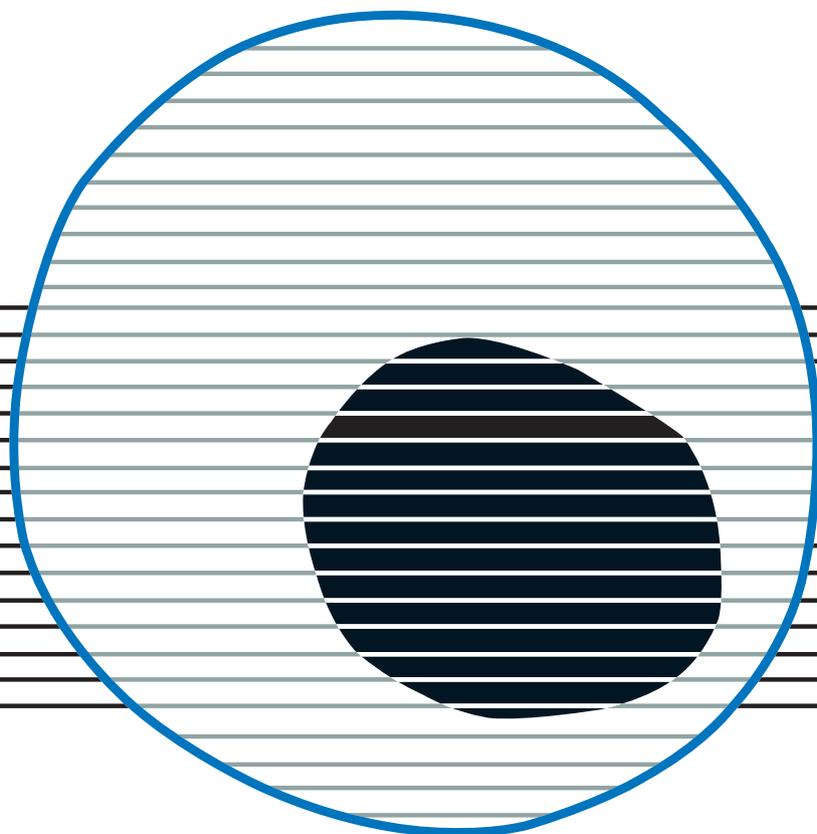


revisiones en

CÁNCER

ESTADIOS INICIALES DEL CÁNCER
DE MAMA INVASIVO (I)

VOL. 36. NÚM. 4, 2022



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2022. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 36

NÚM. 4

Prevención farmacológica del cáncer de mama J. E. Alés Martínez	163
Cáncer de mama hereditario R. Andrés Conejero, R. Lastra del Prado, M. Zurera Berjaga, E. Arévalo Vázquez	168
Epidemiología del cáncer de mama A. Santaballa Bertrán, N. Gómez Sepúlveda	178
Biomarcadores en cáncer invasor de mama A. G. Tenelanda Santillán, E. Moreno-Moreno, I. Carretero-Barrio, J. Palacios, B. Pérez-Mies	185
Diagnóstico radiológico del cáncer invasivo de mama J. M. Óliver Goldaracena	197
Preservación de la fertilidad en cáncer de mama D. Manau Trullàs, Y. Barral El Gaoui	205
Cirugía del tumor primario en el cáncer de mama en estadio inicial A. Piñero Madrona	214

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 36

No. 4

Pharmacological prevention of breast cancer J. E. Alés Martínez	163
Hereditary breast cancer R. Andrés Conejero, R. Lastra del Prado, M. Zurera Berjaga, E. Arévalo Vázquez	168
Epidemiology of breast cancer A. Santaballa Bertrán, N. Gómez Sepúlveda	178
Breast biomarkers in invasive carcinoma A. G. Tenelanda Santillán, E. Moreno-Moreno, I. Carretero-Barrio, J. Palacios, B. Pérez-Mies	185
Radiological diagnosis of invasive breast cancer J. M. Óliver Goldaracena	197
Fertility preservation in breast cancer D. Manau Trullàs, Y. Barral El Gaoui	205
Surgical treatment of the primary tumor in early breast cancer A. Piñero Madrona	214

Prevención farmacológica del cáncer de mama

JOSÉ ENRIQUE ALÉS MARTÍNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila

RESUMEN

En la actualidad se disponen de modelos para estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama que combinan la historia hormonal-reproductiva personal y la del cáncer de mama familiar. En general, estos algoritmos son buenos a nivel poblacional, con capacidades predictivas por encima del 90 %, pero no tanto en cuanto a la concordancia o a la capacidad de determinar el riesgo a nivel individual (áreas bajo la curva en torno a 0,6). Mejora el resultado si se adaptan al entorno en que van a utilizarse y se incorporan la densidad mamográfica y diversos polimorfismos. Con la ayuda de la inteligencia artificial está incrementándose notablemente la predicción del riesgo a partir de la imagen radiológica, incluso sin factores clínicos. La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado de forma definitiva. El uso de tamoxifeno, raloxifeno, exemestano o anastrozol en mujeres posmenopáusicas y de tamoxifeno en premenopáusicas podría disminuir de forma muy significativa los costes personales, sociales y económicos que suponen el diagnóstico y el tratamiento de cada cáncer de mama. La decisión de realizar un tratamiento preventivo para el cáncer de mama debe hacerse valorando cuidadosamente el nivel de riesgo individual y los posibles efectos secundarios de cada tratamiento. Las dosis bajas de tamoxifeno durante menos tiempo del habitualmente recomendado podrían aumentar la difusión general de la quimioprevención. En los próximos años la incorporación de la inteligencia artificial a las técnicas de imagen promete revolucionar el diagnóstico precoz y la estimación personalizada del riesgo de cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Prevención. Cáncer de mama. Quimioprevención. Inteligencia artificial.

ABSTRACT

Several breast cancer risk estimation models are available that combine reproductive factors and family history. These algorithms have been used to select subjects in clinical trials, but they have a low individual prediction power. Attempts to improve this performance have included incorporation of mammographic density and polymorphisms as well as adaptation to specific populations cancer risk. Recent advances in artificial intelligence have substantially improve risk estimation accuracy. Prevention of breast cancer have been consistently and repeatedly demonstrated by manipulating the estrogenic environment in women with different levels of basal risk. Despite the potential impact of aromatase inhibitors and SERMS in reducing the personal, social, and economic burden of breast cancer this strategy is not widely implemented. The finding that low dose of tamoxifen given for three years may suffice to have an important preventative effect may help augment the use of breast cancer chemoprevention. In the near future, the incorporation of artificial intelligence will probably revolutionize early diagnosis and personalized risk estimation in breast cancer.

KEYWORDS: Prevention. Breast cancer. Chemoprevention. Artificial intelligence.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente a nivel mundial y la principal causa de muerte oncológica en las mujeres. Cada año se diagnostican alrededor de 2 millones de casos globalmente que provocan 626 679 muertes. En España se estiman cifras de 34 088 casos y 6606 muertes anuales (1). En los últimos 10 años la incidencia del cáncer de mama ha mostrado un aumento de aproximadamente un 20 %, pero también una disminución de la mortalidad a un ritmo de un 1,4 % anual. Para el año 2020, su prevalencia a los cinco años se estimó en 144 233 casos, lo que representa aproximadamente el 17 % de todos los tumores (2). El conocimiento de la incidencia, de los factores causales y de las formas de prevención del cáncer de mama es esencial para lograr la disminución de la incidencia y de la mortalidad de esta enfermedad.

FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER DE MAMA

Los principales factores de riesgo para el cáncer de mama en la población general son el sexo femenino, la edad, la historia hormonal y reproductiva personal y la historia familiar. En una proporción del 5-10 % de las mujeres el riesgo se incrementa notablemente por la existencia de variantes genéticas patogénicas.

Los genes más relacionados con predisposición hereditaria para cáncer de mama son *BRCA1*, *BRCA2* (estos dos los más frecuentes), *PALB2*, *TP53*, *CDH1* y *PTEN*, entre los que se consideran de riesgo alto, y *CHEK2* y *ATM* de riesgo moderado (3).

Entre los factores de riesgo ligados al estilo de vida es importante mencionar la obesidad, que aumenta el riesgo de tumores de mama tras la menopausia, el ejercicio físico, que ejerce un efecto protector antes y después de la menopausia, los tratamientos hormonales (anticonceptivos, y muy especialmente, la terapia hormonal sustitutiva) y el consumo de alcohol (4).

DETERMINACIÓN DEL RIESGO

La cuantificación del riesgo de un individuo o de poblaciones de forma objetiva y reproducible es esencial tanto para el diseño de ensayos clínicos dirigidos a las poblaciones que más puedan beneficiarse de los tratamientos preventivos como para asesorar de forma individual y adecuada a quienes buscan consejo para estimar y reducir su riesgo de cáncer de mama. Las personas portadoras de genes de alto riesgo, como *BRCA1* o *BRCA2*, tienen una probabilidad de riesgo suficientemente alta como para entrar en la categoría de alto riesgo sin necesidad de tener en cuenta otros elementos de riesgo. Igualmente, el riesgo de las personas con antece-

denes de hiperplasia atípica o carcinoma intraductal se estima entre 3 y 8 veces el de la media de las mujeres. Para el resto de la población son necesarias herramientas adicionales. En la actualidad se dispone de numerosos modelos que combinan diversos factores, fundamentalmente la historia hormonal-reproductiva personal y la de cáncer de mama familiar, para producir un índice o un factor que prediga la posibilidad de desarrollar cáncer de mama en el futuro. En general, los algoritmos de predicción del riesgo son buenos a nivel poblacional, con capacidades predictivas por encima del 90 %, pero no tanto en cuanto a la concordancia o la capacidad de determinar el riesgo a nivel individual (áreas bajo la curva en torno a 0,6) (5). Se consigue refinar el resultado si se adaptan al entorno en el que van a utilizarse (6). La densidad mamográfica es un factor independiente que mejora la capacidad predictiva del índice de Gail (7). La inclusión de polimorfismos podría mejorar también los resultados (8). Finalmente, la ayuda de la inteligencia artificial está incrementando notablemente la predicción del riesgo a partir de la imagen radiológica, incluso sin factores clínicos (9, 10).

PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA

En la década de los noventa del siglo pasado se desarrollaron los ensayos seminales de prevención del cáncer de mama con tamoxifeno. En el estudio P-1 del grupo NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) se demostró una reducción del 50 % del riesgo de cáncer de mama en una población de riesgo elevado (11), según el algoritmo de Gail (5). Los ensayos realizados por el Royal Marsden y el grupo italiano se publicaron, inicialmente, como estudios negativos. Más tarde, el ensayo IBIS-1 encontró resultados similares al estudio P-1, aunque el efecto preventivo fue algo menor. Una revisión global de todos los estudios aleatorios de tamoxifeno frente a placebo confirmó definitivamente la disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres con un riesgo superior al “normal” (12). A pesar de ello, el uso de tamoxifeno como agente preventivo se ha visto limitado por el aumento asociado de la incidencia de varios efectos secundarios potencialmente graves, entre los que destacan el cáncer de endometrio y los fenómenos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Estos problemas se dan casi exclusivamente en la población posmenopáusica y se atribuyen al componente estrogénico de la acción del tamoxifeno. Sin embargo, mediante un estudio individualizado pueden identificarse mujeres, no solo premenopáusicas, sino también posmenopáusicas, que obtendrían un beneficio netamente favorable del uso del tamoxifeno como reductor del riesgo de cáncer de mama (13). Para ello es preciso un conocimiento y un trabajo adicionales por parte del médico, que no suele

estar habituado en el manejo de cuestiones de prevención ni a considerar los aspectos adicionales que supone intervenir sobre población sana. Esta suma de factores ha motivado que el tamoxifeno se utilice muy por debajo de su potencial preventivo (14).

Raloxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno, o SERM, como el tamoxifeno, pero no tiene efectos proliferativos sobre el endometrio. El ensayo MORE, coetáneo de los ensayos de quimioprevención con tamoxifeno, tenía como objetivo secundario la prevención del cáncer de mama y encontró que la incidencia de tumores de mama era mucho menor en las mujeres tratadas con raloxifeno en comparación con las tratadas con placebo. La toma de raloxifeno no se asoció con más casos de cáncer de endometrio, pero sí con más episodios de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. El estudio CORE, continuación del anterior, confirmó los datos anteriores con un periodo de tratamiento más prolongado (15). Como consecuencia se llevó a cabo el estudio STAR (tamoxifeno frente a raloxifeno en 19 747 mujeres posmenopáusicas con el resto de los criterios de inclusión del estudio P-1). Los resultados iniciales (16) dieron lugar a la aprobación en 2007 de la indicación de quimioprevención para raloxifeno en Estados Unidos. Ambas ramas mostraron una incidencia similar de cáncer de mama invasivo y fracturas vertebrales y no vertebrales. En cambio, la incidencia de cáncer no invasivo (*in situ*) fue menor en las mujeres tratadas con tamoxifeno. En el apartado de efectos secundarios, en las mujeres tratadas con raloxifeno hubo menos casos de cáncer de endometrio (1,5 frente a 2,0 casos cada 1000 mujeres por año) y también menos casos de embolias pulmonares y de trombosis venosas (3,7 episodios combinados cada 1000 mujeres y año con tamoxifeno y 2,6 con raloxifeno). Los episodios isquémicos cerebrales y coronarios fueron similares en las dos ramas, pero hubo menos cataratas en las mujeres tratadas con raloxifeno (9,72 cada 1000 mujeres al año frente a 12,2 cada 1000 mujeres al año con tamoxifeno). En cuanto a la calidad de vida, no hubo una diferencia global entre los dos tratamientos, aunque sí en aspectos particulares. Las mujeres con tamoxifeno comunicaron más problemas ginecológicos, vasomotores, vesicales y calambres musculares. En cambio, las mujeres con raloxifeno sufrieron más dispareunia, problemas musculoesqueléticos (dolor osteoarticular) y ganancia de peso (17). En una actualización del estudio (18), con un seguimiento de 81 meses en lugar de los 41 meses de la publicación original (21 meses después de terminar el tratamiento del estudio), se observó que el riesgo de cáncer de mama era ahora mayor en el grupo de raloxifeno (riesgo relativo: 1,24; IC 95 %, 1,05-1,47). En conjunto, raloxifeno fue un 24 % menos efectivo en prevenir tumores invasivos y un 22 % menos efectivo en reducir el carcinoma *in situ*. En cambio, raloxifeno continuó mostrando una clara superioridad en el apartado de toxicidad uterina,

con menos cáncer e hiperplasia endometrial. También continuó habiendo menos eventos tromboembólicos, cataratas y sofocos. Contabilizando beneficios y efectos adversos en esta población, con un riesgo medio del 4,03 % de desarrollar cáncer de mama a los 5 años, tamoxifeno previene 20 tumores invasivos y 20 *in situ* por cada 1000 mujeres a cambio de provocar 2,25 cánceres endometriales y 3,3 episodios de tromboembolismo. Las cifras para raloxifeno serían de 15, 16,0 y 2,47, respectivamente. Es decir, el cociente beneficio/riesgo sería de 7,1 para tamoxifeno y de 13,1 para raloxifeno en mujeres no histerectomizadas. Estas cifras suponen un beneficio potencial mayor en magnitud que el conseguido con las medicaciones antihipertensivas e hipocolesteromiantes (19).

Los inhibidores de la aromatasa se han investigado como agentes preventivos debido a los favorables resultados con anastrozol, letrozol (inhibidores de la aromatasa de estructura no esteroidea) y exemestano (inhibidor esteroideo) en el tratamiento complementario del cáncer de mama operable. Globalmente, los inhibidores de la aromatasa evitan más recaídas de los tumores de mama hormonosensibles, aunque deben considerarse también los efectos secundarios. El aspecto más importante desde el punto de vista de prevención reside en el hecho de que pueden evitar la aparición de segundos tumores contralaterales con mayor eficacia que tamoxifeno (20). El conjunto de los estudios comparativos con tamoxifeno sugiere que los inhibidores de la aromatasa tienen una capacidad adicional de reducir la aparición de tumores contralaterales.

Exemestano es un inhibidor de la aromatasa de tipo esteroideo que se une irreversiblemente al sitio catalítico de la enzima e impide su actividad hasta que se sintetiza de nuevo. En el ensayo clínico MAP-3/ Excel21 aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, se incluyeron 4560 mujeres posmenopáusicas, seleccionadas con base en una puntuación superior a 1,67 en la prueba de Gail o antecedentes de lesiones mamarias indicativas de alto riesgo (hiperplasia ductal atípica, carcinoma lobulillar *in situ* o carcinoma intraductal operado con mastectomía simple). El estudio se cerró con una mediana de seguimiento de 35 meses al alcanzarse el número de eventos previstos en el plan estadístico. La incidencia anual de cáncer de mama se estimó en 0,55 % en la rama de placebo y en un 0,19 % en la rama de exemestano, lo que supone una reducción del 65 % en incidencia (HR: 0,35; IC 95 %, 0,18-0,70). La reducción solo se observó para tumores con receptores hormonales positivos, pero no para tumores sin expresión de receptores hormonales. La incidencia de tumores infiltrantes *in situ* se redujo en conjunto en un 53 % en la rama de exemestano respecto a placebo. El número de mujeres que deben tratarse (NNT) con exemestano para prevenir un episodio de cáncer de mama infiltrante es 26 si el tratamiento se mantiene durante 5 años.

En cuanto a los efectos adversos graves, no hubo diferencias significativas en cuanto a fracturas óseas, eventos cardiovasculares, otros tumores o muertes atribuibles al tratamiento. En un estudio de calidad de vida asociado a MAP.3 (22), se objetivó que con exemestano había un pequeño exceso de efectos negativos sobre los síntomas vasomotores (8 % más), de disfunción sexual y de dolor (4 % más), sobre todo entre los 6 meses y los 2 años de tratamiento. Igualmente, solo un 4 % más de mujeres suspendieron el tratamiento de exemestano en comparación con placebo. Por tanto, exemestano tiene un impacto escaso sobre la calidad de vida de las mujeres y es un agente de prevención del cáncer de mama muy atractivo en mujeres posmenopáusicas. Los datos en la cohorte española del estudio MAP.3 fueron similares a los del estudio global (23).

Respecto a anastrozol, un inhibidor no esteroideo de la aromatasas, en el estudio IBIS-II (24) se asignaron aleatoriamente 1920 mujeres a anastrozol o placebo. Después de 5 años se encontró una reducción del 50 % en tumores invasivos en el grupo de anastrozol (cociente de riesgo: 0,50; IC 95 %, 0,32-0,76; $p = 0,001$), a expensas también solo de tumores con receptores hormonales. La incidencia acumulada de cáncer invasivo e *in situ* a los 7 años fue del 5,6 % en la rama placebo y del 2,8 % en el grupo de anastrozol. Para cáncer de mama invasivo, las cifras a los 7 años serían de un 3,3 % con placebo y de un 1,4 % con anastrozol, arrojando un NNT de 36.

En una aproximación innovadora, DeCensi y cols. han estudiado la eficacia preventiva de dosis bajas (5 mg en lugar de 20 mg) de tamoxifeno durante 3 años en comparación con placebo en 500 mujeres con antecedentes de carcinoma intraductal o hiperplasia atípica. En el grupo con tamoxifeno hubo 14 eventos neoplásicos (invasivos e *in situ*) por 1000 personas-año en comparación con 23,9 eventos en el grupo de placebo (cociente de riesgos: 0,48; IC 95 %, 0,26-0,92; $p = 0,02$). El número necesario de personas tratadas para prevenir un evento fue 22 (IC 95 %, 20-27). No hubo diferencias en efectos adversos, excepto un ligero aumento de sofocos en el grupo de tamoxifeno. Estos resultados hacen que la opción de tamoxifeno a dosis bajas sea muy atractiva, aunque el seguimiento es relativamente corto todavía (25).

La United States Preventive Services Task Force (USPSTF) considera que tamoxifeno, raloxifeno y los inhibidores de aromatasas son potencialmente útiles teniendo en cuenta el perfil individualizado de riesgos y beneficios potenciales de cada mujer (26). Esta guía establece el umbral de riesgo alto en el 3 % de probabilidad de desarrollar cáncer de mama en 5 años, calculado por cualquier método. En la actualización de 2017, la guía GC164 del National Institute for Health and Care Excellence británico incorporó raloxifeno y los inhibidores de aromatasas como agentes preventivos, además de tamoxifeno en mujeres de riesgo alto y moderado (27).

CONCLUSIONES

La posibilidad de prevenir el cáncer de mama mediante la manipulación hormonal estrogénica es un hecho demostrado de forma definitiva.

Existen grupos numerosos de mujeres que pueden beneficiarse ya hoy día del uso de tamoxifeno, raloxifeno, exemestano o anastrozol en mujeres posmenopáusicas y de tamoxifeno en premenopáusicas y disminuir de forma significativa los costes personales, sociales y económicos que supone el diagnóstico y el tratamiento de cada cáncer de mama.

No obstante, la decisión de ofrecer y de recibir tratamiento preventivo para el cáncer de mama debe hacerse de forma conjunta con las candidatas valorando cuidadosamente el nivel de riesgo individual y los posibles efectos secundarios de cada tratamiento.

En el área terapéutica, la novedad más interesante es la utilidad de dosis bajas de tamoxifeno durante menos tiempo del habitualmente recomendado.

