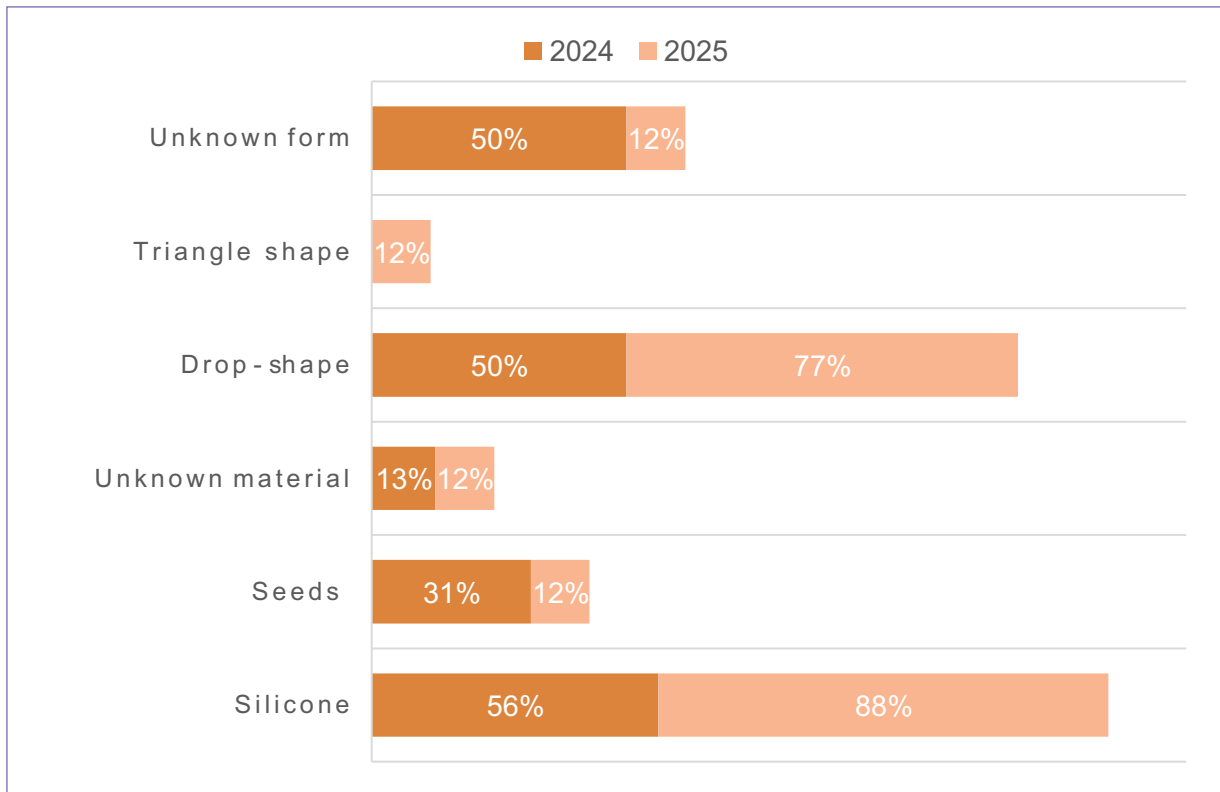


Figure 2. Prostheses shape and material, $m_{2024} = 15$ and $n_{2025} = 26$.