La aplicación de la inteligencia artificial a la estimación del riesgo individual de cada candidata promete revolucionar nuestra aproximación a la prevención del cáncer de mama.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

José Enrique Alés Martínez
Servicio de Oncología Médica
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles
Av. Juan Carlos I, s/n
05004 Ávila
e-mail: jeales@saludcastillayleon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. European Cancer Information System (ECIS) (actualizada en 2020) [consultada el 21 octubre de 2022]. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
3. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, et al; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):193-200. DOI: 10.1007/s12094-019-02262-0
4. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and Breast cancer. Revised 2018. Pharmaceuticals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; vol 100 A. Lyon, 2012, pp: 219-311.
5. Gail MH. Twenty-five years of breast cancer risk models and their applications. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5):d42. DOI: 10.1093/jnci/d42
6. Pastor-Barriuso R, Ascunce N, Ederra M, et al. Recalibration of the Gail model for predicting invasive breast cancer risk in Spanish women: A population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138(1):249-59.

7. Pollán M, Ascunce N, Ederra M, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2013;15(1):R9.
8. Cuzick J, Brentnall AR, Segal C, et al. Impact of a panel of 88 single nucleotide polymorphisms on the risk of breast cancer in high-risk women: Results from two randomized tamoxifen prevention trials. *J Clin Oncol* 2017;35:743-50.
9. Eriksson M, Destounis S, Czene K, Zeiberg A, Day R, Conant EF, et al. A risk model for digital breast tomosynthesis to predict breast cancer and guide clinical care. *Sci Transl Med* 2022;14(644):eabn3971. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn3971
10. Yala A, Mikhael PG, Lehman C, Lin G, Strand F, Wan YL, et al. Optimizing risk-based breast cancer screening policies with reinforcement learning. *Nat Med* 2022;28(1):136-43. DOI: 10.1038/s41591-021-01599-w
11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-62.
12. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361(9354):296-300.
13. MH Gail, JP Costantino, J Bryant, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(21):1829-46.
14. Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, et al. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(2):443-6.
15. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(23):1751-61.
16. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295(23):2727-41.
17. Land SR, Wickerham DL, Costantino JP, et al. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295(23):2742-51.
18. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3(6):696-706.
19. Freedman AN, Yu B, Gail MH, et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2327-3.
20. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081-92.
21. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-91.
22. Maunsell E, Goss PE, Chlebowski RT, et al. Quality of life in MAP.3 (Mammary Prevention 3): a randomized, placebo-controlled trial evaluating exemestane for prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(14):1427-36.
23. Alés-Martínez JE, Ruiz A, Chacón JJ, et al. Preventive treatments for breast cancer: recent developments. *Clin Transl Oncol* 2015;17(4):257-63.
24. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9922):1041-8.
25. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. randomized placebo-controlled trial of low-dose tamoxifen to prevent local and contralateral recurrence in breast intraepithelial neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37(19):1629-37.
26. U.S. Preventive Services. Task force. Breast Cancer: Medication Use to Reduce Risk. Draft Recommendation Statement. January 15, 2019 [último acceso : 21 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/draft-recommendation-statement/breast-cancer-medications-for-risk-reduction>
27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast. Clinical guideline [CG164]. Published: 25 June 2013. Last updated: 20 November 2019 [consultado: 21 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG164>

Cáncer de mama hereditario

RAQUEL ANDRÉS CONEJERO, RODRIGO LASTRA DEL PRADO, MARÍA ZURERA BERJAGA, ESTEFANÍA ARÉVALO VÁZQUEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

RESUMEN

Hasta el 10 % de los pacientes con cáncer de mama (CM) han heredado mutaciones en línea germinal que a menudo conducen a la pérdida de la función de los genes implicados en la reparación del ADN y a la activación del punto de control del ciclo celular. Además de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se ha establecido asociación con riesgo elevado o moderado de cáncer de mama para otros genes, como *PALB2*, *ATM* y *CHEK2*. La incorporación de técnicas de NGS al estudio genético permite su identificación. Los individuos portadores sanos y afectados pueden beneficiarse de recomendaciones de medidas de detección precoz y de reducción de riesgo. Actualmente, las opciones de tratamiento son limitadas para los pacientes con CM mutado en gBRCA. Los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) son una opción terapéutica dirigida que ha demostrado actividad en el cáncer de mama hereditario.

PALABRAS CLAVE: *BRCA1*. *BRCA2*. Inhibidores PARP. Cáncer de mama hereditario.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Fue a principio de la década de los noventa del siglo pasado cuando se describieron por primera vez dos genes cuyas mutaciones en línea germinal predisponían a una alta susceptibilidad para tener CM. Es lo que se llamó “cáncer de mama hereditario” (CMH). Primero fue el *BRCA1* (BR^east CAncer 1) y tres años más tarde el *BRCA2* (1). Desde hace más de dos décadas se generalizó el estudio directo de estos genes (mediante

ABSTRACT

Up to 10 % of breast cancer (BC) patients have inherited germline mutations, often leading to loss of function of genes involved in DNA repair and cell cycle checkpoint activation. In addition to the BRCA1 and BRCA2 genes, an association with high or moderate risk of breast cancer has been established for other genes such as PALB2, ATM, and CHEK2. The incorporation of NGS techniques to the genetic study allows their identification. Healthy and affected carrier individuals may benefit from recommendations for early detection and risk reduction measures. Currently, treatment options are limited for patients with gBRCA-mutated BC. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors are a targeted therapeutic option that have shown activity in hereditary breast cancer.

KEYWORDS: *BRCA1*. *BRCA2*. *PARP inhibitors*. *Hereditary breast cancer*.

secuenciación directa o mediante amplificación múltiple de sondas ligando-dependientes [MLPA]) a familias que presentaban criterios de alto riesgo para cáncer hereditario. Desde entonces la búsqueda de nuevos genes cuyas alteraciones expliquen la susceptibilidad para CMH no ha cesado.

Recientemente la incorporación de la secuenciación masiva (NGS) ha multiplicado el conocimiento de nuevas variantes y de nuevos genes que parecen estar implicados en el CMH. Asimismo, los estrictos criterios clínicos de alto riesgo familiar que se usaban inicialmente

te han ido abriéndose, incluyendo criterios anatomopatológicos y moleculares, lo que ha hecho que se haya ampliado mucho la población subsidiaria para realizar un estudio genético. Sin embargo, para muchos genes de dichos paneles de secuenciación masiva la evidencia de una asociación con el cáncer a menudo es débil (2). Por lo tanto, ¿qué genes deben incluirse en un estudio de su susceptibilidad para CMH? Y ¿quién es hoy en día la población tributaria de realizarse dicho estudio? A continuación, intentaremos contestar a las dos preguntas.

¿QUÉ ESTUDIOS GENÉTICOS REALIZAR?

El CMH vinculado a variantes patogénicas en genes de cáncer de alta y moderada penetrancia constituye entorno al 5 % de la carga del cáncer de mama. Entre los genes de alta penetrancia ($RR > 5$) siguen destacando, con diferencia, los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que no pueden faltar en ningún panel, seguidos de *PALB2*. Sin embargo, solo un 25 % de los casos con el síndrome de CMH pueden atribuirse a genes de alta penetrancia. Actualmente, se han asociado al CMH más de 25 genes. Desde un punto de vista molecular, la mayoría de ellos participa en el mantenimiento del genoma junto a *BRCA1/2* (3). Una parte de los casos de CMH no relacionados con *BRCA1/2* se asocia a síndromes infrecuentes debidos a mutaciones en otros genes de alta penetrancia, en los que el CM solo es uno de los componentes: *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers), *CDH1* (cáncer gástrico hereditario) o *BLM* (síndrome de Bloom).

Respecto a genes de moderada penetrancia (RR 2-4), en los últimos años han ido describiéndose varios con diferente grado de evidencia, como variantes infrecuentes en *ATM* y *CHEK2*, entre otros (sin llegar ya a encontrar un “*BRCA3*”, y no parece que se encuentre), que han ido incorporándose a los diversos paneles. Otras alteraciones alélicas asociadas a CMH están identificándose mediante estudios pangenómicos de asociación (GWAS: *genome-wide association studies*) a través de grandes cohortes de pacientes y de individuos sanos. Comprende genes o loci de susceptibilidad cuyas variantes son frecuentes en la población, pero de manera individual confieren cada una de ellas un $RR < 1,5$.

Recientemente, un amplísimo estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* (4) ha tratado de dejar establecidas evidencias sólidas en cuanto a la relación causal entre determinados genes y el cáncer de mama. Han estudiado 34 genes de susceptibilidad para realizar la secuenciación en una muestra de 113 000 personas (60 466 mujeres con cáncer de mama y 53 461 controles). Variantes en 9 genes que producían proteína truncadas se asociaron con un riesgo de cáncer de mama con una p muy significativa. En 5 de ellas (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* y *PALB2*) la p fue inferior a 0,0001

y en otros 4 genes (*BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* y *TP53*) la p fue inferior a 0,05. Para estos genes, que alcanzaron significación estadística clara, la *odds ratio* oscilaba entre 10,57 de *BRCA1* y 1,8 de *RAD51D*. La *odds ratio* difería según el subtipo de cáncer de mama. Las variantes de truncamiento de proteínas en *ATM* y *CHEK2* se asociaron más fuertemente con la enfermedad con ER positivo que con la enfermedad con ER negativo, como ya estaba descrito (5), mientras que las variantes con truncamiento de proteínas en *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *RAD51C* y *RAD51D* se asociaron más fuertemente con la enfermedad ER-negativa que con la enfermedad ER-positiva.

De los 25 genes restantes, todos menos 3 (*AKT1*, *MSH2* y *STK11*) tenían un límite superior del intervalo de confianza del 95 % de *odds ratio* de menos de 2,0, lo que representa un umbral propuesto para alelos patogénicos de riesgo moderado, pero ninguna alcanzaba la probabilidad bayesiana inferior a 0,10, por lo que concluyen que estos genes no ofrecen información para la predicción del riesgo de cáncer de mama. Por tanto, según este trabajo, el mayor publicado hasta la fecha, los estudios genéticos en línea germinal a realizar en un paciente con sospecha de CMH deben ser un panel de NGS que incluya por lo menos esto 9 genes: *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* y *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D* y *TP53*. Otros genes, que hasta ahora estaban incluyéndose en los paneles, como *BRIP1*, *FANC* o *NF1*, han quedado cuestionados en cuanto a su relación directa con el CM.

Las mutaciones relacionadas con el aumento de riesgo de CM consisten principalmente en pequeñas deleciones, inserciones, mutaciones *missense* (cambio de un único nucleótido que varía por completo el sentido de lectura del codón) y variantes de *splicing* (cortado y empalme) que dan como resultado proteínas truncadas. Además, también pueden encontrarse grandes alteraciones de reordenamiento en < 10 %. Por lo tanto, las pruebas genéticas para estos genes deben incluir análisis de secuencias y análisis de deleciones/duplicaciones (6).

CRITERIOS DE INDICACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO

Los criterios de indicación de familias para el estudio de genes relacionados con CMH adoptados por las diferentes guías clínicas nacionales e internacionales suelen ser bastante similares y, por lo general, la mayoría de ellos comparten una probabilidad de detección de mutación superior al 10 %. Los criterios para determinar la necesidad de realizar las pruebas genéticas difieren ligeramente, pero todos se basan en factores de riesgo clínico como la edad, el estado de los receptores hormonales, la ascendencia con mutaciones fundadoras y los antecedentes personales y familiares de cáncer.

En cuanto a los criterios anatomopatológicos, se incluyen ya las mujeres con CM triple negativo en determinadas circunstancias.

La incorporación de dianas terapéuticas asociadas a la presencia o no de determinadas alteraciones genéticas ha aumentado la indicación de los estudios genéticos a su finalidad terapéutica, por lo que estos criterios serán más laxos en un futuro a corto plazo. Estos son los criterios de la guía clínica de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2019 (7):

A) *Independientemente de los antecedentes familiares:*

- Mujeres con cáncer de mama y de ovario sincrónico o metacrónico.
- Cáncer de mama ≤ 40 años.
- Cáncer de mama bilateral (el primero diagnosticado ≤ 50 años).
- Cáncer de mama triple negativo ≤ 60 años.
- Cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado (o cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario).
- Ascendencia con mutaciones fundadoras.
- Mutación somática BRCA detectada en cualquier tipo de tumor con una frecuencia alélica $> 30\%$ (si se conoce).
- Pacientes con cáncer de mama HER2 negativo metastásico elegibles para considerar la terapia con inhibidores de PARP.

B) *Antecedentes familiares si:*

- 2 o más familiares de primer grado con cualquier combinación de las siguientes características de alto riesgo:
 - Cáncer de mama bilateral + otro cáncer de mama < 60 años.
 - Cáncer de mama < 50 años y cáncer de próstata o páncreas < 60 años.
 - Cáncer de mama masculino.
 - Cáncer de mama y de ovario.
 - Dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años.
- 3 o más familiares directos con cáncer de mama (al menos, uno premenopáusico) o cáncer de ovario o cáncer de páncreas o cáncer de próstata alto Gleason (≥ 7).

Estos criterios, en constante revisión, están abriéndose cada vez más, de tal manera que en el futuro es probable que los estudios genéticos en línea germinal se amplíen a prácticamente todas las mujeres con CM. La guía americana de la NCCN v2.2002 amplía la indicación de estudio genético a mujeres con CM antes de los 45 años o entre los 45 y los 50 años si la familia ofrece poca información y en cualquier paciente triple negativa independientemente de la edad. Además, el criterio de una probabilidad pretest de ser portadora de una mutación patológica del 10 % o mayor, usado hasta ahora, lo rebajan al 5 % usando los modelos predictores como CanRisk o BRCAPro.

A pesar de estos criterios, su aplicación para seleccionar pacientes tiene una importante limitación. Investigaciones recientes concluyen que el enfoque tradicional usando estos criterios fundamentalmente clínicos puede pasar por alto hasta el 50 % de los portadores de mutaciones (8,9).

Están surgiendo nuevas indicaciones para los estudios de mutaciones en línea germinal, independientemente de los criterios clínicos. Cada vez es más común en la práctica oncológica realizar la secuenciación de tumores utilizando grandes paneles de cáncer. Las variantes patogénicas en los genes de susceptibilidad al cáncer identificados en el tumor a menudo no está claro si son de origen somático o constitucional. El Grupo de Trabajo de Medicina de Precisión de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicó un amplio estudio con datos de secuenciación pareada de 17 152 muestras de cáncer en las que se identificaron 1494 variantes de secuencia patógena en 65 genes de susceptibilidad al cáncer. A partir de estos análisis, dicho grupo de la ESMO ha establecido unas recomendaciones con respecto a los análisis centrados en la línea germinal a partir de los datos obtenidos solo de la secuenciación del tumor (10).

En general, tras la detección de una mutación somática en un gen de predisposición al cáncer es necesario determinar su frecuencia alélica. Una alta frecuencia alélica (20-30 % de las células, dependiendo de los genes estudiados) hablaría a favor de la presencia de la mutación de manera constitucional (no adquirida). En ese caso, y dependiendo de las repercusiones clínicas del hallazgo, se recomienda descartar una mutación germinal considerando las posibles implicaciones en el asesoramiento genético.

El uso de inhibidores de PARP para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-negativo mutado en BRCA1/2 de línea germinal también implica la necesidad de realizar el estudio en línea germinal al menos en esos dos genes (11).

RECOMENDACIONES DE SCREENING

Las estimaciones de penetrancia oscilan entre un 41 y un 90 % de riesgo de por vida de CM, con un mayor riesgo de cáncer de mama contralateral. Un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 9856 portadoras de BRCA1/2 no afectadas mostró que el riesgo de CM a los 80 años de edad era del 72 % para las portadoras de una mutación en BRCA1, del 69 % para las portadoras de mutación en BRCA2 y el de CM contralateral 20 años después del diagnóstico de CM del 40 y del 26 %, respectivamente, aunque este riesgo depende de la edad y es mayor en aquellos diagnosticados con cáncer de mama a una edad temprana (es decir, < 40 años) (12).

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA

El *screening* de cáncer de mama en individuos portadores de mutaciones en genes de riesgo moderado-alto de cáncer de mama incluye la utilización de mamografía y de RNM mamaria. La edad de comienzo varía en función del riesgo que se asocia al gen y otros factores, como la historia familiar.

Portadores de mutaciones en genes de alto riesgo

En el caso de portadoras de mutación en *BRCA1/2*, la RNM mamaria en estudios prospectivos ha demostrado una elevada sensibilidad (77-94 %) en comparación con la mamografía (33-59 %), con una tasa de falsos positivos más elevada. En cuanto a la sensibilidad de la ecografía, en esta población de alto riesgo es similar a la de la mamografía (13).

En un estudio de 1219 portadores de mutación en *BRCA1* y 732 en *BRCA2*, la adición de la mamografía a la RNM demostró una mejoría mayor de la sensibilidad en portadoras de *BRCA2* (12,6 %) respecto a *BRCA1* (3,9 %) (14).

La mayoría de estudios evalúan el *screening* con una periodicidad anual, pero se desconoce si otros intervalos podrían ser más óptimos. En cuanto a la edad de comienzo del *screening*, hay estudios que reportan una posible asociación entre la exposición a la radiación de la mamografía y el aumento del riesgo de cáncer de mama en portadoras de *BRCA1/2* (15).

Aunque la edad de inicio del cribado puede individualizarse si la historia familiar incluye un diagnóstico de CM anterior a los 30 años, las guías actuales recomiendan realizar *screening* con RNM mamaria anual entre los 25 y los 29 años. Entre los 30 y los 75 años debe realizarse una mamografía y una RNM mamaria anual. Después de los 75 años de edad, el manejo debe considerarse de forma individual. Las recomendaciones de detección precoz de cáncer de mama para otros genes, como *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *CDH1* y *STK11*, que también asocian un alto riesgo, son similares a las de *BRCA1/2* y comprenden el uso de mamografía y de RNM mamaria comenzando a una edad temprana. En los varones portadores de mutación en *BRCA1/2* se recomienda un autoexamen mamario a partir de los 35 años y puede considerarse la realización de una mamografía anual en caso de ginecomastia (7,11).

PORTADORES DE MUTACIONES EN GENES DE MODERADO RIESGO

Con respecto a genes de riesgo moderado de cáncer de mama, como *ATM* y *CHEK2*, la recomendación general es considerar la realización de mamografía o de RNM

mamaria a partir de los 40 años. Estas recomendaciones se basan en el riesgo absoluto, de manera que la detección con mamografía en estas portadoras debería comenzar cuando el riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama a los 5 años supere el 1 %, acorde con las recomendaciones para la población de riesgo promedio. Asimismo, el cribado mediante RM de mama en estas portadoras debe iniciarse cuando el riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama a los 5 años supere el 2,2 % (16).

Aparte de esta recomendación general, hoy en día es posible realizar un plan individualizado para cada mujer portadora teniendo en cuenta no solo factores genéticos. BOADICEA es un modelo integral que se desarrolló por primera vez en 2002. Desde entonces se ha actualizado y ha incorporado diversos factores que permiten calcular el riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario. Para ello, utiliza información sobre antecedentes familiares, estilo de vida y factores de riesgo hormonales, presencia de variantes patogénicas en genes de susceptibilidad al cáncer de mama o de ovario de riesgo moderado y alto, variantes comunes de susceptibilidad al cáncer de mama o de ovario (*polygenic risk scores*) y densidad mamográfica (17).

También puede utilizarse para calcular la probabilidad de ser portador de mutaciones en los genes de riesgo moderado-alto: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *BARD1*, *RAD51C* y *RAD51D*.

La herramienta CanRisk (<https://canrisk.org>) es la interfaz web que permite acceder de manera gratuita a la última versión del modelo de riesgo BOADICEA. El modelo ha sido extensamente validado tanto para la predicción de probabilidades de portador como para la predicción del riesgo subsiguiente de cáncer (18,19).

DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE OVARIO

El segundo cáncer de mayor incidencia entre portadoras de *BRCA1/2* es el de ovario. Los estudios que evalúan si los procedimientos de detección del cáncer de ovario son lo suficientemente sensibles o específicos han arrojado resultados mixtos y se desconoce el impacto en la supervivencia. Para aquellas que no han elegido SOB, que es la opción de manejo de riesgo recomendada, la ecografía transvaginal y la determinación en suero del marcador tumoral CA-125 pueden realizarse a partir de los 30 a 35 años de edad (7,11).

DETECCIÓN PRECOZ DE OTROS CÁNCERES DIFERENTES AL DE MAMA Y AL DE OVARIO

Los estudios sobre la asociación de mutaciones *BRCA1/2* con cáncer colorrectal han arrojado resultados controvertidos. Un metaanálisis reciente concluyó que el riesgo de cáncer colorrectal aumenta en *BRCA1* (OR 1,49), pero no en *BRCA2* (20).

Debido a que los portadores de la mutación *BRCA1/2* tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata antes de los 65 años de edad y los portadores de *BRCA2* se diagnostican antes y se asocian con un peor pronóstico, es razonable considerar la detección del cáncer de próstata a la edad de 40 años anualmente. Las mutaciones en *BRCA2*, *PALB2* y *ATM* se han asociado con un mayor riesgo familiar de cáncer de páncreas, pero los riesgos absolutos asociados no son sólidos. Los portadores de mutaciones *ATM*, *BRCA2* y *PALB2* con un familiar de primer o de segundo grado con cáncer de páncreas son candidatos para ensayos clínicos de estrategias de detección. Quedan por determinar cuestiones como la edad a la que debe iniciarse el cribado, cuál es la mejor técnica de imagen, el intervalo o la duración óptima del seguimiento. El cribado de cáncer de páncreas en individuos de alto riesgo se asocia con una mayor detección y mayores tasas de reseccabilidad y una mayor supervivencia, pero se necesitan más estudios multicéntricos y prospectivos para evaluar los beneficios del cribado (21).