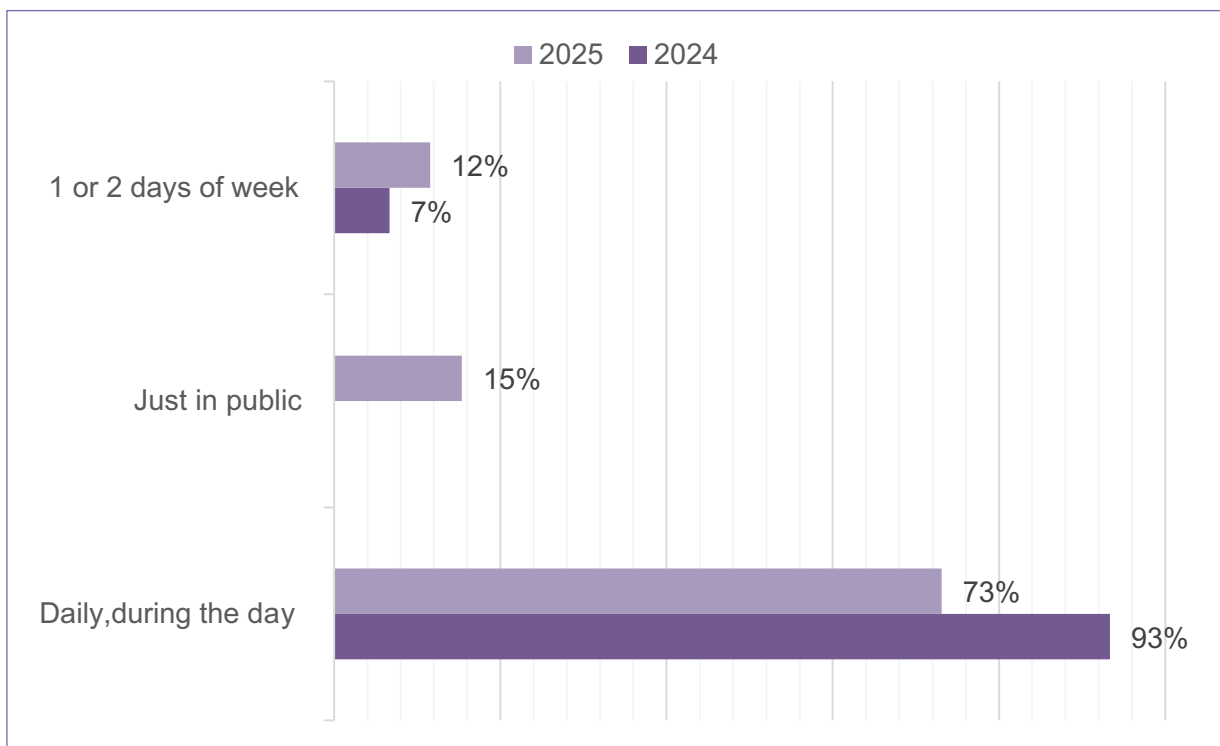


Figure 3. Time wearing the prosthesis, $m_{2024} = 15$ and $n_{2025} = 26$.