MEDIDAS QUIRÚRGICAS DE REDUCCIÓN DE RIESGO Y QUIMIOPREVENCIÓN

Mastectomía bilateral profiláctica (MBP)

En portadoras de mutación *BRCA 1/2*, la MBP ha demostrado una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama superior al 90 % (22). En pacientes con cáncer de mama y mutación *BRCA 1/2*, la MBP se ha asociado con una disminución significativa de la incidencia de cáncer de mama contralateral. No ha podido demostrarse un beneficio en supervivencia en comparación con medidas de detección precoz (23), aunque el estudio prospectivo holandés (HEBON database) sugiere un beneficio en supervivencia global y específica para cáncer de mama en portadoras sanas de *BRCA1*, mientras que en portadoras de *BRCA2* la MBP es equiparable al seguimiento (24).

Varios factores deben tenerse en cuenta en la toma de decisiones, como el riesgo residual de desarrollar cáncer de mama según la edad de la paciente, la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en la próxima década, la expectativa de vida, el fenotipo asociado o la historia familiar. Los beneficios, las limitaciones, los riesgos derivados de la cirugía, las opciones de reconstrucción y el impacto psicológico deben considerarse individualmente. Una revisión de Cochrane publicada en el año 2018, que incluía 20 estudios que evaluaban los efectos psicosociales, mostró una reducción significativa en la incidencia de la preocupación sobre el cáncer de mama con altos niveles de satisfacción, pero con un impacto negativo en la percepción de la imagen personal y la sexualidad (25).

La mastectomía conservadora de piel del complejo areola pezón implica una extirpación del 90-95 % del teji-

do glandular en comparación con la mastectomía conservadora de piel (95-98 %). No existen estudios comparativos entre ambas técnicas. Sin embargo, se ha establecido como una técnica segura y efectiva en la reducción del riesgo en portadoras de mutación en *BRCA1/2*, aunque es preciso un mayor seguimiento a largo plazo en las series reportadas (26). La posibilidad de neoplasia oculta en el momento de la cirugía es inferior al 5 %, por lo que el análisis de forma rutinaria del estudio del ganglio centinela no está indicado. Es recomendable la realización de un estudio de imagen que incluya resonancia mamaria antes de la cirugía y posteriormente, un estudio anatómico-patológico minucioso de la pieza quirúrgica.

No hay evidencia en el beneficio de la realización de MBP en portadoras de mutación en los genes *PTEN*, *CDH1*, *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *NF1*, *STK11* y *BARD 1* (27), aunque debe considerarse de forma individualizada con base en la historia familiar.

SALPINGOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA (SOBP)

La SOBP ha demostrado una reducción en el riesgo de cáncer de ovario, trompa y primario peritoneal en torno al 80 % en pacientes portadoras de mutación en *BRCA 1/2* (28), con un impacto en la reducción en la mortalidad global del 77 %. Se ha observado una reducción en la mortalidad para todas las edades en portadoras de mutación en *BRCA1*, mientras que para *BRCA2* la SOBP únicamente se ha asociado con una reducción en la mortalidad entre los 41 y los 60 años (29).

El cáncer de ovario es más prevalente en portadoras de mutación en *BRCA1*. Se han reportado las mayores tasas de incidencia entre los 50 y los 59 años, con un riesgo anual del 1,7 %, frente a portadoras de mutación en *BRCA2*, en las que la mayor tasa de incidencia se ha observado entre los 60 y los 69 años, con un riesgo anual del 0,6 %. Por este motivo se recomienda la realización de la SOBP a una edad más precoz para *BRCA1* entre los 35 y los 40 años. Puede posponerse a los 40-45 años en las portadoras de *BRCA2* una vez que los deseos reproductivos han sido cumplidos y siempre teniendo en cuenta la historia familiar y la edad más precoz de presentación en los familiares afectados (7,11).

Tras la SOBP persiste un riesgo residual del 1 al 4,3 % de riesgo de desarrollo de carcinomatosis peritoneal primaria, según distintos estudios (30), sobre todo en portadoras de *BRCA 1* (31) y cuando la edad de realización de la SOBP es avanzada, con hallazgo de mayor porcentaje de carcinoma seroso intraepitelial tubárico (STIC) en la pieza quirúrgica. La prevalencia de detección de cáncer de ovario, de cáncer tubárico oculto o de carcinomatosis peritoneal durante la SOBP oscila entre el 1,5 y el 3,8 % en edad inferior a 40 años o entre los 40 y los 49 años, respectivamente, por lo que está indicada la realización de lavados peritoneales durante la cirugía

y posteriormente y un estudio anatomopatológico protocolizado de la pieza quirúrgica que incluya secciones finas de los ovarios y trompas de Falopio.

En cuanto al papel reductor del riesgo de la SOBP en el cáncer de mama, hasta el momento los datos son controvertidos. Los primeros estudios observacionales realizados mostraban una reducción del riesgo en torno al 50 % (32). Sin embargo, estudios posteriores sugieren que este efecto pueda estar sobreestimado por potenciales sesgos de inclusión de pacientes con antecedente de cáncer de mama en el grupo comparador o por el sesgo de inmortalidad (33,34). Respecto al análisis estratificado por tipo de mutación en *BRCA*, un estudio reciente publicado en el año 2020 mostró una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama en portadoras premenopáusicas de *BRCA1*, pero no de *BRCA2* (35). Otra gran serie de casos publicada en 2021 con 876 familias con mutación conocida en *BRCA 1/2* pone de manifiesto que la SOBP reduce el riesgo de forma significativa en los 5 años siguientes a la cirugía tanto en *BRCA1* como *BRCA2* (HR: 0,28; IC 95 %, 0,10-0,63, HR: 0,19; IC 95 %, 0,06-0,71, respectivamente). Sin embargo, transcurridos 5 años, la disminución del riesgo continúa siendo significativa en portadoras de *BRCA 1*, pero no es así en las portadoras de *BRCA 2* (36). En muchos de los estudios previos la SOBP no se había considerado una variable tiempo dependiente, lo que puede influir en la solidez de las conclusiones extraídas con anterioridad.

En mujeres portadoras de *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D* se ha descrito un riesgo acumulado de desarrollo de cáncer de ovario del 5,8 %, del 11 % y del 13 %, respectivamente, por lo que se recomienda la realización de la SOBP entre los 45 y los 50 años, aunque siempre debe individualizarse en función de la historia familiar y de la edad más precoz de presentación de cáncer de ovario en la familia (37). En el síndrome de Lynch existe un riesgo del 60 % de cáncer de endometrio y del 24 % de desarrollo de cáncer de ovario, por lo que la histerectomía y la SOBP son opciones a considerar una vez cumplidos los deseos reproductivos.

QUIMIOPREVENCIÓN

Existen datos limitados sobre el uso de moduladores selectivos del receptor de estrógenos (tamoxifeno y raloxifeno) como prevención primaria en CM en pacientes portadoras de mutación en *BRCA 1/2* no sometidas a MBP. El estudio NASABP-P1 reveló una reducción del riesgo del 62 % en portadoras sanas de *BRCA2* que recibieron tamoxifeno frente a placebo (38). Sin embargo, este efecto no se observó en portadoras de *BRCA1*. Las conclusiones de este estudio deben tomarse con cautela debido a la pequeña muestra, con tan solo 19 participantes (7 %) con desarrollo de CM. En prevención secundaria, el uso de tamoxifeno adyuvante se ha asociado

a una reducción del riesgo de desarrollo de cáncer de mama contralateral del 45-60 % en pacientes portadoras de *BRCA 1/2* (39).

El papel preventivo de los inhibidores de aromataasa (exemestano y anastrozol) en pacientes portadoras de mutación en *BRCA 1/2* se ha evaluado en el estudio francés prospectivo de fase III LIBER (40), en el que se incluyeron un total de 170 mujeres con mutación en *BRCA 1/2* que fueron aleatorizadas a recibir letrozol frente a placebo. En torno al 45 % de las pacientes en ambos grupos habían tenido CM previo. Con una media de seguimiento de 5 años no se observó una reducción significativa del riesgo en ninguno de los grupos.

El uso de anticonceptivos orales ha demostrado que disminuye el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutación en *BRCA 1/2* en torno a un 50 %, con un máximo beneficio tras 5 años de uso en *BRCA2* y después de 3 años en *BRCA1* (41). Su uso no está contraindicado, pero puede incrementar el riesgo de CM.

El efecto de los anticonceptivos orales en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en portadoras de mutación *BRCA 1/2* es controvertido. Varios estudios de casos y de controles arrojan resultados contradictorios. Dos metaanálisis (42,43) sugieren que el uso de anticonceptivos orales no está asociado de forma significativa con un aumento del riesgo de cáncer de mama, pero el diseño variado de estos estudios puede limitar las conclusiones. Son necesarios estudios prospectivos más potentes.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON MUTACIONES *BRCA*

La realización precoz de asesoramiento y de pruebas genéticas, posiblemente en el momento del diagnóstico de CM, puede ser beneficiosa con respecto a la toma de decisiones informadas sobre intervenciones quirúrgicas primarias y otras intervenciones médicas.

CIRUGÍA

La detección de mutaciones en los genes *BRCA1/2* en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama precoz puede influir en la decisión del tipo de tratamiento locoregional, ya que estas pacientes tienen un riesgo más elevado de cáncer de mama contralateral que la población general, por lo que puede optarse por la realización de una mastectomía bilateral en el momento de la cirugía del cáncer de mama (44).

QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO

La incorporación de las sales de platino a la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama triple negati-

vo aumenta significativamente la respuesta patológica completa (pCR) (45), pero en este contexto la presencia de mutación en BRCA no es predictiva de respuesta a estos fármacos. En el entorno metastásico, el carboplatino ha mostrado un beneficio clínico significativo en comparación con el docetaxel entre los portadores de la mutación BRCA (46). En particular, el ensayo TNT mostró una tasa de respuesta objetiva del 68 % con carboplatino frente al 33 % con docetaxel entre 43 pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico y una mutación BRCA conocida.

INHIBIDORES PARP

Los inhibidores de poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) son una clase de terapia dirigida capaces de inducir letalidad sintética en células tumorales *BRCA1/2* mutadas y se ha demostrado que mejoran la supervivencia libre de progresión (PFS) en ensayos clínicos de fase III en varios tipos de cáncer relacionados con BRCA, como el de ovario, el de mama, el de páncreas y el de próstata. Estos fármacos ejercen efectos citotóxicos por dos mecanismos: 1) inhibición de la actividad catalítica de PARP y 2) atrapamiento de PARP, mediante el cual la proteína PARP unida a un inhibidor de PARP no se disocia fácilmente del ADN, lo que evita la reparación, la replicación y la transcripción del ADN.

CÁNCER DE MAMA AVANZADO O METASTÁSICO

En cáncer de mama avanzado o metastásico, olaparib y talazoparib están indicados como monoterapia para el tratamiento de portadoras con mutación BRCA que tienen cáncer de mama HER2 negativo después de la progresión a terapia endocrina o quimioterapia. La eficacia de estos agentes se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III, OlympiAD y EMBRACA. Ambos de diseño muy similar, compararon la eficacia de olaparib y de talazoparib con el tratamiento de quimioterapia seleccionado por el médico. Los pacientes debían ser candidatos para quimioterapia con un solo agente y presentar mutación germinal *BRCA1* o *BRCA2*. No debían haberse sometido a más de tres líneas previas de quimioterapia en estadio avanzado o metastásico y tenían que haber recibido antraciclina o taxano en el entorno (neo)adyuvante, avanzado o metastásico. Se permitía el uso de platino si no había habido progresión durante este ni en los 6 meses posteriores a la última dosis. En el ensayo clínico OlympiAD se demostró una mejora estadísticamente significativa en la mediana de SLP para olaparib en comparación con quimioterapia (7,0 meses frente a 4,2 meses y un HR: 0,58; IC 95 %, 0,43-0,80, $p = 0,0009$). El análisis de SG se realizó con el 64 % del número total de acontecimientos previstos,

con una mediana de seguimiento de 25,3 y 26,3 meses, respectivamente, sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (mediana de 19,3 meses frente a 17,1 meses, HR 0,90; IC 95 % 0,66-1,23, $p = 0,5131$) (47). En el ensayo clínico EMBRACA, talazoparib mostró un beneficio significativo en SLP (HR 0,542; IC 95 %, 0,413-0,711, con medianas de 8,6 frente a 5,6 meses). El análisis final no demostró diferencias estadísticamente significativas en SG. Se alcanzó un 75 % de eventos (HR 0,85; IC 95 %: 0,67-1,07). Los EA más frecuentes para ambos fármacos fueron de tipo digestivo (náuseas y vómitos) y hematológico (anemia, neutropenia y leucopenia) (48).

Olaparib y talazoparib fueron, en ambos subgrupos (TN y RH+/HER2-), superiores a la quimioterapia en monoterapia tanto en pacientes con mutación de *BRCA1* como en los que presentan mutación *BRCA2*. Así, los estudios realizados permiten identificar un beneficio en SLP sin efecto deletéreo en la calidad de vida y con beneficio en tasas de respuestas que podría correlacionarse con un beneficio en el control sintomático, pero sin diferencias significativas en SG. Niraparib, rucaparib y veliparib también están en desarrollo clínico como monoterapias para el CM localmente avanzado/metastásico con mutación BRCA. El ensayo de fase III BRAVO de niraparib se cerró prematuramente debido a una alta tasa de abandono en el brazo de control.

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES PARP EN CÁNCER DE MAMA SIN MUTACIÓN *gBRCA*

Los inhibidores de PARP están investigándose para el tratamiento de CM en pacientes con mutaciones en genes de la recombinación homóloga (RH) sin mutaciones documentadas de *gBRCA*. Los estudios clínicos que tienen resultados positivos para los inhibidores de PARP en entornos distintos al BC mutado en *gBRCA* incluyen estudios de fase II de un solo brazo de monoterapia con rucaparib, olaparib y talazoparib. En el estudio Olaparib Expanded, en 54 pacientes con BC metastásico y mutaciones de la línea germinal en varios genes DDR no BRCA (cohorte 1) o mutaciones somáticas en genes DDR que incluyen BRCA (cohorte 2), la ORR fue del 33 % y del 31 %, respectivamente. Se notificó actividad antitumoral en pacientes con mutaciones somáticas en *BRCA* o *gPALB2*, pero no en aquellos con mutaciones en ATM o *CHEK2* (49).

La resistencia a la terapia con inhibidores de PARP puede deberse a múltiples mecanismos. Por ejemplo, la RH podría reactivarse mediante mutaciones secundarias que restauran los marcos abiertos de lectura de genes HRR como *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* y *RAD51C/D* mediante mutaciones que conducen a la mitigación del estrés de replicación o mediante mutaciones en genes

para PARP1. Los tumores en estadio precoz deberían albergar menos mecanismos de resistencia adquiridos que afecten negativamente a la duración de la respuesta en comparación con la enfermedad avanzada (50). Por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad en una etapa más temprana y el uso de terapias de combinación de inhibidores de PARP pueden mejorar sus efectos anti-tumorales.

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES PARP DEL CÁNCER DE MAMA PRECOZ

El tratamiento de CM precoz con inhibidores de PARP ha sido objeto de varios estudios clínicos. En el estudio de fase III Olympia, olaparib adyuvante, después de completar el tratamiento local y la quimioterapia adyuvante o neoadyuvante, se asoció con una supervivencia sin enfermedad invasiva o a distancia significativamente más larga que placebo. Un total de 1836 pacientes fueron aleatorizados. En un análisis intermedio predeterminado con una mediana de seguimiento de 2,5 años, la supervivencia libre de enfermedad invasiva a 3 años fue del 85,9 % en el grupo de olaparib y del 77,1 % en el grupo de placebo (HR 0,58; IC 99,5 %, 0,41-0,82; $p < 0,001$). La supervivencia libre de enfermedad a distancia a los 3 años fue del 87,5 % en el grupo de olaparib y del 80,4 % en el grupo de placebo (HR 0,57; IC 99,5 %, 0,39-0,83; $p < 0,001$). Olaparib se asoció con menos muertes que placebo (59 y 86, respectivamente) (HR 0,68; IC 99 %, 0,44-1,05; $p = 0,02$), aunque la diferencia no fue significativa (51).

COMBINACIONES DE INHIBIDORES PARP CON OTRAS TERAPIAS

En dos estudios de fase II, TOPACIO y MEDIOLA, se informaron de hallazgos prometedores de eficacia y de seguridad para niraparib combinado con pembrolizumab y para olaparib + durvalumab. En TOPACIO ($n = 47$ para eficacia, $n = 55$ para seguridad), la combinación de niraparib y pembrolizumab mostró actividad antitumoral, independientemente del estado de mutación *BRCA*, en pacientes con TNBC somático o mutado *gBRCA* y *BRCA* de tipo salvaje avanzado/metastásico (129). La ORR fue del 21 % en la población general ($n = 10/47$) y del 47 % en pacientes con mutaciones tumorales *BRCA* ($n = 7/15$). La tasa de control de la enfermedad (DCR) fue del 49 % (del 80 % en pacientes con mutaciones *BRCA* tumorales). Para los cinco pacientes que albergaban mutaciones de la vía HRR no *BRCA*, la ORR fue del 20 % ($n = 1/5$) y la DCR fue del 80 % ($n = 4/5$) (52). En MEDIOLA ($n = 30$ para eficacia y $n = 34$ para seguridad), la combinación de olaparib y durvalumab se asoció con DCR

del 80 % y del 50 % a las 12 y 28 semanas, respectivamente, y una tolerabilidad favorable en pacientes con BC metastásico mutado en *gBRCA* (53).

Los inhibidores de PARP también están evaluándose en terapias combinadas con otros agentes para tratar el CM localmente avanzado o metastásico. En el ensayo de fase III BROCADE3 ($n = 509$), la adición de veliparib al carboplatino y al paclitaxel resultó en una mejora significativa en la mediana de la SLP en comparación con el placebo (14,5 frente a 12,6 meses; HR 0,71, IC 95 %, 0,57-0,88); $p = 0,002$) en pacientes con CM mutado en *gBRCA*. El beneficio de SLP fue duradero y no se observaron toxicidades adicionales, aunque hubo un alto grado de toxicidad en ambos brazos de tratamiento (54). Los resultados de este estudio sugieren además que los inhibidores PARP podrían tener un papel como mantenimiento tras la quimioterapia. De cara al futuro, los ensayos en curso investigan los inhibidores de PARP en combinaciones novedosas, que incluyen olaparib más inhibidores de moléculas reparadoras del ADN (ATR o Wee1) para CM triple negativo metastásico (ensayo VIOLETTE), olaparib más trastuzumab para CM HER2 positivo (ensayo OPHELIA) y talazoparib más un inhibidor de bromodominio (ZEN003694) o un inhibidor dual de mTOR/PI3K (gedatolisib) para CM triple negativo metastásico o recurrente/no resecable.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Raquel Andrés Conejero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
C/ de San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza
e-mail: andresraquelc@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Narod S, Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;4:665-76.
2. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243-57.
3. Nielsen FC, van Overeem HT, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer* 2016;16:599-612.
4. Dorling L, Carvalho S, Allen J. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021;384(5):428-39.
5. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, et al. Age and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2*1100delC carriers. *J Clin Oncol* 2016;34:2750-60.
6. Judkins T, Rosenthal E, Arnell C, et al. Clinical significance of large rearrangements in BRCA1 and BRCA2. *Cancer* 2012;118(21):5210-6.
7. González-Santiago S, Ramón y Cajal T, Aguirre E, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22:193-200.

8. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? *J Clin Oncol* 2019;37:453-60.
9. Leary E, Iacoboni D, Holle J, et al. Expanded gene panel use for women with breast cancer: identification and intervention beyond breast cancer risk. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3060-6.
10. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2019;30(8):1221-31.
11. NCCN Guidelines Version 2.2022 Genetic/Familial High-Risk Assessment: breast, ovarian, and pancreatic.
12. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-16.
13. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-76.
14. Phi XA, Saadatmand S, De Bock GH, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 2016;114:631-7.
15. Narod SA, Lubinski J, Ghadirian P, et al. Screening mammography and risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet Oncol* 2006;7:402-6.
16. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:581-8.
17. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 2019;21:1708-18.
18. Choudhury PP, Brook MN, Wilcox AN, et al. Comparative validation of the BOADICEA and Tyrer-Cuzick breast cancer risk models incorporating classical risk factors and polygenic risk in a population based prospective cohort. *medRxiv* 2020;2020.04.27.20081265.
19. Lakeman IMM, Rodríguez-Girondo M, Lee A, et al. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *GenetMed* 2020;22:1803-11.
20. Oh M, McBride A, Yun S, et al. BRCA1 and BRCA2 gene mutations and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(11):1178-89.
21. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival. *J Clin Oncol* 2022;Jun 15:2200298.
22. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, et al. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg* 2016;212(4):660-9.
23. Li X, You R, Wang X, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res* 2016;22:3971-81.
24. Heemskerk-Gerritsen B, Jager A, Koppert LB, et al. Survival after bilateral risk reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2019;177:723-33.
25. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, et al. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4(4):CD002748.
26. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg* 2018;153(2):123-9.
27. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:581-8.
28. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80-7.
29. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014;32:1547-53.
30. Xiao YL, Wang K, Liu Q, et al. Risk reduction and survival benefit of risk-reducing salpingo-oophorectomy in hereditary breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Clin Breast Cancer* 2019;19(1):e48-e65.
31. Harmsen MG, Piek JMJ, Bulten J, et al. Peritoneal carcinomatosis after risk-reducing surgery in BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2018;124:952-9.
32. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol* 2005;23:7491-6.
33. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
34. Terry MB, Daly MB, Phillips KA, et al. Risk-reducing oophorectomy and breast cancer risk across the spectrum of familial risk. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:331-4.
35. Stjepanovic N, Villacampa G, Nead KT, et al. Association of premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers: maximising bias-reduction. *Eur J Cancer* 2020;132:53-60.
36. Choi YH, Terry MB, Daly MB, et al. Association of risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in women with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *JAMA Oncol* 2021;7:585-92.
37. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 20;37(27):2501-250918. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 3. 2019.
38. King M, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in brca1 and brca2: national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP-P1) breast cancer prevention trial. *JAMA* 2001;286(18):2251-6.
39. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013;31:3091-9.
40. Pujol P, Roca L, Lortholary A, et al. Five year letrozole versus placebo in BRCA1/2 germline mutations carriers: Final results of LIBER, a double-blind randomized phase III breast cancer prevention trial. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1534-1534.
41. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(3):579-86.
42. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:2275-84.
43. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:4188-98.
44. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. *Int J Cancer* 2015;136(3):668-77.
45. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018;29:1497-508.
46. Tutt A, Tovey H, Chon U, et al. A randomised phase III trial of carboplatin compared with docetaxel in BRCA1/2 mutated and pre-specified triple negative breast cancer "BRCA-ness" subgroups: the TNT Trial. *Nat Med* 2018;24(5):628-37.
47. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377:523-33.

48. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2018;379:753-63.
49. Tung NM, Robson ME, Ventz S, et al. TBCRC 048: phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol* 2020;38(36):4274-82.
50. Mateo J, Lord CJ, Serra V, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 2019;30:1437-47.
51. Tutt NJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-405.
52. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol* 2019;5:1132-40.
53. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et al. Phase II study of olaparib (O) and durvalumab (D) (MEDIOLA): updated results in patients (pts) with germline BRCA-mutated (gBRCAm) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v477.
54. Dieras VC, Han HS, Kaufman B, Wildiers H et al. Phase III study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5):v8557-8.

Epidemiología del cáncer de mama

ANA SANTABALLA BERTRÁN^{1,2}, NURIA GÓMEZ SEPÚLVEDA¹

¹Hospital Universitari i Politènic La Fe. ²Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) constituye un importante problema sanitario, social y económico. El CM es el tumor maligno más frecuente en los países desarrollados. Aunque la mortalidad por CM ha disminuido en los últimos años gracias al desarrollo de programas de cribado y a la mejora de los tratamientos, el CM sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres de estos países. Existen diversos factores de riesgo claramente relacionados con el riesgo de CM. Factores como la edad, la predisposición genética, los antecedentes familiares, la patología benigna de la mama o la densidad mamográfica no son modificables, pero existen otros como la obesidad en mujeres posmenopáusicas o el uso de terapia hormonal sustitutiva combinada sobre los que es factible actuar para disminuir el riesgo. El ejercicio físico, sobre todo en mujeres posmenopáusicas y la lactancia materna son factores claramente relacionados con la reducción de riesgo de CM. Mejorar el conocimiento de los factores de riesgo modificables y los factores que reducen el riesgo de CM es importante para diseñar estrategias que disminuyan la incidencia de este tumor.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Factores de riesgo.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial y en España. Se estima que en nuestro país se diagnosticarán 34 750 casos de CM en el año 2022 (1). La incidencia del CM en España sigue aumentando ligeramente y, aunque la mortalidad

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is an important health, social and economic problem. BC is the most common malignant tumor in women in high-income countries. Although BC mortality has decreased in recent years thanks to the development of screening programs and improved treatments, BC remains the leading cause of cancer death in high-income countries. There are several risk factors clearly related to the risk of BC. Factors such as age, genetic predisposition, family history, benign breast pathology or mammographic density are not modifiable. However, other factors such as obesity in postmenopausal women or the use of combined hormone replacement therapy could be modifiable, in addition to promoting habits related to the reduction of BC risk. Physical exercise, especially in postmenopausal women, and breastfeeding are factors clearly related to the reduction of BC risk. Improving knowledge of modifiable risk factors and factors that reduce the risk of BC is important to design strategies that decrease the incidence of this tumor.

KEYWORDS: Breast cancer. Risk factors.

ha descendido gracias a la introducción de los programas de cribado y a los avances en el tratamiento adyuvante, en el año 2020 fallecieron por CM 5572 mujeres en nuestro país (1). Los factores de riesgo de CM conocidos son múltiples y aunque algunos de ellos, como la edad, los factores genéticos y la densidad mamaria, no son modificables, la gran mayoría de ellos sí lo son (la obesidad, el consumo de alcohol o la terapia hormonal

sustitutiva). Además, determinados hábitos de vida se relacionan con la disminución del riesgo de CM (ejercicio, dieta mediterránea, favorecer la lactancia materna) (2). En este capítulo, abordaremos la evidencia científica sobre los factores de riesgo del CM en función de la posibilidad de actuar o no sobre ellos para modificarlos, así como de la fuerza de la asociación entre el factor y el riesgo de CM (Tabla I).

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

EDAD

La edad constituye un factor de riesgo fundamental en el CM, al igual que ocurre en la mayor parte de las neoplasias de origen epitelial. No obstante, el patrón de incidencia difiere según el subtipo tumoral. El riesgo de padecer un CM con receptores hormonales positivos

TABLA I.
FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES PRE- Y POSMENOPÁUSICAS EN FUNCIÓN DEL GRADO DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y LA FUERZA DE LA ASOCIACIÓN (65)

	Convincente		Probable		Limitada/no concluyente	
	Pre-	Pos-	Pre-	Pos-	Pre-	Pos-
<i>Factores no modificables</i>						
Edad						
Pariente de primer grado con CM						
Mutación en genes <i>BRCA</i> 1 o 2						
Mutaciones en genes de baja penetrancia						
Antecedentes personales de CM						
Lesión proliferativa con atipia						
Lesión proliferativa sin atipia						
Elevada densidad mamográfica						
Menarquia precoz (< 12 años)						
Menopausia tardía (> 54 años)						
<i>Factores modificables</i>						
Multiparidad (> 2 hijos)						
Retraso edad del primer hijo (> 30 años)						
Lactancia materna						
Uso reciente de ACO						
Uso de terapia hormonal sustitutiva combinada						
Obesidad						
Consumo de alcohol (> 1 bebida/día)						
Patrón de dieta mediterránea						
Patrón de dieta occidental						
Actividad física						
Tabaquismo						
Radiación ionizante en la infancia o adolescencia						
Trabajo en turnos nocturnos						

Incremento del riesgo de leve a moderado 
 Incremento del riesgo de moderado a fuerte 
 Descenso del riesgo de leve a moderado 
 Descenso del riesgo de moderado a fuerte 

Modificado de: López V, Fernández N, Ruiz Moreno E, et al. Epidemiología del cáncer de mama. En: Martín M. Manual Práctico de Oncología. Cáncer de Mama. 1.ª edición. Amazing Books;2021:15-39.

aumenta progresivamente con la edad (riesgo relativo de 6 en mujeres con edades comprendidas entre los 50 y los 59 años en comparación con aquellas menores de 50 años. El riesgo relativo es de 10 cuando se superan los 70 años). Por el contrario, en los tumores con receptores hormonales negativos la incidencia se estabiliza e incluso desciende tras la menopausia (3,4). Probablemente esto se deba a que la edad no solo refleja la acumulación de diferentes exposiciones en el tiempo, sino también el propio envejecimiento del tejido mamario, dependiente de los estímulos hormonales a lo largo de la vida (5), de ahí que los tumores con receptores hormonales positivos también suelen diagnosticarse a una edad más tardía que los otros subtipos de CM (6).

ANTECEDENTES FAMILIARES

Las mujeres con antecedentes familiares de CM tienen mayor probabilidad de padecer esta enfermedad. Si el pariente afectado es de primer grado (madre, hermana o hija), el riesgo es aproximadamente 1,5 veces mayor que el de la población general y aumenta progresivamente según el número de familiares que hayan presentado CM hasta llegar a multiplicarse por 4 en mujeres con tres o más familiares de primer grado afectados. En caso de que el antecedente familiar sea de segundo grado, el riesgo relativo varía entre 1,2-1,5 (7,8). Debe tenerse en cuenta que este riesgo puede incrementarse aún más cuando el diagnóstico del pariente relacionado tuvo lugar a una edad más temprana o la neoplasia mamaria fue bilateral (9,10).

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son las mejor estudiadas, ya que son responsables de entre el 5 % y el 10 % de todos los cánceres de mama y del 15 % al 20 % de los cánceres de mama hereditarios (11). El riesgo acumulado a los 80 años de presentar una neoplasia mamaria es de aproximadamente el 72 % para las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 y del 69 % en el caso de BRCA2 (12). Mutaciones en otros genes de alta penetrancia, como TP53 (asociado al síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) y CDH1 (síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario), también se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar CM. Además, existen otros síndromes asociados a mutaciones en PALB2, CHEK2 y ATM que, aunque de menor riesgo, también implican una probabilidad aumentada de presentar este tumor (13). No obstante, es importante destacar que las mutaciones descritas solo explican una tercera parte del exceso de riesgo en mujeres con historia familiar previa (14). Este aspecto se continúa investigando y, a día de hoy, han logrado identificarse más de 300 polimorfis-

mos de bajo riesgo, lo que explicaría parcialmente las diferencias en cuanto a susceptibilidad individual frente al CM (15).

ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER DE MAMA

Las mujeres con un diagnóstico de CM tienen mayor riesgo de desarrollar un nuevo CM primario, aunque este es bajo (0,4 % por año) (16). El riesgo es menor en las mujeres con expresión de receptor de estrógenos, aunque esto podría reflejar el efecto de los tratamientos adyuvantes o mastectomías profilácticas.

PATOLOGÍA BENIGNA DE LA MAMA

La mayor parte de la patología benigna mamaria corresponde a lesiones no proliferativas que no se asocian a un incremento del riesgo de padecer CM. Sin embargo, las pacientes con hiperplasia epitelial usual o hiperplasia atípica tanto ductal como lobulillar (presente en el 10 % de las biopsias benignas de mama) tienen un mayor riesgo de desarrollar un CM que las mujeres sin dichas lesiones (RR de 1,5-2 para la hiperplasia epitelial usual y de 2,5-4 para la hiperplasia con atipia) (17,18).

El carcinoma lobulillar *in situ* también se considera un factor de riesgo. Su presencia supone un riesgo relativo superior a 7 de desarrollar un carcinoma infiltrante de mama en los 5-10 años siguientes. Es importante resaltar que el carcinoma ductal *in situ* se considera una lesión precursora del cáncer invasivo y no un factor de riesgo (19).

DENSIDAD MAMOGRÁFICA

La densidad mamográfica es el factor de riesgo con mayor fracción atribuible. El riesgo atribuible a la densidad mamográfica es mayor en pacientes premenopáusicas que en posmenopáusicas (20). Se asocia con todos los subtipos moleculares (21) y también se observa en la población de mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (22). Se ha demostrado que la densidad mamográfica disminuye progresivamente con la edad y la transición hacia la menopausia, pero también con el número de hijos y con el índice de masa corporal (IMC). También se ha visto que aumenta con el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS), por lo que, aunque lo hemos incluido entre los factores de riesgo no modificables, puede ser también modificable (23,24).

FACTORES MENSTRUALES

La menarquia temprana y la menopausia tardía se asocian con un mayor riesgo de CM, probablemente

por una mayor exposición a las hormonas esteroideas a lo largo de la vida, y se relaciona más con tumores con expresión de receptores hormonales y tumores lobulillares. Las mujeres con la menarquia antes de los 11 años tienen un 20 % más de riesgo de CM que las mujeres que comienzan a menstruar a los 14 años o más. Del mismo modo, las mujeres que tienen la menopausia más allá de los 55 años tienen un 12 % más de riesgo que las que la tienen entre los 50 y los 54 años (25).

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

FACTORES REPRODUCTIVOS

Las mujeres nulíparas tienen mayor riesgo de CM en comparación con las mujeres que han tenido hijos. Este efecto protector de la paridad se consigue décadas después del parto, ya que dentro de los primeros años tras el parto las mujeres que han parido tienen más riesgo de CM que las nulíparas (26).

El efecto de la paridad también difiere según la edad del primer parto a término. El embarazo a edades más tardías confiere mayor riesgo de CM. Según los datos del Nurses' Health Study, la incidencia acumulada de CM (hasta los 70 años) fue un 20 % más baja en las mujeres que dieron a luz a su primer hijo a los 20 años, un 10 % menor para aquellas que dieron a luz a su primer hijo a la edad de 25 años y un 5 % más alta entre las que dieron a luz a su primer hijo a los 35 años (27). El riesgo para una mujer nulípara de cualquier edad fue similar al de una mujer con un primer parto a término a los 35 años.

El riesgo aumentado relacionado con la nuliparidad y los embarazos tardíos parece que se asocia más con los tumores que expresan receptores hormonales (28).

La lactancia materna disminuye el CM. Su efecto protector está relacionado con el número de meses que se da (disminución del 2 % del riesgo de CM por cada 5 meses de lactancia) (29). Además, este efecto protector parece mayor para los tumores triple negativos (30).

HORMONAS EXÓGENAS

Anticonceptivos orales

Existen muchos estudios epidemiológicos que no demuestran aumento del riesgo de CM en las pacientes que tomaron anticonceptivos orales (ACO) y otros en los que sí se ha encontrado un aumento del riesgo de CM, aunque el riesgo absoluto sea bajo en todos ellos (31-33).

Los datos más recientemente publicados sobre los ACO y su asociación con el riesgo de CM provienen de un estudio prospectivo de cohortes del Nurses' Health Study II. El estudio concluye que el riesgo de CM, de cualquier tipo, aumenta con el uso de ACO, aunque esta

asociación desaparece a los cinco años de su interrupción, igualándose con el de las mujeres que nunca los tomaron (34).

Los datos sobre los dispositivos intrauterinos que liberan levonorgestrel son contradictorios, por lo que no puede concluirse su contribución al riesgo de CM sin más estudios (35,36).

Terapia hormonal sustitutiva

La terapia hormonal sustitutiva combinada (estrógenos y progesterona) aumenta el riesgo de CM (tasa anual: 0,36 %; HR 1,28; IC 95 %: 1,13-1,45), pero no la mortalidad por CM. La terapia hormonal sustitutiva solo con estrógenos en pacientes histerectomizadas disminuye el riesgo y la mortalidad por CM (HR 0,78, IC 95 %: 0,65-0,93) (37).

Tratamientos para la fertilidad

Los datos de un metaanálisis reciente demuestran que la estimulación ovárica con citrato de clomifeno o gonadotropinas no aumenta el riesgo de CM (38).

ACTIVIDAD FÍSICA

El ejercicio físico regular disminuye el riesgo de CM entre un 12 % y un 20 % (39,40). La reducción de riesgo es mayor con actividades de mayor intensidad. La evidencia en las mujeres premenopáusicas es todavía limitada, pero parece que la reducción de riesgo es mayor si se realizan actividades de mayor intensidad (41).

TABAQUISMO

Estudios observacionales demuestran un aumento moderado del riesgo de CM en pacientes fumadoras y fumadoras pasivas (42). El riesgo parece ser algo mayor si se empieza a fumar antes del nacimiento del primer hijo (43).

FACTORES AMBIENTALES Y LABORALES

Radiación ionizante

La radiación ionizante es otro carcinógeno reconocido con capacidad para inducir CM. La dosis de radiación recibida y la edad de exposición son los aspectos que mayor relación guardan con este factor de riesgo. Si bien los tratamientos que emplean radiación han evolucionado en los últimos años y han logrado reducir la dosis necesaria y el área de superficie corporal

en la que se aplican, estudios recientes sugieren que el riesgo se mantiene incluso a dosis bajas (44) y se ha demostrado que existe una clara relación lineal dosis-respuesta en el rango de 0 a 100 mSv (45). Por otro lado, si la exposición a radiación ionizante se produce a edades tempranas (especialmente durante la niñez y hasta la adolescencia), el riesgo de inducir cáncer es particularmente superior (6).

En el caso concreto del CM, se conoce que el mayor riesgo se alcanza en mujeres expuestas antes de los 20 años de edad, mientras que en mujeres posmenopáusicas no parece verse incrementado. Aunque los datos son escasos, algunos estudios apuntan a la existencia de otros factores que pueden jugar un papel en el desarrollo de un CM radioinducido, entre los que destacan la exposición a radiación ionizante durante el embarazo y la existencia previa de patología benigna mamaria. Por el contrario, la edad temprana al primer parto, la multiparidad, la lactancia materna prolongada y la menopausia precoz actuarían como factores protectores (46).

Sustancias químicas

La dieldrina, el óxido de etileno y los bifenilos policlorados son las únicas sustancias químicas que se han clasificado como agentes con evidencia limitada para desarrollar CM por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) (47).

Trabajo en turnos nocturnos

El trabajo en turnos nocturnos se ha asociado con mayor riesgo de CM. El riesgo parece mayor para las mujeres premenopáusicas y en exposiciones de alta intensidad y duración (48,49). La explicación a este hecho se ha relacionado con la disminución de la producción de melatonina por la noche, al estar expuesto a la luz. La melatonina podría inhibir tumores pequeños y prevenir el desarrollo de nuevos tumores, según datos experimentales (50).

OBESIDAD

Las mujeres posmenopáusicas con un IMC alto o ganancia de peso durante la perimenopausia tienen mayor riesgo de CM, especialmente cánceres con receptores hormonales positivos (51-55). Niveles elevados de grasa corporal, incluso con un IMC normal, también se relacionan con mayor riesgo de CM (56). La asociación entre el IMC alto y el riesgo en mujeres posmenopáusicas podría deberse a los altos niveles de estrógenos tras la conversión periférica desde el tejido adiposo (57,58). Sin embargo, en las mujeres premenopáusicas, un IMC

alto se asocia con menor riesgo de CM, sobre todo en los primeros años en la edad adulta (59,60). La explicación a este hecho podría estar en que las mujeres obesas tienen menos ovulaciones y, por ello, menores niveles de hormonas circulantes.

FACTORES NUTRICIONALES

Consumo de alcohol

Numerosos estudios han demostrado que el consumo de bebidas alcohólicas, independientemente del tipo, aumenta la incidencia de CM. El riesgo se incrementa en un 3-5 % por cada 10 gramos de etanol al día en mujeres premenopáusicas y en un 9-11 % en mujeres posmenopáusicas, hasta alcanzar un 40-50 % cuando se ingieren tres o más bebidas alcohólicas al día (61). Se desconocen los mecanismos biológicos subyacentes a esta diferencia, aunque algunos estudios sugieren que podría estar mediada por la menor concentración de hormonas sexuales circulantes (en concreto, la globulina fijadora de hormonas sexuales [SHBG]) junto con niveles elevados de hormonas esteroideas (62). Si se lograra erradicar por completo el consumo de alcohol en la población femenina, un 3 % de los casos de CM serían evitables (63).

Patrón de dieta

Las mujeres que siguen una dieta occidental (caracterizada por un elevado consumo de productos lácteos altos en grasa, carnes procesadas, cereales refinados, dulces, bebidas azucaradas o comida rápida y un reducido consumo de productos lácteos bajos en grasa y cereales integrales) tienen mayor riesgo de CM. Sin embargo, la dieta mediterránea (basada en un alto consumo de pescado, verduras, legumbres, patatas cocidas, frutas, aceitunas, aceites vegetales y consumo reducido de zumos) tiene un efecto protector ante el CM, sobre todo de tumores triple negativos (64).

Otros factores nutricionales

La evidencia sobre el efecto de determinados alimentos en el riesgo del CM es limitada. Los alimentos ricos en carotenoides pueden disminuir el riesgo de CM. Las verduras sin almidón también pueden reducir el riesgo de CM sin expresión de receptores hormonales (61).

CONCLUSIONES

El CM sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial y en España. Solo un 10 % de

los casos puede atribuirse a causas hereditarias y, aunque existen factores de riesgo no modificables, como la edad o la densidad mamaria, otros muchos factores sí lo son. El consumo de alcohol, el tabaquismo y la obesidad aumentan el riesgo de CM, así como la THS, los ACO y las radiaciones ionizantes. Por otro lado, el ejercicio físico y la lactancia materna se relacionan con una disminución del riesgo de CM. Se estima que un tercio de los CM en mujeres posmenopáusicas podrían evitarse modificando ciertos factores como la obesidad, el consumo de alcohol y el uso de THS, así como promoviendo en estas mujeres el ejercicio físico y la lactancia materna (2).