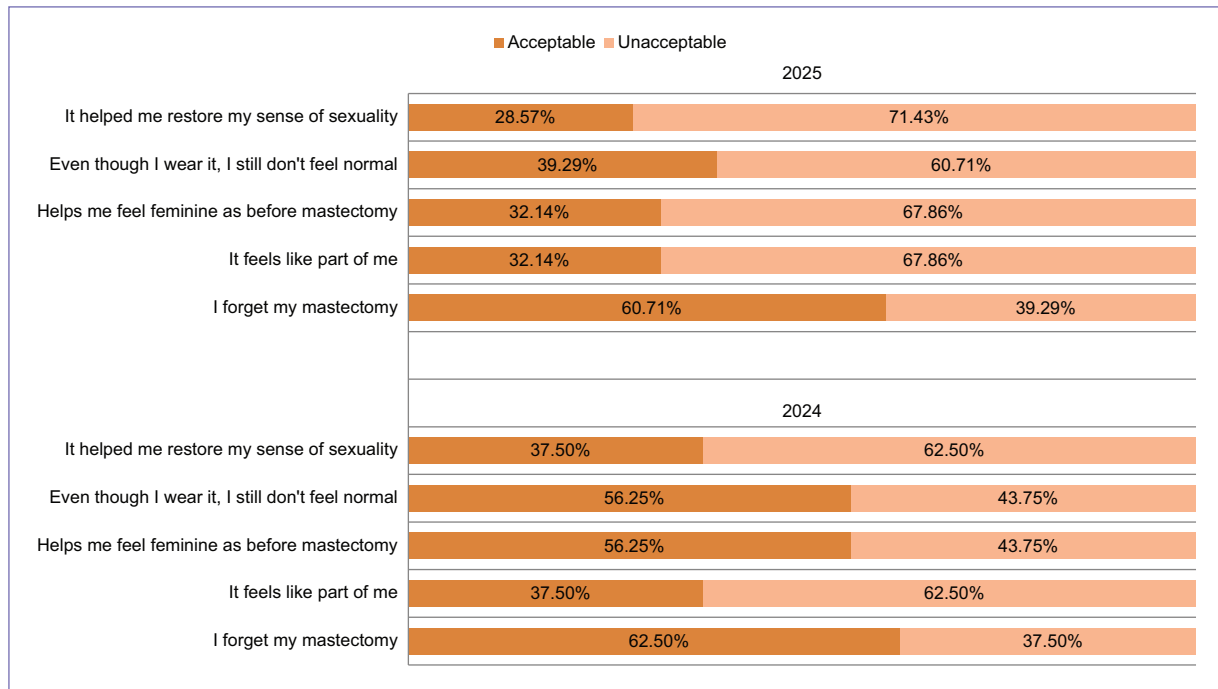


Figure 4. Feelings wearing external breast prosthesis after mastectomy, $m_{2024} = 15$ and $n_{2025} = 26$.

In terms of daily usage (Fig. 3), 93.33 and 73.08% of the women wore their prosthesis daily during the day. However, 6.67 and 11.54% wore 1 or 2 day of the week. One and two participants had not yet started using a prosthesis due to the recent timing of her surgery. Meanwhile, in the participants of 2025, 15.38% wore it only on public. It is important to mention that this study also indicates that 43.75% of women in 2024 and 34.61% of women in 2025 have been using their prosthesis for more than 2 years.

As an additional note, a government's breast reconstruction campaigns, only one woman of the group applied. Therefore, analyzing the successful use of SEBP is important for improving the lives of these women.

Prosthesis and mastectomy

As shown in figure 4 (in year 2024 and in 2025), 62.5 and 60.71% of the women reported that using a prosthesis helps them forget about their mastectomy. However, 62.5 and 67.86% do not feel that the prosthesis is part of their body. In 2024, 56.25% feel more feminine when wearing it against 60.71% in 2025 that do not feel but 67.86% answered in 2025 that do not feel feminine. In addition, 62.5 and 71.43% believe that the prosthesis has not adequately restored their sense of sexuality.

These responses were consolidated (grouping "very acceptable" and "acceptable" as acceptable, and "indifferent", "unacceptable" and "very unacceptable" as unacceptable) for analysis.

Satisfaction with prosthesis use

Satisfaction with the use of SEBP is shown in figure 5. The ability to wear different types of clothing was cited as an advantage by 56.25 and 76.92% of the participants in 2024 and 2025, respectively. The participants consider 43.75 and 53.85% suitable weight; 87.5 and 50% considered it of inappropriate form. In addition, 68.75 and 61.54 found the overall comfort of their prosthesis unacceptable.

In terms of natural feel, 81.2 and 53.85% reported that their prosthesis did not meet acceptable standards, and 81.25 and 42.31% stated that the prosthesis did not move naturally with their body. Furthermore, 62.5% and 57.69% were dissatisfied with its appearance when worn, 62.5 and 34.62% rated its durability as unacceptable, and 68.75 and 46.15% considered it unadaptable.

However, in 2024, 56.25% of the participants, and in 2025, 69.23%, reported overall satisfaction with their SEBP. Nevertheless, when comparing satisfaction

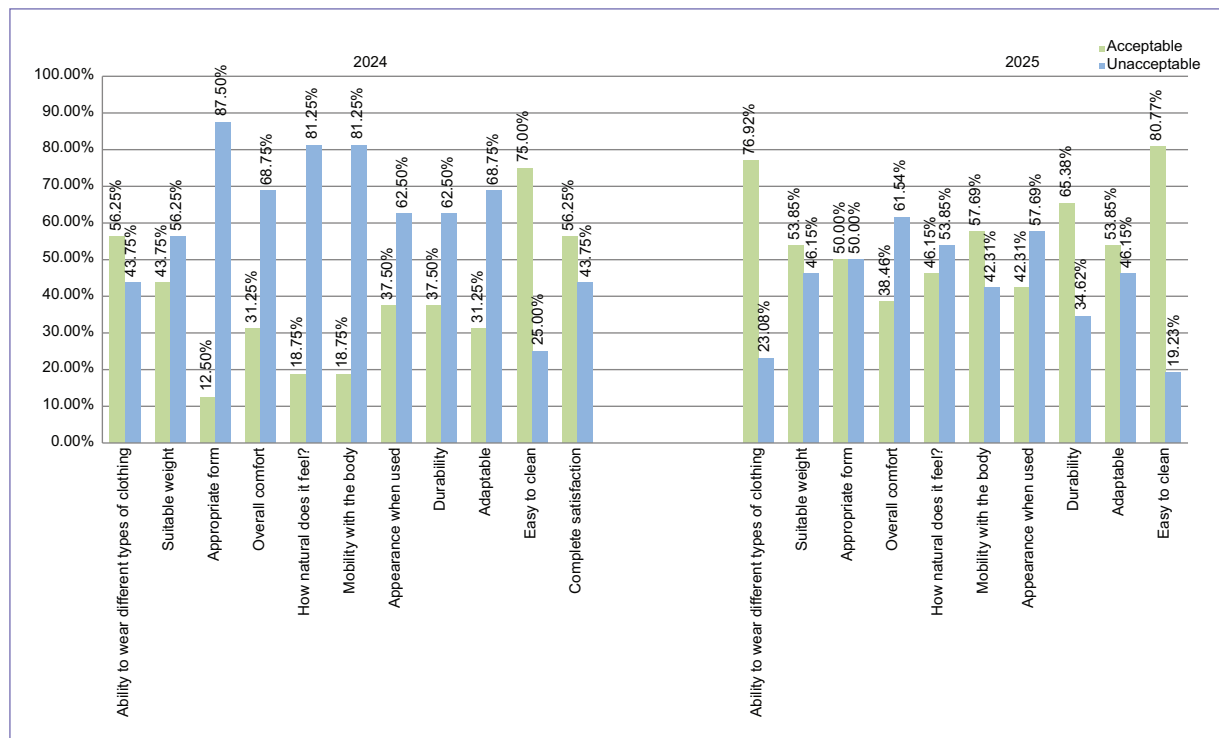


Figure 5. Prosthesis satisfaction, $m_{2024} = 15$ and $n_{2025} = 26$.

Table 3. Comparison satisfaction with specific parameters using Chi-square, χ^2 with $\alpha = 0.05$

Characteristic	2024	2025
Shape	5.95	2.81
Weight	5.82	2.00
Naturalness	5.61	7.09
Mobility	4.17	2.74

across specific parameters using the Chi-square test (χ^2 , $\alpha = 0.05$), it becomes evident that users are not entirely comfortable with their donated prosthesis, as shown in table 3.

Regarding the type of bra worn with SEBP, results from both years show that 87.5% of participants used a special bra, which they considered more expensive than a regular one. Moreover, 75% of the participants who wore the special bra reported difficulty obtaining them, so 50% adapted regular bras for use with SEBP.

As shown in figure 6, for special bra users 46.67 and 53.85% did not find them comfortable when worn with their SEBP, 66.67 and 50% felt that the size was inadequate. Among those who used regular bras, 86.67 and 65.38% found them uncomfortable and 86.67 and

76.92% reported that they did not fit the shape of the prosthesis.