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Ana Santaballa Bertrán
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: santaballa_ana@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022; 2022.
- Barnes BB, Steindorf K, Hein R, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors. *Cancer Epidemiol* 2011;35(4):345-52.
- European Cancer Information System (ECIS). European Union; 2020. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
- IARC Handbooks of cancer prevention. *Breast Cancer Screening* 2016;15.
- Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004;23(38):6379-91.
- Brinton L, Gaudet M, Gierach G. *Breast cancer. Cancer Epidemiology and Prevention*. Schottenfeld and Fraumeni. 4th edition. New York, NY: Oxford University Press; 2018. p. 861-88.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). *Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer*; 2017.
- Shiyanbola OO, Arao RF, Miglioretti DL, et al. Emergin trends in family history of breast cancer and associated risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2017;26(12):1753-60.
- Kharazmi E, Chen T, Narod S, Sundquist K, Hemminki K. Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(1):185-92.
- Tung N, Lin UN, Kidd J, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1460-8.
- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer for BRCA1 y BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317(23):2402-16.
- Cobain EF, Milliron KJ, Merajver SD. Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. *Semin Oncol* 2016;43(5):528-35.
- Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Ann Oncol* 2015;26(7):1291-99.
- Ferreira MA, Gamazon ER, Al-Ejeh F, et al. Genome-wide association and transcriptome studies identify target genes and risk loci for breast cancer. *Nat Commun* 2019;10(1):1741.
- Giannakeas V, Lim DW, Narod SA. The risk of contralateral breast cancer: a SEER-based analysis. *Br J Cancer* 2021;125(4):601-10.
- Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast-risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372(1):78-89.
- Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(3):569-75.
- Morrow M, Schnitt SJ, Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(4):227-38.
- Bissell MCS, Kerlikowske K, Sprague BL, et al. Breast cancer population attributable risk proportions associated with body mass index and breast density by race/ethnicity and menopausal status. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2020;29(10):2048-56.
- Pollán M, Ascunce N, Ederra M, et al. Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Res BCR* 2013;15(1):R9.
- Ramón y Cajal T, Chirivella I, Miranda J, et al. Mammographic density and breast cancer in woman from high risk families. *Breast Cancer Res BCR* 2015;17(1):93.
- Assi V, Warwick J, Cuzick J, Duffy SW. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(1):33-40.
- Huo CW, Chew GL, Britt KL, et al. Mammographic density: a review on the current understanding of its association with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(3):479-502.
- Howell A, Anderson AS, Clarke RB, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(5):446.
- Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, et al. Breast cancer risk after recent childbirth: A pooled analysis of 15 prospective studies. *Ann Intern Med* 2019;170(1):22-30.
- Fortner RT, Sisti J, Chai B, et al. Parity, breastfeeding and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: Results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res* 2019;21(1):40.
- Lambertini M, Santoro L, del Mastro L, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev* 2016;49:65-76.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Expert Report. Lactation and the risk of cancer*; 2018. Disponible en: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Lactation.pdf>
- Islami F, Liu Y, Jemal A, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(12):2398-407.
- Karlsson T, Johansson T, Höglund J, et al. Time-dependent effects of oral contraceptive use on breast, ovarian and endometrial cancers. *Cancer Res* 2021;81(4):1153-62.
- Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(23):2228-39.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347(9017):1713-27.
- Burchardt NA, Eliassen AH, Shafirir AL, et al. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the

- Nurses' Health Study II: A prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(6):821.e1-26.
35. Silva FR, Grande AJ, Lacerda Macedo AC, et al. Meta-analysis of breast cancer risk in levonorgestrel-releasing intrauterine system users. *Clin Breast Cancer* 2021;21(6):497-508.
 36. Conz L, Mota BS, Bahamondes L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(8):970-82.
 37. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA* 2020;324(4):369-80.
 38. Beebejaun Y, Athithan A, Copeland TP, et al. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;116(1):198-207.
 39. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol* 2017;18(8):e457-71.
 40. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al; 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee*. Physical activity in cancer prevention and survival: A systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51(6):1252-61.
 41. Pollán M, Casla-Barrio S, Alfaro J, Esteban C, et al. Exercise and cancer: A position statement from the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2020;22(10):1710-29.
 42. Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;154(2):213-24.
 43. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol* 2017;46(3):881-93.
 44. Ehrhardt MJ, Howell CR, Hale K, et al. Subsequent breast cancer in female childhood cancer survivors in the St Jude Lifetime cohort Study (SJLIFE). *J Clin Oncol* 2019;37(19):1647-56.
 45. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. International Agency for Research on Cancer; 2020. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/586>
 46. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: A review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):21-32.
 47. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans; last update in 2022. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
 48. International Agency for Research on Cancer (IARC). Night shift work: IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans 2020;124.
 49. Węgrzyn LR, Tamimi RM, Rosner BA, et al. Rotating night-shift work and the risk of breast cancer in the Nurses' Health Studies. *Am J Epidemiol* 2017;186(5):532-40.
 50. Stevens RG, Brainard GC, Blask DE, Lockley SW, Motta ME. Breast cancer and circadian disruption from electric lighting in the modern world. *CA Cancer J Clin* 2014;64(3):207-18.
 51. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006;296(2):193-201.
 52. Morimoto LM, White E, Chen Z, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(8):741-51.
 53. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016;375(8):794-8.
 54. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2):d1v088.
 55. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111(5):762-71.
 56. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, et al. Association of body fat and risk of breast cancer in postmenopausal women with normal body mass index: A secondary analysis of a randomized clinical trial and observational study. *JAMA Oncol* 2019;5(2):155-63.
 57. Neuhauser ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, obesity and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2015;1(5):611-21.
 58. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(16):1218-26.
 59. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;156(9):635-48.
 60. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, et al; Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. *JAMA Oncol* 2018;4(11):e181771.
 61. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer; 2018. Disponible en: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-cancer-report.pdf>
 62. Assi N, Rinaldi S, Viallon V, et al. Mediation analysis of the alcohol-postmenopausal breast cancer relationship by sex hormones in the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2020;146(3):759-68.
 63. Schütze M, Boeing H, Pischon T, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d1584.
 64. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, et al. GEICAM researchers. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer* 2014;111(7):1454-62.
 65. López V, Fernández N, Ruiz Moreno E, et al. Epidemiología del cáncer de mama. En: Martín M. Manual Práctico de Oncología. Cáncer de Mama. 1.ª edición. Amazing Books;2021:15-39.

Biomarcadores en cáncer invasor de mama

ANGIE GABRIELA TENELANDA SANTILLÁN^{1,2}, ESTHER MORENO-MORENO¹⁻³,
IRENE CARRETERO-BARRIO¹⁻⁴, JOSÉ PALACIOS¹⁻⁴, BELÉN PÉREZ-MIES¹⁻⁴

¹Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. ²Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. ³Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Alcalá de Henares, Madrid. ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid

RESUMEN

El mayor conocimiento en cáncer de mama ha llevado a la consolidación del uso de biomarcadores clásicos en patología mamaria, como los receptores hormonales o HER2, pero también al desarrollo y a la implementación de nuevos biomarcadores que pueden dar una nueva oportunidad terapéutica. Esto supone un reto para los laboratorios de la anatomía patológica, que deben adaptar sus procedimientos y formar a sus profesionales para ajustarse a las nuevas necesidades. En la era de la medicina de precisión, la determinación objetiva, reproducible y robusta de biomarcadores es crucial para el tratamiento personalizado de cada paciente. Este trabajo pretende ser una ayuda práctica para la realización e interpretación de los biomarcadores de mama tanto clásicos como emergentes.

PALABRAS CLAVE. Biomarcadores. Mama. Carcinoma.

ABSTRACT

The greater knowledge in breast cancer has led to the consolidation of the use of classic biomarkers such as hormone receptors or HER2, but also to the development and implementation of new biomarkers that represent a therapeutic opportunity. This represents a challenge for pathology laboratories that must adapt their procedures and train their professionals to adjust to the new needs. In the era of precision medicine, the objective, reproducible and robust determination of biomarkers is crucial for the personalized treatment of each patient. This work aims to be a practical aid for the realization and interpretation of both classical and emerging breast biomarkers.

KEYWORDS: Biomarkers. Breast. Carcinoma.

INTRODUCCIÓN

Se define como *biomarcador* aquel indicador medible de un proceso biológico normal, patológico o de una respuesta a un fármaco o a una intervención terapéutica. Los biomarcadores pronósticos proporcionan información sobre la posible evolución clínica de una enfermedad desde el momento del diagnóstico, independientemente de los tratamientos recibidos, mientras que los biomarcadores predictivos son aquellos capaces de seleccionar pacientes que se beneficiarán de una terapia. Biomarcadores como los receptores hormonales o HER2 son pronósticos y predictores de respuesta simultáneamente (1).

En nuestra práctica clínica habitual, el tipo y el grado histológicos, el tamaño tumoral, los receptores hormonales (RH), HER2 y ki67, ayudados por los paneles de expresión multigén, principalmente 21 gene Oncotype DX[®] y 70 gene Mammaprint[®], definen la necesidad de tratamiento neoadyuvante o adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales (2,3).

Recientemente, derivados del creciente interés que suscita el papel del microambiente en la progresión tumoral, han surgido nuevos biomarcadores, como los linfocitos intratumorales (TIL) y la expresión de PD-L1. Adicionalmente, están explorando la carga mutacional tumoral (TMB) o la inestabilidad de microsatélites como predictores de respuesta a inmunoterapia (2).

En el contexto del cáncer de mama metastásico, se han desarrollado principalmente biomarcadores que predicen la respuesta a un tratamiento farmacológico, como la presencia de mutaciones en *PIK3CA*, en *BRCA* u otros genes implicados en la recombinación homóloga y los reordenamientos en *NTRK*. En ocasiones, se añaden estudios más extensos de secuenciación masiva con el objeto de buscar dianas terapéuticas.

El valor predictor de respuesta de los biomarcadores y su carácter agnóstico hace imprescindible que su determinación se realice en condiciones óptimas y bajo unas premisas indiscutibles de calidad que garanticen resultados reproducibles y robustos (4).

Este artículo tiene como objeto realizar una puesta al día práctica de los biomarcadores de más relevancia en el cáncer de mama.

BIOMARCADORES PRONÓSTICOS

TIPO HISTOLÓGICO

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en la que el carcinoma invasor subtipo no especial es el tipo histológico más frecuente. El 20-25 % restante corresponde a subtipos especiales con características morfológicas definitorias. Los subtipos especiales pueden asociar mejor o peor pronóstico que un carcinoma no especial en su mismo estadio o tener diferente comportamiento clínico, como ocurre con el carcinoma lobulillar invasivo, que presentan recaídas más tardías y especial afinidad por la cavidad abdominal (3).

Como ejemplo, algunos subtipos, como el carcinoma tubular, el carcinoma cribiforme invasivo, el carcinoma metaplásico fibromatosis-like o adenoescamoso o el carcinoma de células altas con polaridad inversa, tienen mejor pronóstico que un carcinoma invasivo subtipo no especial, incluso aunque los tres últimos presenten frecuentemente un inmunofenotipo triple negativo (TN) (3,5). Por el contrario, otros subtipos especiales, como el carcinoma metaplásico fusocelular o con diferenciación mesenquimal heteróloga, se consideran más agresivos que un carcinoma invasivo subtipo no especial en el mismo estadio y presentan menores respuestas a un tratamiento de neoadyuvancia (3,6).

GRADO HISTOLÓGICO

Todos los carcinomas invasivos de mama deben gradarse, independientemente del subtipo histológico o de si la muestra es una biopsia diagnóstica o una pieza quirúrgica. La única situación que no requiere de grado histológico es el diagnóstico de carcinoma microinvasor, definido como invasión ≤ 1 mm (3,7). El grado histológico continúa siendo hoy en día uno de los biomarcadores de mayor transcendencia en el carcinoma invasor

de mama. Tiene valor pronóstico independiente del estadio del tumor, ya que algunos estudios han demostrado que predice mejor el pronóstico del tumor que el tamaño tumoral, parámetro que es más dependiente del tiempo de evolución de la neoplasia (7).

Para establecer el grado histológico (GH), la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda usar el sistema de gradación de Nottingham (Elston-Ellis), que es una modificación del diseñado por Patey-Scarff y Bloom-Richarson. En este se valoran de forma independiente tres parámetros: formación de ductos o glándulas, la atipia nuclear y el número de mitosis. Se establece un marcador independiente para cada parámetro de 1, 2 o 3 que posteriormente será sumado para establecer el marcador global (Fig. 1).

A la hora de valorar el componente glandular del tumor deben tenerse en cuenta solo formaciones glandulares reales e identificar células con polaridad en torno al lumen. Para establecer el grado nuclear debe localizarse la zona con la celularidad más atípica. El grado nuclear (GN) I es aquella célula que presenta un núcleo casi similar al de la célula de mama normal (Fig. 1B) y GN III y aquel que presenta un nucléolo prominente y tiene un tamaño al menos 4 veces el núcleo de la célula normal de mama (Fig. 1D). El GN II se empleará para casos intermedios (Fig. 1C). En cuanto a las mitosis, solo deben contabilizarse mitosis bien establecidas, sin considerar fenómenos de apoptosis ni de cariorrexis (8) (Fig. 1E). Las mitosis deben valorarse en la zona de mayor proliferación del tumor, que suele ser el frente expansivo. A la hora de establecer la puntuación hay que tener en cuenta el tamaño del campo del microscopio desde el que esté realizándose la observación, ya que los puntos de corte varían en función del campo (3,7). Con el auge de la patología digital, el conteo de mitosis podrá establecerse contabilizando mitosis por milímetro cuadrado, ya que puede no existir una equivalencia exacta de la imagen digital con el campo de un microscopio óptico (9).

Cuando se gradan un carcinoma de mama siguiendo estrictamente estas premisas, la reproducibilidad intra e interobservador aumenta considerablemente. Es de esperar que en un futuro próximo se desarrollen algoritmos de inteligencia artificial que mejoren la reproducibilidad del grado histológico y que predigan el pronóstico del tumor con base en este dato (7,9).

BIOMARCADORES PRONÓSTICOS Y PREDICTORES DE RESPUESTA

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Dado su carácter predictor de respuesta a tratamientos, debe determinarse la expresión de receptor de estrógenos, de progesterona y de HER2 en todos los carcinomas invasores de mama, en sus recidivas y en sus metástasis siempre y cuando sea posible obtener una biopsia.

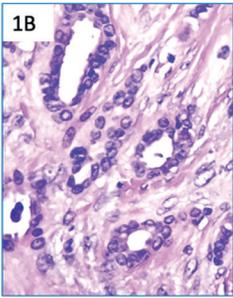
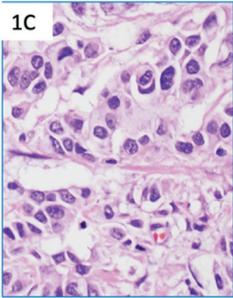
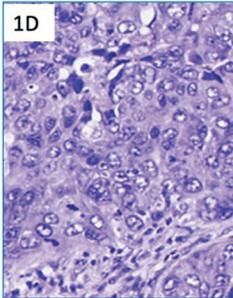
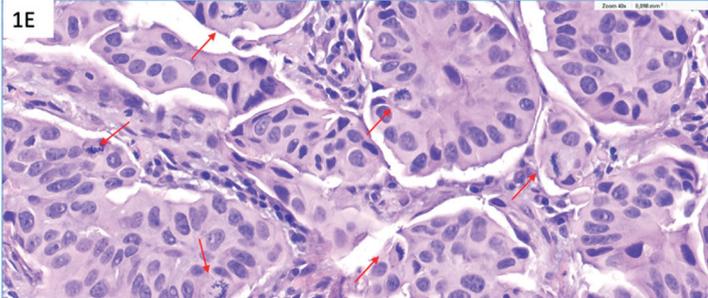
1A	Parámetros a valorar	Puntuación	1B	1C	1D
Formación glandular o tubular					
	> 75 %	1			
	10-75 %	2			
	< 10 %	3			
Pleomorfismo nuclear					
	Núcleos pequeños y uniformes, sin nucléolo	1			
	Moderado incremento y variabilidad nuclear, nucléolos perceptibles	2			
	Marcada atipia nuclear, variabilidad, nucléolos prominentes	3			
Contaje de mitosis					
	Según campo microscopio	1-3			
	Grado histológico	Marcador global			
	Grado histológico 1	3-5			
	Grado histológico 2	6-7			
	Grado histológico 3	8-9			

Fig. 1. Grado histológico. A. Parámetros implicados en el grado histológico según Nottingham (Elston-Ellis). B. Grado nuclear 1. C. Grado nuclear 2. D. Grado nuclear 3. E. Solo figuras de mitosis claras, como las señaladas con flechas, deben contabilizarse para realizar la gradación histológica.

El inmunofenotipo tumoral puede variar a lo largo de la evolución de la enfermedad hasta en un 27 % de los casos. La pérdida de RH se ha relacionado con una disminución de la supervivencia. Por el contrario, detectar positividad para RH o HER2 supone que el paciente puede recibir una terapia dirigida. La biopsia con aguja gruesa es válida para realizar las técnicas y se aconseja contar con al menos tres cilindros para mejorar la concordancia con la pieza de resección y detectar expresiones heterogéneas en algún biomarcador (10,11).

Debido su baja reproducibilidad, las guías americanas no incluyen ki67 dentro de los biomarcadores predictores de respuesta de obligada realización. Su determinación es opcional (3,4). Por el contrario, en Europa, la conferencia bianual de St. Gallen sí que reconoce su utilidad y lo incluye dentro de los biomarcadores a realizar en carcinomas invasores de mama (12).

En el caso del carcinoma intraductal, solo sería necesario realizar el receptor de estrógenos. La realización del receptor de progesterona es opcional (13).

En los tumores multicéntricos o multifocales se realizarán los biomarcadores al de mayor tamaño si presentan similar histología o a todos los focos si las histologías fuesen diferentes. En el caso de bilateralidad, se realizará a ambos focos. No es obligatorio repetir las determinaciones en la pieza de resección, salvo excepciones, como una escasa representación neoplásica en la biopsia, una histología diferente en la escisión o resultados no concluyentes previos, entre otras (3,4,10).

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (TNA), las guías ASCO CAP no indican la obligatoriedad de repetir los biomarcadores tras TNA en casos de res-

puestas parciales. Sin embargo, algunas series detectan cambios en el inmunofenotipo tumoral que modificarían tratamientos en aproximadamente el 4 % de los casos (14,15). Por este motivo consideramos importante repetir los biomarcadores, especialmente si se observan respuestas menores a las esperadas para un subtipo tumoral o en carcinomas negativos para RH o HER2 pre-TNA.

Para garantizar un óptimo resultado de las técnicas es necesario tener en cuenta una serie de consideraciones prácticas (Tabla I). El tiempo de isquemia fría, es decir, el tiempo que pasa desde que se extrae la biopsia hasta que se incluye en formol no debe superar una hora. Los tiempos de fijación en formaldehído tamponado al 10 % no deben ser inferiores a las 6 horas ni superiores a las 72 horas. La infra- o la sobrefijación del tejido puede dar lugar a falsos positivos o a falsos negativos en los resultados (4,16).

Los únicos sistemas para la determinación de biomarcadores son la inmunohistoquímica (IHQ) en el caso de receptores hormonales e IHQ e hibridación *in situ* (HIS) en el caso del HER2. Es obligatorio que cada laminilla de tejido contenga como mínimo un control externo positivo que permita comprobar que las técnicas se hayan realizado correctamente. El control interno del tejido mamario sería insuficiente, puesto que no siempre está presente y no es válido en el caso de HER2. Es además aconsejable utilizar anticuerpos con aprobación FDA o marca CE-IVD. En el caso de emplear anticuerpos desarrollados in house es necesario validarlos con un número suficiente de casos para garantizar un resultado óptimo. Esta validación deberá quedar registrada para futuras certificaciones o acreditaciones del laboratorio (4,13,17,18).

TABLA I.
CONSIDERACIONES PRÁCTICAS PARA DETERMINACIÓN ÓPTIMA DE BIOMARCADORES EN PATOLOGÍA MAMARIA

<i>Condiciones de fijación</i>	<p>Debe emplearse formol tamponado al 10 %, comercial</p> <p>Tiempo de isquemia fría (tiempo que transcurre desde la toma de la biopsia hasta que se introduce en formol) inferior a 1 hora</p> <p>Fijación en formol tamponado durante un mínimo de 6 horas y un máximo de 72</p> <p>Si hubiera desviación en cualquiera de los tiempos debe reflejarse en el informe, ya que puede afectar al resultado</p>
<i>Representatividad de la muestra</i>	<p>Según las guías ASCO-CAP la muestra debe ser representativa. Se aconsejan 3 cilindros en una biopsia por aguja gruesa</p> <p>Deben realizarse las determinaciones en todos los carcinomas invasivos, recidivas y metástasis. No es obligatorio repetir en piezas de resección, salvo excepciones</p> <p>Si hay más de un foco de carcinoma invasivo con similares histologías, se realizarán las determinaciones sobre el de mayor tamaño. Si fuesen de histologías diferentes o tumores bilaterales se realizarán a todos</p>
<i>Interpretación</i>	<p>Las determinaciones deben valorarse acorde a las últimas guías publicadas de interpretación</p> <p>Deben tenerse en cuenta las características histológicas del tumor para interpretar los biomarcadores y comprobar casos no concordantes (por ejemplo, grado histológico 1 con sobreexpresión de HER2, etc.)</p> <p>En el informe de biomarcadores debe constar el anticuerpo empleado, así como la plataforma donde se realiza</p>
<i>Calidad en las determinaciones</i>	<p>Utilizar anticuerpos con validación FDA o CE-IVD. Si se utilizan anticuerpos <i>in house</i> es necesario realizar validación y registrarla</p> <p>Cada biomarcador determinado por IHQ o HIS debe llevar, al menos, un control positivo en la misma laminilla</p> <p>Debe pertenecerse a un control externo de calidad</p> <p>Es aconsejable conocer la cifra de casos HER2 positivos del laboratorio propio, que debe estar en torno al 15 %</p> <p>Es aconsejable que el personal que realice e interprete las técnicas participe en cursos de formación continuada</p>

Es importante realizar una interpretación del resultado de cada biomarcador en consonancia con las características histológicas del carcinoma. Es extremadamente infrecuente que un carcinoma invasor GH1 tenga una tinción score 3+ de HER2 o que sea negativo para receptores hormonales. Los casos en los que se detecta discordancia entre la histología y el resultado de los biomarcadores deben revisarse para garantizar la fiabilidad del resultado (13,17).

A la hora de realizar el informe de biomarcadores predictivos de respuesta debe constar tanto el clon del anticuerpo empleado como su proveedor. Por último, es necesario pertenecer a un control externo de calidad que evalúe al laboratorio periódicamente para comprobar y garantizar la fiabilidad de los resultados (13,17).