As previous section, the responses were consolidated for analysis, and the order of the answers is first from the year 2024 and then from the year 2025.

Discussion

This study focused on women who underwent radical mastectomy as part of their breast cancer treatment and responded to surveys conducted in 2024 and 2025. The results show that all participants were mothers over the age of 40, with educational backgrounds ranging from basic to higher education. These women were from various regions of the state of Zacatecas, and over 65% reported an income of < \$10,000 MXN. More than 60% of them had undergone a radical mastectomy more than a year prior and had been using external prostheses since then. The study reveals that most participants received information about external prostheses post-surgery from emotional support groups, underscoring the critical role these groups play.

Most of the participants obtained their prostheses through institutional donations, where the type of the prosthesis depended largely on what the donating institution offered. Many women expressed dissatisfaction

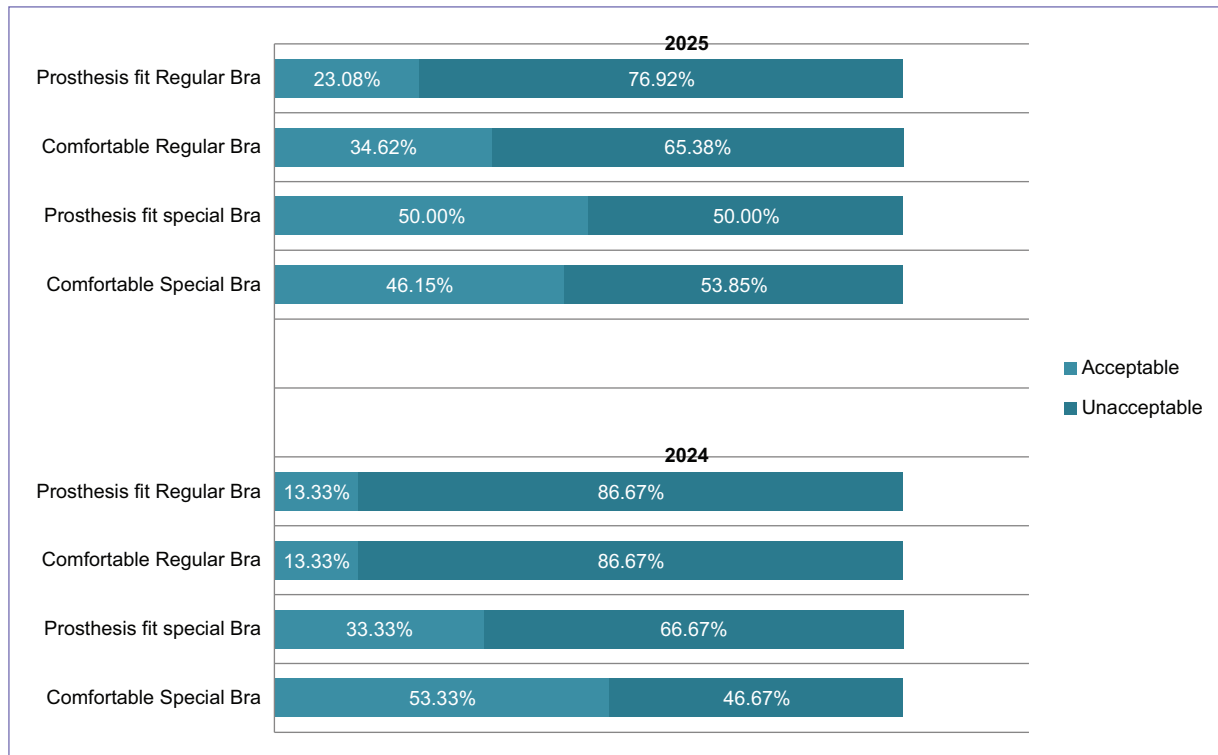


Figure 6. Comfort and prosthesis fit in special bra and common bra, $m_{2024} = 15$ and $n_{2025} = 26$.

with the shape of their SEBP, as most had received tear-drop-shaped prostheses that differed significantly from the shape of their natural breasts. Regarding the weight of prostheses, participants reported that the SEBP was often inappropriate, potentially leading to future physical issues. In addition, they noted that SEBP did not fit properly in their bras, even when using specialized bras, resulting in an asymmetrical appearance.

The fact that most of the participants wore their SEBP for more than 6 h a day highlights the importance of self-image and physical care.

In terms of prosthesis material, while most participants used silicone prostheses, some were using seed-filled prostheses. Remarkably, those using seed prostheses had done so for over a year due to limited availability of SEBP from donation campaigns, which occur annually and have long waiting lists. On the other hand, some women had been using silicon SEBP for over 2 years, exceeding the recommended lifespan of these devices. The standardized nature of the prostheses resulted in discomfort, restricted mobility, and a lack of natural appearance, as indicated by the Chi-square test results.

Furthermore, some participants owned more than one prosthesis, but only one was in good condition. Many donated prostheses had been damaged in

accidents, forcing women to wait for the next donation campaign to receive a replacement.

An additional challenge for participants was the need to purchase appropriate bras for their SEBP. Most women purchased specialized bras, despite their higher cost, and reported difficulty in finding them in local stores. Even with a specialized bra, participants did not feel comfortable due to the standardized size of the SEBP. Conversely, those who adapted regular bra found them uncomfortable, as they did not fit the shape of the prostheses, leading to an uneven appearance in both cases.

In terms of the emotional impact of SEBP and its relationship to mastectomy, the survey revealed that while many participants stated that the prosthesis helped them forget about their surgery, a considerable number still did not feel entirely normal, as they had not fully regained their sense of sexuality. A smaller portion of participants, however, reported that the prosthesis helped them feel feminine.

Given that an external breast prosthesis symbolizes femininity and affects both the physical and mental health of mastectomy survivors, wearing a well-fitting prosthesis is crucial. Incomplete satisfaction with the prosthesis can negatively impact daily life, especially since many women wear it every day, sometimes even while sleeping. However, the high cost of customized prostheses often

prevents them from obtaining one that meets their needs. Additionally, the need to purchase appropriate bras and the limited lifespan of prostheses—typically around two years—make the overall cost prohibitive for some.

These results indicate that, despite general satisfaction, the shape and weight of the prostheses, as well as the comfort of the bras (whether specialized or adapted) are not optimal for most users.

Conclusion

Over the course of 2 years, surveys were conducted to obtain the results of this study, which highlights several critical challenges faced by breast cancer survivors in Zacatecas who use SEBP following radical mastectomy. Despite most participants reporting that the prosthesis helped them in some aspects of self-image and emotional recovery, significant issues remain regarding to fit, comfort, and functionality of these devices. The mismatch between the shape and weight of the SEBP and the women's natural bodies, compounded by limited availability and prolonged use of outdated devices, underscores the need for more personalized prosthetic solutions. Furthermore, the financial burden of acquiring specialized bras and the scarcity of suitable prostheses through donation programs add to the physical, emotional, and monetary difficulties experienced by these women in Zacatecas.

To improve the quality of life for breast cancer survivors, it is essential to prioritize the development and availability of custom-designed prostheses that cater to individual needs. In addition, more frequent donation campaigns and enhanced access to appropriate undergarments are necessary to ensure that survivors receive proper support. The identification and understanding of the needs of this vulnerable group of women in Zacatecas is just as important as the outcomes of this work.

Emotional support groups also play a vital role, not only in disseminating information about prostheses but also in addressing the psychological and social impacts of breast cancer surgery. Future research should focus on explore innovative solutions to provide survivors with prostheses that better meet their physical and emotional requirements.

Acknowledgements

To the support groups at UNEME Zacatecas for allowing us to conduct the survey. Special thanks to PhD Cecilia Olvera for her guidance and support.