RECEPTORES HORMONALES (RH)

La expresión de receptor de estrógenos (RE) es un factor de buen pronóstico y predictor de respuesta al tratamiento hormonal (19). Dada su escasa toxicidad

y el gran beneficio que aporta, el uso de terapia hormonal está indicado en todas las pacientes que presenten un carcinoma mamario con expresión de RH. Aproximadamente el 79-85 % de los carcinomas de mama expresan RE y este porcentaje es incluso más alto en pacientes posmenopáusicas. La mejora en los métodos de determinación, el uso de anticuerpos primarios más sensibles y la estandarización de los protocolos técnicos han ayudado a optimizar la detección de los casos positivos (13). La última guía ASCO-CAP, publicada en 2020, mantiene el punto de corte de positividad en el ≥ 1 % de células tumorales teñidas para RE, independientemente de la intensidad. Como novedad, hay que informar del resultado como “positivo de baja intensidad” cuando la expresión del receptor sea entre del 1-10 %. Aproximadamente el 2-3 % de los carcinomas de mamá presentarán un nivel de estrógenos ≤ 10 %. Este grupo de tumores es un reto, no solo por la reproducibilidad del resultado, sino también porque se desconoce el beneficio real de la terapia hormonal en este subgrupo de pacientes, que molecularmente están más relacionados con los tumores triple negativo que con los tumores luminales (13).

El receptor de progesterona (RP) se encuentra regulado por el receptor alfa de estrógenos (α -ER), de forma que la expresión de RP sugiere que el α -ER es funcionante. Entre el 60 y el 70 % de los casos de carcinoma invasivo de mama presentan expresión de RP y aproximadamente un 10 % de los casos expresarán únicamente RE (esto es un factor de mal pronóstico) (20,21). Una expresión de RP < 20 % también se ha relacionado con un peor pronóstico y se ha tenido en cuenta a la hora de realizar la subclasificación en tumores luminales A y B (21,22).

En la valoración de RH solo deben tenerse en cuenta las tinciones nucleares, independientemente de su intensidad. Para detectar tinciones débiles es necesario visualizar la preparación al menos a un aumento de 10x. En el informe debe constar tanto el porcentaje de células teñidas como la intensidad de tinción y, de forma opcional, podremos añadir sistemas de valoración de receptores hormonales, como el sistema Allred, en el que se combinan el porcentaje de células teñidas y la intensidad de la tinción para obtener una puntuación final (23).

El 70-85 % de los carcinomas invasivos de mama expresan receptor de andrógenos (RA). Este es un biomarcador cuya realización no es obligatoria, pero que está explorándose como nuevo agente terapéutico y pronóstico en el carcinoma de mama (24).

HER2

La sobreexpresión de HER2 o amplificación *ERBB2* comenzó determinándose en el cáncer de mama como un factor pronóstico desfavorable. Sin embargo, con el impulso de las terapias anti-HER2, HER2 ha pasado a ser un biomarcador predictor de respuesta a tratamientos dirigidos acompañados o no de quimioterapia. El mejor conocimiento de la señalización de HER2 ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos que mejoran sustancialmente el pronóstico de estas pacientes. Actualmente puede accionarse sobre HER2 mediante el doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab con fármacos conjugados que combinan trastuzumab con otras moléculas, como emtasine (TDM-1) o deruxtecum (T-DXd), o con inhibidores tirosina quinasa como lapatinib, rucatinib o neratinib, lo que ha revolucionado el pronóstico de las pacientes HER2 tanto en estadios iniciales como avanzados (25).

Derivadas de los problemas de reproducibilidad de resultados entre laboratorios, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP) crearon las guías de HER2, que incluyen indicaciones tanto para la parte técnica como para la interpretación de los resultados. Desde la publicación de las primeras guías en 2007 ha habido dos actualizaciones, la más reciente, en 2018 (17,26,27). De forma paralela, el colegio inglés de patólogos ha desarrollado

su propia guía UK-HER2, que es la guía más reciente, casi superponible a la guía americana (28).

La definición de caso positivo para HER2 ha ido variando ligeramente de una guía a otra. En la guía de 2007 había una especial preocupación por los casos falsos positivos, por lo que se puso el punto de corte para positividad en > 30 % de células con tinción completa e intensa de membrana. En el año 2013, con el objeto de disminuir los falsos negativos, se bajó a > 10 % el punto de corte para la positividad y además se usó una definición para HER2 2+ (tinción débil o moderada circunferencial que puede ser incompleta en > 10 % de las células) que obligaba a hacer HIS en la mayoría de las ocasiones. La guía de 2018 mantiene el punto de corte de positividad en el 10 %. Mover el punto de corte del 30 % al 10 % prácticamente no tiene repercusión porque la gran mayoría de los casos de HER2 tiene tinciones homogéneas y los falsos positivos se deben más a una sobreinterpretación de casos HER2 2+ no amplificadas, como casos HER2 positivos 3+ (29).

En cuanto al *score* 2+, la guía de 2018 los define como aquellos que presentan tinción completa de membrana débil a moderada en más del 10 % de las células, eliminando los términos contradictorios *circunferencial e incompleta*. Además, incluye en el *score* 2+ casos en los que la tinción es moderada o intensa pero incompleta, como podría suceder en el carcinoma micropapilar de mama. Esta tinción incompleta debe testarse por HIS porque es muy probable que amplifique (2,17) (véase el algoritmo completo de HER2 IHQ en la figura 2).

Aproximadamente el 5 % de los casos HER2 positivos presentarán tinciones heterogéneas. Observaremos áreas agrupadas de tinción 3+ en el seno de áreas negativas o con intensidades menores. En el caso de que supongan > 10 % de la muestra, el caso debe considerarse positivo, pero debe informarse como heterogéneo y reflejar el porcentaje de células positivas, así como el patrón de tinción de las restantes. Estos casos son candidatos a tratamientos diana, pero es esperable que realicen respuestas menores a los fármacos diana. Por otro lado, en el caso de que la zona positiva suponga < 10 % es conveniente hacerlo constar en el informe y repetir la determinación en la resección por si se detectara un mayor porcentaje de celularidad positiva y pudiera haber cambio en el estado de HER2 (2,30) (Fig. 3B).

La interpretación de la hibridación *in situ* (HIS) también ha evolucionado con el tiempo. Actualmente se recomienda usar sondas duales y divide los resultados en 5 grupos. El grupo 1 correspondería a los casos positivos (ratio $\geq 2,0$ y media de señales de HER2 $\geq 4,0$), el grupo 5, a los casos negativos (ratio < 2,0 y media de señales de HER2 < 4) y los grupos 2 (ratio $\geq 2,0$ y media de señales de HER2 < 4) y 4 (ratio < 2,0 y media de señales de HER2 entre $\geq 4,0$ y < 6,0) requieren evaluación conjunta con el resultado de inmunohistoquímica. Si su IHQ arroja una tinción 3+ serían casos positivos.

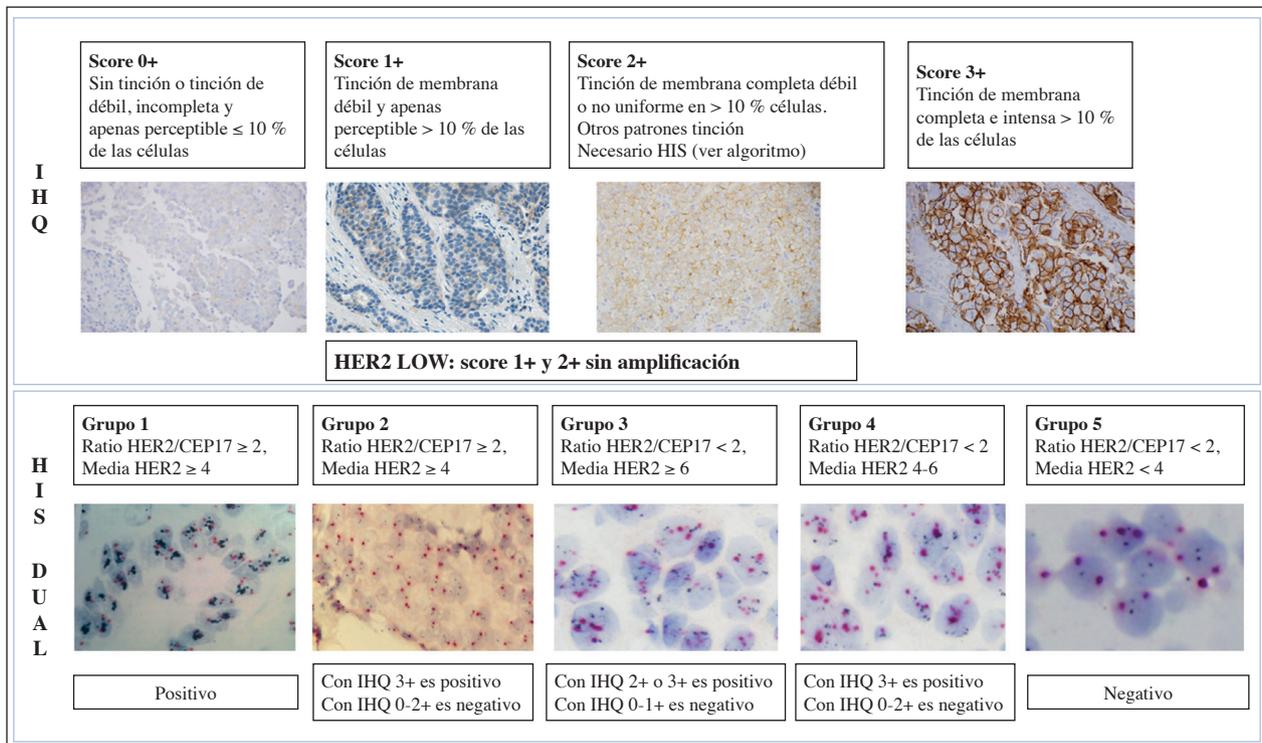


Fig. 2. Algoritmo de interpretación de HER2 según las guías ASCO-CAP 2018. Parte superior, algoritmo de IHQ. Parte inferior, algoritmo en el caso de comenzar la determinación mediante HIS.

Si la tinción es 0-2+ y un segundo observador obtiene el mismo resultado en el conteo de HIS, se consideran negativos con una nota explicativa: se aclara que no se ha demostrado beneficio de las terapias anti-HER2 en estas situaciones. El grupo 3 corresponde a casos con ratio < 2 y media de señales de HER2 ≥ 6 . Se consideran positivos si su tinción IHQ es de 2+ o 3+ y negativos si puntúan 0+ o 1+, con la misma nota explicativa expuesta anteriormente. Este nuevo algoritmo evita los antiguos resultados equívocos que dificultaban la toma de decisiones terapéuticas, pero obliga a testar en los grupos 2-4 con IHQ de forma refleja. En cualquier caso, la frecuencia de los grupos 2-4 dependerá en gran medida de si se hace HIS a todos los casos o se testa primero con IHQ y se hace HIS solo a los casos con tinción 2+ (2,17). Con las guías de 2018 han disminuido los resultados positivos, ya que los grupos 2 y 4 se consideran negativos (31). Véase el algoritmo completo de HER2 HIS en la figura 2.

A pesar de que la guía ASCO-CAP 2018 está orientada a evitar resultados equívocos, existen todavía situaciones ambiguas pendientes de resolver, como los casos del grupo 1, que presentan amplificación con bajo número de copias de HER2 (≥ 4 y < 6). Este grupo de baja amplificación presenta hasta en un 20 % resultados 0 y 1+ por IHQ y solo se detectarían si testamos directamente con HIS y serían negativos si comenzamos la valoración con IHQ, que es la práctica más habitual (32). Además, estos casos con baja amplificación suelen ser heterogéneos y poco reproducibles interobservador,

por lo que consideramos adecuado añadir un comentario en el informe cuando se obtenga este resultado (2).

Las nuevas versiones de los fármacos conjugados, como trastuzumab-duocarmizine (SYD-985) y trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), han mostrado resultados muy favorables en ensayos clínicos que incluían pacientes con bajos niveles de expresión de HER2; es decir, casos con tinción 1+ o 2+ sin amplificación (33,34). Los tumores *low HER2* suponen aproximadamente el 55 % de los carcinomas de mama. La mayoría son RH positivo e incluyen distintos subtipos intrínsecos (35). Esto supone que la distinción entre 0+ y 1+, que ha sido hasta ahora irrelevante desde el punto de vista clínico, podría ser en un futuro próximo crítica para definir el tratamiento de una paciente con enfermedad avanzada. En este escenario sería necesario mejorar aún más la reproducibilidad de los resultados. La preanalítica es crítica para lograr tinciones robustas y reproducibles (2).

El futuro de HER2 pasa por la detección no solo de sobreexpresión y amplificación, sino también en la determinación de mutaciones accionables en ERBB2 presentes entre el 2 y el 5 % de los cánceres de mama (36). Estas mutaciones son más frecuentes en carcinomas lobulillares, especialmente en su variante pleomórfica, en las que se ha llegado a identificar hasta el 25 % de los casos (37). Por tanto, las mutaciones de ERBB2 deben estar incluidas en paneles de secuenciación orientados a buscar alteraciones accionables en cáncer de mama (36-38).

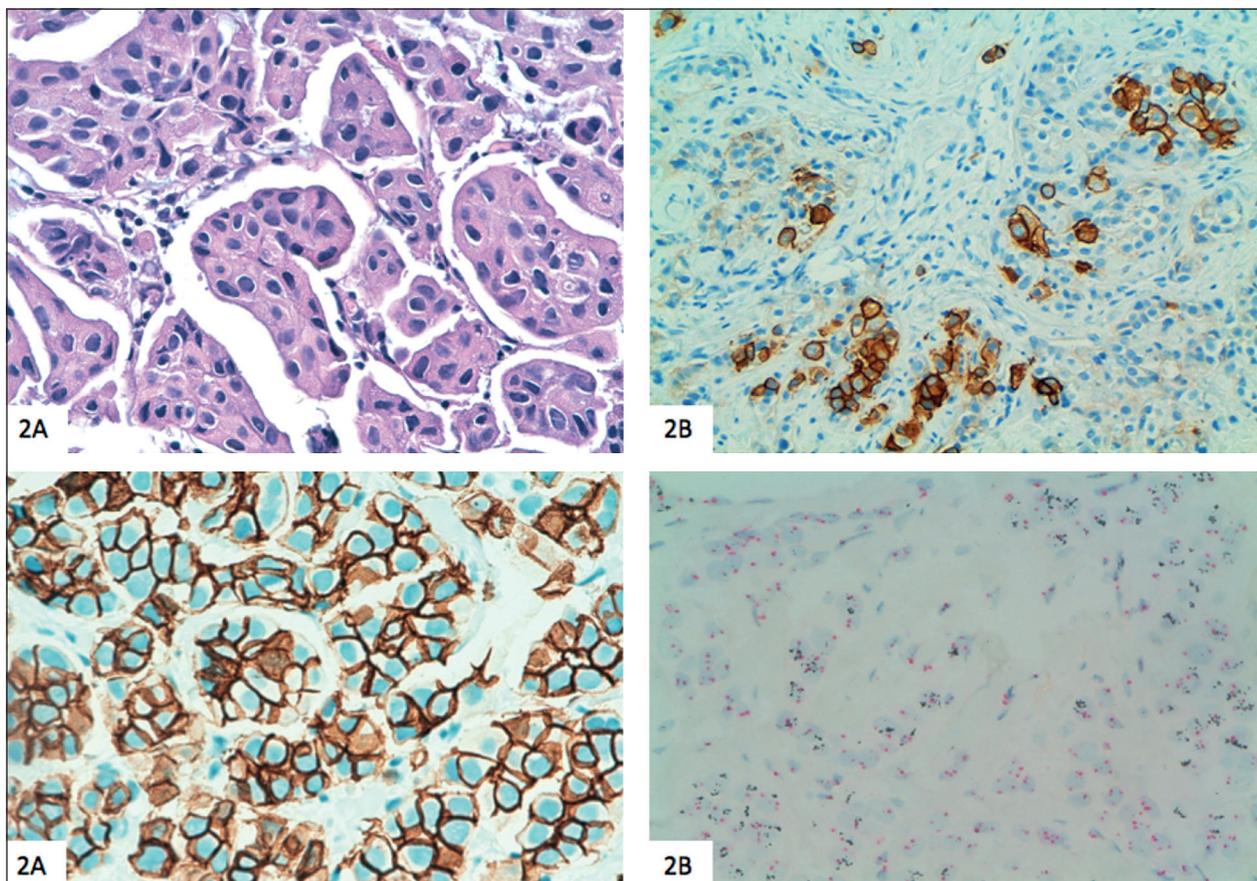


Fig. 3. A. H&E y HER2 de carcinoma invasivo con tinción intensa pero incompleta de HER2. Este caso debe categorizarse como 2+ y realizar HIS. B. Tinción heterogénea para HER2 IHQ e HIS con células amplificadas y células no amplificadas entremezcladas.

Ki67

Ki67 es el método más extendido para determinar el nivel de proliferación celular de una neoplasia mediante IHQ. Es una proteína nuclear que está presente en todas las fases del ciclo celular menos en G0, de forma que su expresión indica que la célula o bien está dividiéndose o bien va a empezar a hacerlo. Sin embargo, debido a su baja reproducibilidad inter- e intraobservador, se cuestiona su utilidad en el manejo clínico de los pacientes. Hay falta de consenso en el método que debe seguirse para su evaluación y en cáncer de mama no ha conseguido definirse un punto de corte que permita diferenciar baja y alta proliferación. Por estas razones, ni las guías ASCO ni NCCN (National Cancer Comprehensive Network) recomiendan su uso rutinario (39). Por el contrario, en las conferencias de St. Gallen de 2017 y de 2021 se coincidió en que puede usarse en tumores ER+/HER2- para distinguir entre tumores luminales A y B, aunque se refleja la preocupación por su falta de reproducibilidad (12,40). En este sentido, tanto la conferencia de St. Gallen de 2021 como el grupo de trabajo de ki67 (*ki67 working group*) consideran que solo deben tenerse en cuenta valores o muy bajos (< 5 %)

o muy altos (> 30 %) para tomar decisiones terapéuticas y aconsejan el uso de plataformas multigén en los casos intermedios (12,39).

Otros usos potenciales de ki67 incluyen la predicción de respuesta o de resistencia a quimioterapias y terapias endocrinas o la determinación dinámica de respuesta a tratamiento neoadyuvante, principalmente endocrino (39). También ki67 ha demostrado utilidad para predecir la respuesta a inhibidores del ciclo celular, de forma que a mayor índice de ki67 mejor respuesta utilizando terapias combinadas de CDK4/6i con tratamiento hormonal (41,42).

Para cuantificar ki67 deberemos tener en cuenta células teñidas de cualquier intensidad y evaluar el conjunto de la laminilla para dar un valor global de ki67, teniendo en cuenta zonas de más y menos proliferación. Utilizar guías de consenso mejora la reproducibilidad y recientemente se ha desarrollado una página web (<https://www.ki67inbreastcancerwg.org/>) que incluye una aplicación que ayuda a mejorar la interpretación de ki67 (39).

Por lo tanto, a pesar de la controversia que genera ki67, este biomarcador presenta un importante valor pronóstico y predictor de respuesta y posiblemente

el uso de métodos que estandaricen su valoración o el empleo de algoritmo de inteligencia artificial otorgarán mayor valor a este biomarcador, útil, pero cuestionado (43-45).

Linfocitos intratumorales (TIL)

En los últimos años la evaluación morfológica de los TIL en cáncer de mama se ha propuesto como nuevo biomarcador pronóstico y predictor de respuestas a tratamientos neoadyuvantes y de inmunoterapia, principalmente en tumores triples negativos y *HER2*. Cada incremento del 10 % en el número de TIL se ha asociado con una disminución de la mortalidad en cáncer de mama triple negativo (TN) y *HER2*. Incluso se ha propuesto que en tumores TN y *HER2* un porcentaje de TIL del 30 al 50 % o > 20 %, respectivamente, podría ser el punto de corte para desescalar los tratamientos quimioterápicos o anti-*HER2* (46,47). En cambio, el papel de los TIL en los tumores luminales no está aclarado e incluso parece ser un factor pronóstico adverso (48,49).

St. Gallen 2021 y la Sociedad Europea de Oncología médica (ESMO) reconocen la importancia pronóstica de los TIL, aunque desaconsejan su uso independiente para guiar opciones terapéuticas. La última edición del libro de la OMS de tumores mamarios también ensalza su importancia, por lo que consideramos que debe constar su valoración en los informes de anatomía patológica, especialmente ahora que está dándose tanto valor a la inmunoterapia (3,12,47).

Para su cuantificación debe utilizarse el método descrito por Salgado et al. (50), que ha sido recientemente actualizado con la creación de un espacio web (www.tilsinbreastcancer.org) en el que de forma gratuita puede accederse a imágenes comparativas para cuantificar mejor este biomarcador. Además, se redefine la cuantificación en metástasis tanto sobre órganos sólidos como sobre ganglio linfático (46). Véase la figura 4A con algoritmo de interpretación de TIL.

PD-L1, TMB y MSI

PD-1 es un regulador negativo del sistema inmune que se expresa en la superficie de células T, B, *natural killer*, monocitos y células dendríticas, pero que no está expresado en células T en reposo. PD-1 se une a dos ligandos, PD-L1 (B7-H1) y PD-L2 (B7-DC). La activación de PD-1 a través de su unión con PD-L1 y L2 regula negativamente el sistema inmunitario, lo que inhibe la función de los linfocitos T y reduce la actividad citotóxica y la capacidad de reconocer antígenos. Los tumores sólidos son capaces de activar esta vía de inhibición de respuesta inmune, lo que incrementa la expresión de PD-L1 en las células neoplásicas o linfoides (51).