Funding

This research was carried out with the support of the scholarship awarded by the Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT) of Mexico.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for the analysis of routinely obtained and anonymized clinical data, so informed consent was not necessary. Relevant guidelines were followed.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. World Health Organization. Breast Cancer? Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> [Last accessed on 2024 May 14].
2. Instituto Nacional De Estadística Y Geografía. Estadísticas a Propósito Del Día Internacional De La Lucha Contra El Cáncer De Mama. Available from: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/eap-cmama23.pdf> [Last accessed on 2024 Oct 19].
3. Gobierno De México. Instituto Mexicano Del Seguro Social. Epidemiología Del Cáncer De Mama. Available from: <https://www.gob.mx/imss/articulos/epidemiologia-del-cancer-de-mama-318014> [Last accessed on 2024 Jun 01].
4. Kang SJ, Choi GE. Cross-cultural adaptation and validation of the Korean version of the body image after mastectomy scale. *Semin Oncol Nurs*. 2024;40:151576.
5. Jetha ZA, Gul RB, Lalani S. Women experiences of using external breast prosthesis after mastectomy. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2017;4:250-8.
6. Lai HW, Chen DR, Liu LC, Chen ST, Kuo YL, Lin SL, et al. Robotic versus conventional or endoscopic-assisted nipple-sparing mastectomy and immediate prosthesis breast reconstruction in the management of breast cancer: a prospectively designed multicenter trial comparing clinical outcomes, medical cost, and patient-reported outcomes (RCENSM-P). *Ann Surg*. 2024;279:138-46.
7. Novo-Torres A, Lorda-Barraguer E, Laredo-Ortiz C. Coste de la reconstrucción mamaria en la sanidad pública española según la técnica aplicada. *Cir Plást Iber Lat Am*. 2014;40:13-20.
8. Wiedemann R, Schnepf W. External breast prostheses in post-mastectomy care in Germany-women's experiences: a qualitative study. *Cent Eur J Nurs Midw*. 2017;8:658-66.
9. Crompton S. Prosthetic fantasies: loss, recovery, and the marketing of wholeness after breast cancer. *Soc Semiot*. 2012;22:107-20.
10. Glaus SW, Carlson GW. Long-term role of external breast prostheses after total mastectomy. *Breast J*. 2009;15:385-93.
11. Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al Ghazal S. A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001;37:189-97.
12. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM. Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. *Cancer*. 2001;91:1238-46.
13. Fitch MI, McAndrew A, Harris A, Anderson J, Kubon T, McClennen J. Perspectives of women about external breast prostheses. *Can Oncol Nurs J*. 2012;22:162-67.

14. Livingston PM, White VM, Roberts SB, Pritchard E, Hayman J, Gibbs A, et al. Women's satisfaction with their breast prosthesis: what determines a quality prosthesis? *Eval Rev.* 2005;29:65-83.
15. Healey IR. External breast prostheses: misinformation and false beliefs. *MedGenMed.* 2003;5:36.
16. Krishna KL, Srinath BS. Comments on the usage of external breast prosthesis by Indian women undergoing mastectomy. *Indian J Surg Oncol.* 2022;13:516-17.
17. Gallagher P, Buckmaster A, O'carroll S, Kiernan G, Geraghty J. External breast prostheses in post-mastectomy care: women's qualitative accounts. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19:61-71.
18. McGhee DE, Mikilewicz KL, Steele JR. Effect of external breast prosthesis mass on bra strap loading and discomfort in women with a unilateral mastectomy. *Clin Biomech(Bristol).* 2020;73:86-91.
19. Liang YN, Xu B. Factors influencing utilization and satisfaction with external breast prosthesis in patients with mastectomy: a systematic review. *Int J Nurs Sci.* 2015;2:218-24.
20. Sürmeli M. Postural and Balance Problems in Breast Cancer Survivors and Managing Options. *Managing Side Effects of Breast Cancer Treatment.* Cham: Springer Nature Switzerland; 2025. p. 139-151.