Los ensayos clínicos aleatorios Impassion 130 (52) y Keynote-355 (53) han demostrado, respectivamente, el beneficio de fármacos anti PD1/PD-L1 (atezolizumab y pembrolizumab) sumados a quimioterapia en el tratamiento en primera línea de carcinoma de mama triple negativos metastásicos. En ambos casos, la determina-

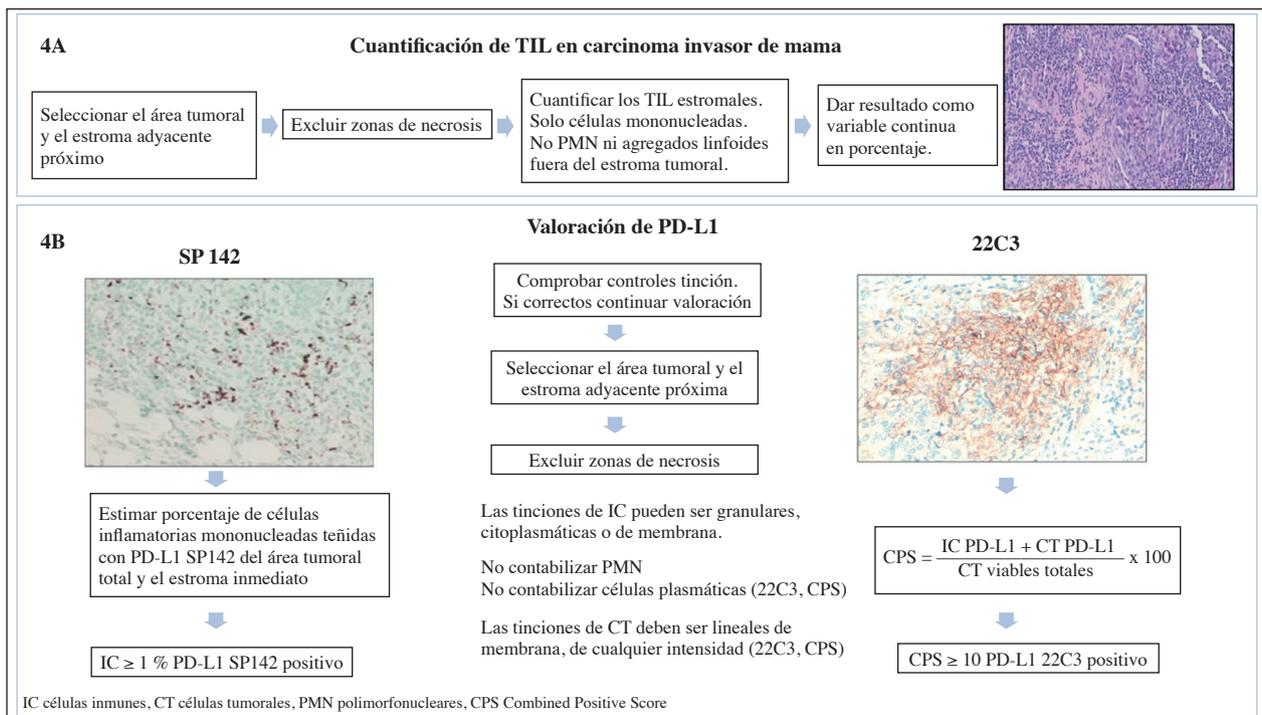


Fig. 4. A. Algoritmo de valoración de TIL según Salgado et al (2015). 4. Algoritmo de valoración de PD-L1 SP142 y PD-L1 22C3.

ción de PD-L1 resulta determinante para seleccionar las pacientes que se benefician de estos tratamientos. Sin embargo, el anticuerpo utilizado y la forma de valoración varían de un ensayo a otro.

Para el uso de atezolizumab usaremos el anticuerpo de PD-L1 SP-142 de Ventana (Tucson, Arizona) y valoraremos únicamente la celularidad inmune en el estroma del tumor y su inmediata vecindad. Se considerará positivo un inmune *cell score* (IC) ≥ 1 %. Las tinciones identificadas en las células inmunes podrán ser granulares, de membrana o citoplasmáticas (52).

Para el uso de pembrolizumab emplearemos el anticuerpo de PD-L1 22C3 (Agilent, Carpinteria, CA) y valoraremos el marcador positivo combinado (CPS) resultante de calcular el cociente entre la suma de las células tumorales e inmunes teñidas con PD-L1 y el número total de células tumorales viables multiplicado por 100. Se considera positivo cuando el valor de CPS es ≥ 10 . CPS es un número absoluto y no un porcentaje y se ha determinado que su valor máximo es de 100, aunque la cifra que arroje nuestro cálculo pudiera ser mayor. La tinción de las células neoplásicas ha de ser de membrana, circunferencial o incompleta de cualquier intensidad y la tinción de la celularidad inmune puede ser granular, citoplasmática o de membrana (53).

En ambos casos, los tipos de células inmunes que se incluyen en el conteo son linfocitos, macrófagos, células dendríticas y granulocitos. Se excluyen los neutrófilos y las células plasmáticas. Las zonas de necrosis también deben excluirse de la valoración. Las técnicas deben realizarse con al menos un control positivo. La amígdala es el control ideal y es recomendable usar también un control negativo, tal y como recomiendan ambos fabricantes.

El hecho de que existan dos plataformas diferentes para la determinación de PD-L1 en función del fármaco a emplear supone un problema para los laboratorios de anatomía patológica, ya que es frecuente que solo se disponga de una de ellas. Por el momento, y a diferencia del pulmón, no existen estudios de armonización entre los anticuerpos y, además, su concordancia es muy baja (54,55).

La carga mutacional tumoral (*Tumoral Mutational Burden*, TMB) también se ha propuesto como posible biomarcador de respuesta a inmunoterapia, ya que mide la carga de antigenicidad que presenta una neoplasia y, por tanto, su inmunogenicidad. Se ha demostrado que un TMB ≥ 10 detectado con la plataforma Foundation One DX Assay predice la respuesta a pembrolizumab. Sin embargo, este punto de corte no tiene validez para otros fármacos, como atezolizumab, y los resultados de TMB de distintas plataformas no son superponibles, por lo que se necesitan estudios de armonización que permitan homogeneizar puntos de cortes y que garanticen la reproducibilidad de los resultados (56).

La inestabilidad de microsátélites (MSI) también se ha propuesto como biomarcador predictor de respuesta a inmunoterapia, pero en mama esta alteración es extremadamente infrecuente (0-2 %) (57).

PLATAFORMAS GENÓMICAS

En los últimos años, y debido a la mejoría del pronóstico del cáncer de mama en estadios precoces, ha aumentado el interés en seleccionar de una forma óptima a aquellas pacientes que van a beneficiarse de un tratamiento adyuvante con quimioterapia o con hormonoterapia exclusiva. En aquellas pacientes con cáncer de mama luminal en estadio precoz la supervivencia global a los 10 años es excelente, por lo que recibir quimioterapia en todos los casos produciría una alta tasa de sobretratamientos, lo que ocasiona efectos secundarios derivados de ellos. En este escenario cobran importancia las plataformas genómicas.

MAMMAPRINT®, AGENDIA

Se trata de una firma de 70 genes capaz de pronosticar la evolución de la enfermedad. Fue desarrollada en el año 2002 por el Instituto Nacional de Cáncer holandés y permite estratificar a las pacientes en alto y bajo riesgo de recaída. La firma de 70 genes ha sido validada para tumores sin afectación ganglionar, con afectación ganglionar y en pacientes posmenopáusicas, por lo que recibió la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU.) (58).

Posteriormente, con el ensayo prospectivo MINDACT (*Microarray in Node-Negative and 1 to 3 Positive Lymph Node Disease May Avoid Chemotherapy*) se obtuvo el nivel de evidencia IA. Los resultados de este estudio demuestran que muchas pacientes de cáncer de mamá en estadio temprano con hasta 3 ganglios afectados pueden evitar de forma segura la quimioterapia adyuvante a partir de un análisis de la biología de su enfermedad. Hasta un 46 % de las pacientes clasificadas de alto riesgo por el método clínico se clasificaban como de bajo riesgo mediante Mammaprint® (58).

ONCOTYPEDX®, PALEX

Calcula una puntuación de probabilidad de recaída (*Recurrence Score*, RS) con base en la expresión de 21 genes. Este marcador tiene un valor de 0-100 y se divide en tres grupos pronósticos: de bajo riesgo (RS < 18), intermedio (RS 18-30) y alto (RS > 30), con probabilidades de recaída del 7 %, del 14 % y del 30 %, respectivamente. El método ha sido validado en muestras refinadas y tiene valor predictivo para determinar el beneficio de recibir quimioterapia o no en pacientes con ganglios positivos y negativos (59). El ensayo TAILOR X aclaró en gran medida la necesidad de quimioterapia en el grupo intermedio y demostró que en pacientes < 50 años con RS de entre 16 y 25 había beneficio en el uso de quimioterapia, mientras que con > 50 años con RS < 25 no se obtenía be-

beneficio (60). Más adelante, el ensayo RESPONDER demostró el beneficio de recibir quimioterapia en pacientes premenopáusicas con ganglios positivos y con RS < 25, mientras que las posmenopáusicas, no (61). Palex también ha desarrollado una prueba para determinar la necesidad de radioterapia en el carcinoma *in situ* de mama, aunque su uso clínico es muy limitado (62).

ENDOPREDICT®, MYRIAD GENETICS

Es un test pronóstico basado en el estudio de 12 genes, que estima el riesgo de recaída a los 10 años y, además, proporciona información sobre el beneficio de las terapias hormonales prolongadas más allá de los 5 años. EndoPredict combina el resultado del test con el tamaño tumoral y el estado ganglionar para obtener un marcador no solo teniendo en cuenta la biología del tumor, sino también la clínica (EPclin). Este marcador combinado puede utilizarse para tomar decisiones terapéuticas en pacientes posmenopáusicas con enfermedad luminal y ganglios negativos. No se aconseja su uso en mujeres con ganglios positivos (63).

PROSIGNA® (PAM50/RIESGO/ROR)

Usa la tecnología de Nanostring, incluyendo 50 genes, para determinar el riesgo de recaída a distancia en cáncer de mama luminal en pacientes posmenopáusicas con hasta tres ganglios positivos que reciben únicamente tratamiento hormonal. Combina el estudio de expresión de genes de proliferación con el estado ganglionar y el tamaño tumoral, definiendo una puntuación ROR (*Risk of Recurrence*). ROR se divide en tres: bajo (< 10 %), intermedio (10-20 %) y alto (> 20 %). Prosigna® también identifica subtipos intrínsecos. Ha sido validado prospectivamente en pacientes tratadas con hormonoterapia y ganglios tanto positivos como negativos (64).

NUEVOS BIOMARCADORES

PIK3CA

El ensayo clínico de fase III SOLAR-1 ha demostrado la eficacia del tratamiento combinado alpelisib-fulvestrant en el cáncer de mama luminal (HR+,HER2-), estadios avanzados que hayan recibido tratamiento endocrino previo. Por tanto, presentar mutación en *PIK3CA* pasa a ser condicionante para recibir este tratamiento (65). Para su determinación pueden utilizarse diferentes sistemas, como la secuenciación directa por Sanger, la técnica de *Real Time* PCR, mediante paneles de secuenciación masiva que incluyan este gen dentro de su panel, o mediante biopsia líquida estudiando

mutaciones en ADN de células tumorales circulantes. El estudio SOLAR empleó tecnología *PIK3CA The-rascreen*, que permite detectar 11 mutaciones, las más frecuentes, pero no incluye todas las mutaciones existentes de *PIK3CA*. Lo que se desconoce es si alpelisib tiene acción sobre mutaciones fuera de ese panel (65-67).

BRCA1/BRCA2

Los inhibidores de PARP (poli ADP-ribosa polimerasa) olaparib y talazoparib están aprobados en Europa para el tratamiento del cáncer de mama en estadios avanzados en pacientes que presenten mutaciones germinales en *BRCA1* o *BRCA2*. También está testándose el uso de inhibidores de PARP en pacientes sin mutaciones germinales en estos genes, lo que abre la posibilidad de su uso en pacientes con mutaciones somáticas de *BRCA* o en otros genes implicados en la recombinación homóloga. Por este motivo, es muy probable que tenga que testarse este biomarcador en tejido parafinado en un futuro próximo (68).

BIOPSIA LÍQUIDA (ADN CIRCULANTE Y CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES)

La biopsia líquida se basa en que las neoplasias liberan a la sangre células (*Circulating Tumoral Cell*, CTC) y componentes de estas células (ctDNA, RNA, exosomas, etc.). Estos componentes pueden utilizarse gracias a la mejora de las técnicas moleculares, que pueden detectar y amplificar cantidades mínimas de material genético. Las más empleadas son las CTC y ctDNA, lo que permite de una forma no invasiva caracterizar molecular y evolutivamente una neoplasia mamaria avanzada y buscar mutaciones diana o mutaciones de resistencias a tratamientos o incluso predecir su recaída precozmente. Actualmente hay validación FDA para la detección de mutaciones en *PIK3CA* y *ERS1* en biopsia líquida. Su aplicación es hoy en día experimental, pero ofrece un futuro muy prometedor (69).

NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

Las técnicas de NGS permiten localizar la gran mayoría de alteraciones genómicas detectadas en cáncer. Sin embargo, el uso a nivel asistencial de la NGS en cáncer de mama queda limitado a la búsqueda de mutaciones accionables en el caso de estadios avanzados. De las 40 alteraciones *driver* más frecuentes en cáncer de mama, solo la amplificación de *HER2*, las mutaciones germinales de *BRCA1/2* y las mutaciones de *PIK3CA* tienen nivel de evidencia IA y el resto, como las fusiones de *NTRK*, MSI, mutaciones en *ERS1*, mutaciones en *ERBB2* o *AKT1*, tienen niveles de evidencia inferiores como dianas moleculares (70).

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Belén Pérez-Mies
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar, km 9,100
28034 Madrid
e-mail: bperezmi@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other tools). Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (USA); 2016.
- Najjar S, Allison KH. Updates on breast biomarkers. *Virchows Arch* 2022;480(1):163-76.
- Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Breast tumours. 5th ed. Geneva: OMS; 2019.
- Jorns JM. Breast Cancer Biomarkers: Challenges in Routine Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2/neu Evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(12):1444-9.
- Schnitt SJ, Fend F, Decker T. Breast carcinomas of low malignant potential. *Virchows Arch* 2022;480(1):5-19.
- Kim J, Kim JY, Lee HB, Lee YJ, Seong MK, Paik N, et al. Characteristics and prognosis of 17 special histologic subtypes of invasive breast cancers according to World Health Organization classification: comparative analysis to invasive carcinoma of no special type. *Breast Cancer Res Treat* 2020;184(2):527-42.
- Van Dooijeweert C, van Diest PJ, Ellis IO. Grading of invasive breast carcinoma: the way forward. *Virchows Arch* 2022;480:33-43.
- Lashen A, Ibrahim A, Katayama A, Ball G, Mihai R, Toss M, et al. Visual assessment of mitotic figures in breast cancer: a comparative study between light microscopy and whole slide images. *Histopathology* 2021;79(6):913-25.
- Veta M, Heng YJ, Stathonikos N, Bejnordi BE, Beca F, Wollmann T, et al. Predicting breast tumor proliferation from whole-slide images: The TUPAC16 challenge. *Med Image Anal* 2019;54:111-21.
- Grinda T, Joyon N, Lusque A, Lefèvre S, Arnould L, Penault-Llorca F, et al. Phenotypic discordance between primary and metastatic breast cancer in the large-scale real-life multicenter French ESME cohort. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):41.
- Sun T, Zhang H, Gao W, Yang Q. The appropriate number of preoperative core needle biopsy specimens for analysis in breast cancer. *Medicine* 2021;100(14):e25400.
- Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)* 2021;16(2):135-43.
- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med* 2020;144(5):545-63.
- Xian Z, Quinones AK, Tozbikian G, Zynger DL. Breast cancer biomarkers before and after neoadjuvant chemotherapy: does repeat testing impact therapeutic management? *Hum Pathol* 2017;62:215-21.
- Coiro S, Gasparini E, Falco G, Santandrea G, Foroni M, Besutti G, et al. Biomarkers Changes after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Seven-Year Single Institution Experience. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(12):2249.
- Arber DA. Effect of prolonged formalin fixation on the immunohistochemical reactivity of breast markers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002;10(2):183-6.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2105-22.
- Fitzgibbons PL, Murphy DA, Hammond MEH, Allred DC, Valenstein PN. Recommendations for validating estrogen and progesterone receptor immunohistochemistry assays. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):930-5.
- Manni A, Arafah B, Pearson OH. Estrogen and progesterone receptors in the prediction of response of breast cancer to endocrine therapy. *Cancer* 1980;46(Suppl.12):2838-41.
- Braun L, Mietzsch F, Seibold P, Schneeweiss A, Schirmacher P, Chang-Claude J, et al. Intrinsic breast cancer subtypes defined by estrogen receptor signalling-prognostic relevance of progesterone receptor loss. *Mod Pathol* 2013;26(9):1161-71.
- Prat A, Cheang MCU, Martín M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(2):203-9.
- Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Coleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16(3):R65.
- Allred DC. Issues and updates: evaluating estrogen receptor-alpha, progesterone receptor, and HER2 in breast cancer. *Mod Pathol* 2010;23(Suppl.2):S52-9.
- Jahan N, Jones C, Rahman RL. Androgen receptor expression in breast cancer: Implications on prognosis and treatment, a brief review. *Mol Cell Endocrinol* 2021;531:111324.
- Pernas S, Tolaney SM. Management of Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *JCO Oncol Pract* 2021;17(6):320-30.
- Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(1):18-43.
- Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3997-4013.
- Rakha EA, Pinder SE, Bartlett JMS, Ibrahim M, Starczynski J, Carder PJ, et al. Updated UK Recommendations for HER2 assessment in breast cancer. *J Clin Pathol* 2015;68(2):93-9.
- Grimm EV, Allison KH, Hicks DG, Swenson KK, Krueger J, Yaziji H, et al. HER2 Testing: Insights from Pathologists' Perspective on Technically Challenging HER2 FISH Cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2021;29(9):635-42.
- Filho OM, Viale G, Stein S, Trippa L, Yardley DA, Mayer IA, et al. Impact of HER2 Heterogeneity on Treatment Response of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer: Phase II Neoadjuvant Clinical Trial of T-DM1 Combined with Pertuzumab. *Cancer Discov* 2021;11(10):2474-87.
- Kim MC, Kang SH, Choi JE, Bae YK. Impact of the Updated Guidelines on Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Testing in Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2020;23(5):484-97.
- Ballard M, Jalikis F, Krings G, Schmidt RA, Chen YY, Rendi MH, et al. "Non-classical" HER2 FISH results in breast cancer: a multi-institutional study. *Mod Pathol* 2017;30(2):227-35.
- Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1143-54.
- Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase I dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1124-35.

35. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2021;7(1):1.
36. Ross JS, Gay LM, Wang K, Ali SM, Chumsri S, Elvin JA, et al. Nonamplification ERBB2 genomic alterations in 5605 cases of recurrent and metastatic breast cancer: An emerging opportunity for anti-HER2 targeted therapies. *Cancer* 2016;122(17):2654-62.
37. Rosa-Rosa JM, Caniego-Casas T, Leskela S, Cristóbal E, González-Martínez S, Moreno-Moreno E, et al. High Frequency of ERBB2 Activating Mutations in Invasive Lobular Breast Carcinoma with Pleomorphic Features. *Cancers (Basel)* 2019;11(1):E74.
38. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov* 2013;3(2):224-37.
39. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(7):808-19.
40. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28(8):1700-12.
41. Palleschi M, Maltoni R, Ravaoli S, Vaghegini A, Mannozi F, Fanini F, et al. Ki67 and PR in Patients Treated with CDK4/6 Inhibitors: A Real-World Experience. *Diagnostics (Basel)* 2020;10(8):E573.
42. Shao X, Zheng Y, Cao W, Shen X, Li G, Chen J, et al. Ki67 and progesterone receptor status predicts sensitivity to palbociclib: a real-world study. *Ann Transl Med* 2021;9(8):707.
43. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsy P, et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015;33(8):916-22.
44. Polley MYC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(24):1897-906.
45. Acs B, Pelekanou V, Bai Y, Martinez-Morilla S, Toki M, Leung SCY, et al. Ki67 reproducibility using digital image analysis: an inter-platform and inter-operator study. *Lab Invest* 2019;99(1):107-17.
46. Loi S, Michiels S, Adams S, Loibl S, Budczies J, Denkert C, et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol* 2021;32(10):1236-44.
47. Laenkholm AV, Callagy G, Balancin M, Bartlett JMS, Sotiriou C, Marchio C, et al. Incorporation of TILs in daily breast cancer care: how much evidence can we bear? *Virchows Arch* 2022;480(1):147-62.
48. Criscitiello C, Vingiani A, Maisonneuve P, Viale G, Viale G, Curigliano G. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ER+/HER2-breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2020;183(2):347-54.
49. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Hepner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018;19(1):40-50.
50. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26(2):259-71.
51. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.
52. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):44-59.
53. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusuf MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265):1817-28.
54. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab plus nab-Paclitaxel-Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021;djab108.
55. Pang JMB, Castles B, Byrne DJ, Button P, Hendry S, Lakhani SR, et al. SP142 PD-L1 Scoring Shows High Interobserver and Intraobserver Agreement in Triple-negative Breast Carcinoma but Overall Low Percentage Agreement with Other PD-L1 Clones SP263 and 22C3. *Am J Surg Pathol* 2021;45(8):1108-17.
56. Ravaoli S, Limarzi F, Tumedei MM, Palleschi M, Maltoni R, Bravaccini S. Are we ready to use TMB in breast cancer clinical practice? *Cancer Immunol Immunother* 2020;69(10):1943-5.
57. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res* 2016;22(4):813-20.
58. Ovcaricek T, Takac I, Matos E. Multigene expression signatures in early hormone receptor positive HER 2 negative breast cancer. *Radiol Oncol* 2019;53(3):285-92.
59. Syed YY. Oncotype DX Breast Recurrence Score®: A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer. *Mol Diagn Ther* 2020;24(5):621-32.
60. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21.
61. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336-47.
62. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, et al. A Multigene Expression Assay to Predict Local Recurrence Risk for Ductal Carcinoma in situ of the Breast. *JNCI* 2013;105(10):701-10.
63. Buus R, Sestak I, Kronenwett R, Denkert C, Dubsy P, Krapmann K, et al. Comparison of EndoPredict and EPclin With Oncotype DX Recurrence Score for Prediction of Risk of Distant Recurrence After Endocrine Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(11).
64. Hequet D, Harrissart G, Krief D, Mauny L, Lerebours F, Menet E, et al. Prosigna test in breast cancer: real-life experience. *Breast Cancer Res Treat* 2021;188(1):141-7.
65. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 2021;32(2):208-17.
66. Fusco N, Malapelle U, Fassan M, Marchiò C, Buglioni S, Zupo S, et al. PIK3CA Mutations as a Molecular Target for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol* 2021;11:644737.
67. Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):45.
68. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol* 2021;16(3):255-82.
69. Tay TKY, Tan PH. Liquid Biopsy in Breast Cancer: A Focused Review. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145(6):678-86.
70. Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2019;30(3):365-73.

Diagnóstico radiológico del cáncer invasivo de mama

JOSÉ MARÍA OLIVER GOLDARACENA

Sección de Radiología de la Mama. Servicio de Radiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Existen dos escenarios en el diagnóstico radiológico del cáncer de mama. El primero es la detección del carcinoma de mama en las pacientes asintomáticas en estudios de cribado o en las pacientes que acuden a la consulta por una lesión palpable. El segundo escenario es la estadificación locoregional del carcinoma de mama. El radiólogo tiene que combinar los métodos de imagen, especialmente la ecografía y la mamografía, junto con las técnicas intervencionistas para realizar ambas tareas. La RM es muy útil para completar la estadificación.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de mama. Mamografía. Ecografía. Resonancia magnética. Cribado. Estadificación.

DETECCIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA

PACIENTES ASINTOMÁTICAS

Pruebas de imagen de cribado

En las pacientes asintomáticas la única prueba de imagen de cribado indicada para la detección del carcinoma de mama (CM) es la mamografía (1). Los programas de cribado poblacionales han demostrado un coste-beneficio razonable para las Administraciones públicas en todos los países en los que se han puesto en marcha (2). La detección precoz del CM mediante la mamografía de cribado ha permitido disminuir la mortalidad de las mujeres por esta enfermedad hasta en el 30 % (2,3).

Conforme las mujeres avanzan en edad el tejido fibroglandular de la mama involuciona y aumenta la pro-

ABSTRACT

The are two possible scenarios in the imaging diagnosis of breast cancer detection. The diagnosis in screening studies in asymptomatic women or diagnosis in patients presenting with a palpable mass and the staging of breast cancer. The radiologist needs to combine the imaging modalities, especially ultrasound and mammography, as well the interventional techniques, to accomplish both tasks. The MRI will a helpful supplementary tool in staging breast cancer.

KEYWORDS: *Breast carcinoma. Mammography. Ultrasonography. Magnetic resonance imaging. Screening. Staging.*

porción del tejido graso. Esto mejora la sensibilidad de la mamografía en detectar el CM. La mamografía digital tiene una sensibilidad para el diagnóstico de CM que oscila entre el 82 % en la mama densa y el 95 % en la mama grasa (4).

En nuestro país todos los programas de detección precoz de cáncer de mama (en Madrid, las siglas son Deprecam) abarcan el periodo de edad de los 50-69 años con mamografía bianual. La tasa de detección de carcinomas diagnosticados en los programas de cribado en este rango de edad suele oscilar entre 4-5/1000 mujeres (5).

Extender el cribado hasta los 75 años ha demostrado en los estudios epidemiológicos que también mejora la supervivencia de las mujeres, aunque la esperanza de vida sea menor. Iniciar el cribado en la década de los 40

es controvertido. La tasa de detección de CM en este periodo de edad es menor que entre los 50-69 y el número de mujeres en los 40 es mayor que el número de mujeres en la década de los 50 y 60. Estas dos circunstancias determinan un menor coste-beneficio del cribado poblacional en los 40. No obstante, los años de vida ganados por detectar el CM en los 40 es un parámetro que mejora el coste-beneficio de este grupo de edad (6,7). Por eso, en nuestro país, algunas de las comunidades autónomas, después de cubrir el rango de edad entre 50-69 años, han empezado el cribado a los 45 (5).

La mamografía digital es la técnica de cribado mamográfico habitual en nuestro país, a pesar de que la tomosíntesis combinada con la mamografía digital sintetizada ha demostrado mayor sensibilidad y especificidad en detectar el carcinoma de mama en estudios de cribado poblacional, así como disminuir el carcinoma de intervalo y las rellamadas con una dosis de radiación similar a la de la mamografía digital convencional (8) (Fig. 1). El alto coste de dicha técnica derivado del mayor precio de los mamógrafos capaces de generar una mamografía digital diagnóstica a partir de la tomosíntesis, del incremento del tiempo de lectura radiológica y del ingente volumen de almacenamiento en el PACS determinan que todavía no se haya generalizado. En algunas comunidades autónomas ya se ha adoptado esta técnica, aunque solamente en poblaciones con escaso volumen de cribado. En el futuro posiblemente las Ad-

ministraciones vayan adoptando esta técnica como método de cribado conforme se mejoren los sistemas de almacenamiento, se rebajen los precios de los mamógrafos y los radiólogos estemos más familiarizados con la tomosíntesis.

No se ha demostrado que la ecografía sea adecuada como complemento a la mamografía en las pacientes asintomáticas con alta densidad mamográfica. La tasa de detección de CM añadiendo la ecografía a la mamografía densa en pacientes con alto riesgo de CM ha sido de 3,2 cada 1000 mujeres. Posiblemente este beneficio sea menor en la población general. Además, en este grupo de mujeres con riesgo elevado los falsos positivos de CM son extremadamente altos, de tal manera que las biopsias positivas para CM oscilan en torno al 6 %. Por contra, en la población general sin riesgo elevado y solo con mamografía el porcentaje de biopsias positivas para CM oscila entre el 25 y el 35 % (4,9).

La RM como método de cribado no está indicada en la población general. Es una prueba de imagen muy sensible, pero con muy baja especificidad. Existen muchos estudios en la literatura con resultados que defienden la RM como método de cribado en las pacientes de alto riesgo de CM hereditario (10). Nuestra experiencia en el Hospital La Paz con los estudios de cribado de RM en las pacientes con BCRA+ 1 y 2 arroja unos resultados que van en contra de la literatura. El coste-beneficio es muy alto, como se apunta en algún estudio reciente (11). La in-

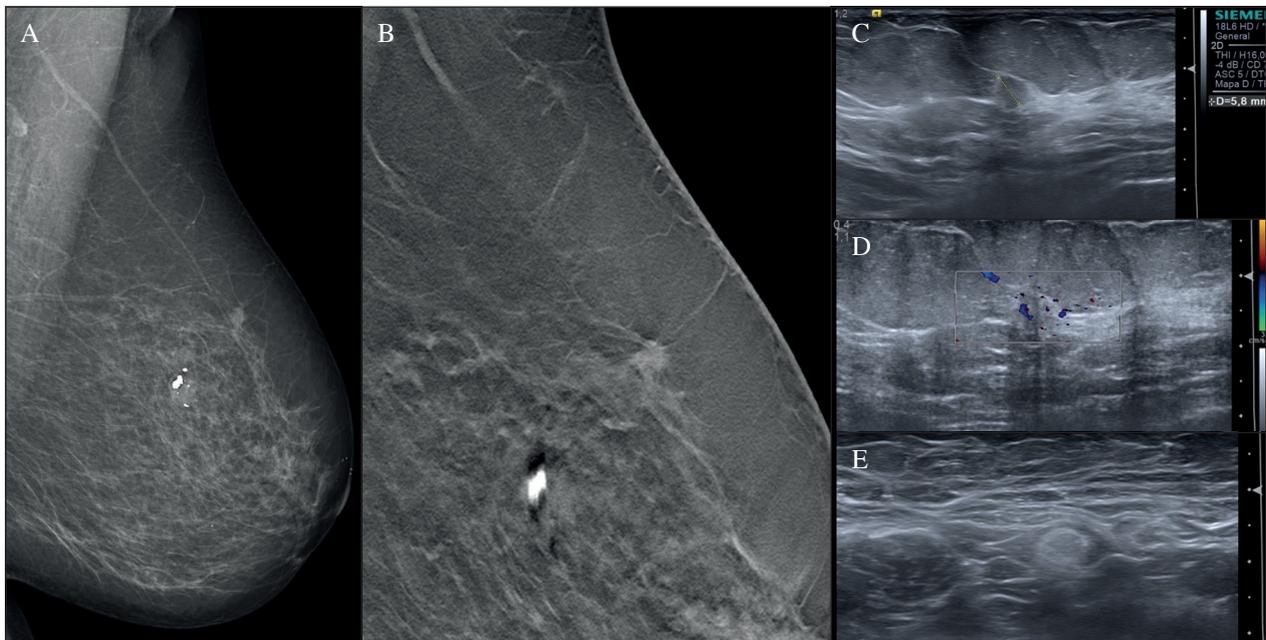


Fig. 1. Carcinoma infiltrante no palpable detectado en mamografía de cribado. Paciente de 63 años asintomática. Utilidad de la tomosíntesis. A. En la proyección oblicua de la mama izquierda se aprecia una densidad en los cuadrantes superiores visible solo en proyección craneocaudal. Hallazgo: BIRADS 0. B. En la reevaluación se realizó una tomosíntesis en la que se objetivó un contorno irregular, no visible en la mamografía, un hallazgo compatible con un carcinoma BIRADS 4C. C y D. Ecografía complementaria. Se comprueba que la lesión es un nódulo sólido de 6 mm (C) con señal Doppler color (D) compatible con un carcinoma. E. En la ecografía axilar se aprecia un ganglio axilar normal. En la biopsia se confirmó el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante G2 Ki67 12 %, RE 100 %, RP 30 %.

interpretación de la RM de mama es muy compleja debido a la alta sensibilidad y a la baja especificidad de la exploración. Debe interpretarla un radiólogo experto en mama, preferentemente de la propia unidad multidisciplinaria de mama que esté siguiendo a la mujer en consulta. Si no es así, posiblemente los informes de la RM no serán concluyentes. En muchas ocasiones es necesario caracterizar los hallazgos de la RM con una ecografía posterior, de tal manera que, paradójicamente, la ecografía permite concluir un informe de RM. Para la mujer la RM de mama es una exploración molesta (tiene que acudir en ayunas, la duración oscila alrededor de los 45 minutos y requiere de una vía venosa, ya que hay que introducir contraste intravenoso) y es poco disponible. Todo esto genera falta de adhesión a la RM de cribado por parte de la mujer y del clínico. Nosotros pensamos que el cribado de las mujeres de alto riesgo por encima de 35 años habría que simplificarlo y realizarlo con mamografía. En las mamas no grasas, habría que realizar también ecografía complementaria. En las mujeres de edad inferior a 35 años habría que realizarlo con ecografía.

Hallazgos de imagen del carcinoma no palpable

Mamografía

En la mamografía se realizan dos proyecciones de cada mama: la proyección craneocaudal y la oblicua medio lateral. La técnica más sensible para detectar el CM es la mamografía digital directa con tomosíntesis. Actualmente está disponible en la mayoría de los hospitales públicos y privados.

En el cribado poblacional un requisito es la doble lectura. Dos radiólogos leen las mamografías de manera independiente.

El sistema BIRADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*), elaborado por el Colegio Americano de Radiología, es el sistema que se utiliza para la lectura mamográfica en los programas de cribado poblacionales. Ha resultado ser tan útil que su uso también se ha extendido en los informes mamográficos del ámbito hospitalario:

- BIRADS 0. No concluyente o incompleta. No puede caracterizarse el hallazgo mamográfico. En general se requiere una ecografía para concluir.
- BIRADS 1. Normal.
- BIRADS 2. Normal con hallazgos benignos.
- BIRADS 3. Hallazgo probablemente benigno. Suelen ser pequeños nódulos de contornos bien circunscritos o asimetrías focales (generalmente no visibles en una ecografía). La probabilidad de malignidad es tan baja (la mayoría inferior al 2 %) que se recomienda realizar un control de mamografía en 6, 12 y 24 meses para valorar la estabilidad de los hallazgos.

El objetivo en un programa de cribado es caracterizar los hallazgos mamográficos y evitar los controles innecesarios, es decir, limitar la categoría BIRADS 3. Los acúmulos benignos de microcalcificaciones (redondeadas, homogéneas, de baja densidad o de aspecto distrófico) se recomienda clasificarlos como BIRADS 2. Si hubiera duda por cualquier circunstancia de que las microcalcificaciones no fueran definitivamente benignas, se aconseja clasificarlas como BIRADS 4 A. En el caso de un nódulo de contornos bien circunscritos mayor de 10 mm, debería clasificarse como BIRADS 0. Debería realizarse posteriormente una ecografía. Si se tratara de un quiste, el hallazgo sería benigno (BIRADS 2) y pasaría a control de mamografía de rutina en 2 años. Si se tratara de un probable fibroadenoma (BIRADS 3), podría realizarse un control mamográfico en 6 meses para valorar su estabilidad.

También debe limitarse la categoría BIRADS 0 porque genera rellamadas, con el consiguiente coste sanitario y la ansiedad añadida a la mayoría de las mujeres. Para limitar esta categoría es muy importante que el radiólogo disponga de estudios previos para comparar.

En mi experiencia, una lectura no adecuada de la mamografía de cribado en las mujeres asintomáticas, que está extendiéndose entre mis colegas radiólogos, es catalogar como BIRADS 0 una mama densa sin hallazgos (es decir, un BIRADS 1). Esto significa que más del 50 % de las mamografías requerirían una ecografía complementaria (ya que más del 50 % de las mujeres en edad de cribado tienen mamas densas en la mamografía). Habría que rellamar a la mayoría de las mujeres, lo cual es incompatible con un programa poblacional de cribado, en el que las rellamadas deberían oscilar en torno al 5 %.

BIRADS 4. Hallazgo probablemente maligno. Es necesaria la biopsia percutánea. Esta categoría suele estar relacionada con acúmulos de microcalcificaciones que no son típicamente malignas ni típicamente benignas, con nódulos o asimetrías focales de contornos no bien circunscritos y con distorsiones de la arquitectura. Su probabilidad de malignidad oscila entre el 5 y el 85 %. Por eso, para adecuar el hallazgo mamográfico a la probabilidad de malignidad, solemos estratificar este hallazgo en tres categorías:

- BIRADS 4A. Baja probabilidad de malignidad (2-10 %).
- BIRADS 4B. Intermedia (10-50 %).
- BIRADS 4C. Alta (50-95 %).

Estratificar esta categoría nos ayuda a tomar una decisión en el manejo de la mujer si el resultado de la biopsia percutánea ha sido de benignidad. En las categorías BIRADS 4A y 4B, generalmente es el seguimiento mamográfico o ecográfico. En la categoría BIRADS 4C suele optarse por la rebiopsia percutánea (si la biopsia previa se ha realizado con BAG, podría realizarse una nueva biopsia percutánea asistida por vacío, BAV)

o la biopsia quirúrgica. La BAV percutánea obtiene unos resultados similares a la cirugía (12).

BIRADS 5. Hallazgo altamente sospechoso de malignidad. Es necesaria la biopsia percutánea. Esta categoría está formada por nódulos irregulares y acúmulos de microcalcificaciones típicamente malignas. La probabilidad de malignidad es superior al 95 %.

Ecografía

La ecografía es la técnica que nos permite caracterizar los nódulos y las asimetrías focales o de densidad no palpables vistos en la mamografía.

Los nódulos de aspecto probablemente benigno, bien delimitados, vistos en la mamografía, nos permiten diferenciar entre los quistes (hallazgo benigno) y las lesiones sólidas.

Los nódulos sólidos de aspecto probablemente benigno no palpables suelen ser ovalados o redondeados y bien delimitados. Pueden tener lobulaciones. La mayoría son fibroadenomas. Cuando no demostramos vascularización en el estudio Doppler-Color a veces no somos capaces de diferenciar entre un quiste con contenido espeso y un FA. En cualquier caso, se trata de un hallazgo ecográfico que clasificamos como BIRADS 3. Realizamos un control de mamografía en 6 meses para valorar su estabilidad.

En ocasiones encontramos rasgos ecográficos en los nódulos de aspecto probablemente benigno que aumentan la sospecha de malignidad. Por ejemplo, una marcada vascularización del nódulo en el estudio Doppler-Color, un hallazgo infrecuente en los FA y habitual en las lesiones papilares o en los tumores filodes. En ese caso, realizamos BAG para caracterizarlo histológicamente. A pesar de que el resultado de la BAG nos confirme que el nódulo se trata de un FA, realizaremos el control de mamografía en 6 meses, ya que los tumores filodes son indistinguibles de los FA. En las mujeres de este rango de edad, un FA que aumenta progresivamente de tamaño en varios controles hay que manejarlo como un tumor filodes.

Un hallazgo mamográfico frecuente, relacionado con una variante de la normalidad, son las asimetrías de densidad. Cuando se trata de un hallazgo no palpable y visible en una sola proyección, suele estar relacionado con tejido fibroglandular dispuesto de manera asimétrica en la mama.

Cuando la asimetría de densidad es visible en las dos proyecciones mamográficas, hablamos de una asimetría focal (AF). Generalmente se relaciona con una lesión real en la mama, es decir, no relacionada con tejido fibroglandular, y es imprescindible caracterizarla con ecografía. La probabilidad de malignidad es más alta que en la asimetría de densidad. Hay que tener en cuenta que la manifestación de imagen más frecuente del CM es la AF. De hecho, cualquier asimetría focal que coincida

con una lesión palpable hay que considerarla como altamente sospechosa de malignidad (Figs. 2 A-B).

El CM puede manifestarse en la mamografía como una AF o, con menos frecuencia, como una AD. Si tenemos una mamografía previa para comparar y comprobamos que no hay cambios, se trata de un hallazgo BIRADS 2. Si no disponemos de un estudio previo, se trata de un hallazgo BIRADS 0. Es necesario realizar una ecografía para caracterizar el hallazgo mamográfico. La AD suele estar relacionada con tejido fibroglandular. Si la ecografía lo confirma, se trataría de un hallazgo benigno, BIRADS 2. La ecografía dirigida sobre la AF suele detectar un nódulo. Los nódulos sólidos sospechosos de malignidad presentan contornos irregulares o no bien circunscritos.

Cuando el hallazgo mamográfico es una distorsión de la arquitectura no palpable (un área de confluencia de pliegues sin nódulo asociado), estamos ante una lesión sospechosa de malignidad (BIRADS 4B). La ecografía nos ayuda en localizar la lesión para biopsiarla y completar su caracterización. En nuestra experiencia, un 30 % de las distorsiones están relacionadas con un carcinoma infiltrante que suele ser visible en la ecografía como un nódulo sólido irregular. Por tanto, el hallazgo mamográfico pasaría de BIRADS 4B a BIRADS 5. El otro 70 % se relaciona en su mayoría con lesiones esclerosantes complejas (LEC), también llamadas “cicatrices radiales” o, con menos frecuencia, “áreas de fibrosis focal” o “adenosis esclerosante de la mama”. En estos casos la ecografía suele detectarlos, ayudándonos a realizar la biopsia, pero suelen ser hallazgos sutiles, no relacionados con un nódulo irregular como en el CM.

En los nódulos irregulares, de categoría BIRADS 5, la mayoría CM, la ecografía no los caracteriza, ya que el diagnóstico es mamográfico. La ecografía nos permite localizarlos y biopsiarlos. Como veremos más adelante también realizaremos la estadificación locorregional mediante la ecografía.

Técnicas de biopsia percutánea guiadas por imagen

Biopsia percutánea con ecografía

Los nódulos sospechosos de malignidad vistos en la mamografía se caracterizan con la ecografía dirigida. Si la ecografía confirma que son nódulos sólidos sospechosos de malignidad se biopsian percutáneamente (BAG) con guía ecográfica (con agujas de calibre 14G o 16G).

Nosotros también realizamos ecografía dirigida a las microcalcificaciones sospechosas de malignidad. Mediante ecografía dirigida detectamos hasta un 40 % de estas y, posteriormente, solemos biopsiarlas con guía ecográfica (con aguja 12G si es BAG o 10G si es BAV). Posteriormente se realiza una mamografía a los cilindros obtenidos para comprobar que se han extraído microcalcificaciones.

Biopsia percutánea con guía mamográfica (estereoataxia)

Los hallazgos mamográficos sospechosos de malignidad (BIRADS 4 y 5) no visibles en ecografía (suelen ser microcalcificaciones) se biopsian percutáneamente mediante guía de mamografía con un sistema llamado “biopsia guiada con estereoataxia”. Se utiliza el sistema de biopsia de vacío (BAV). Suelen ser agujas de calibre 10 o 9G. Se realiza una mamografía a los cilindros para comprobar que se han obtenido microcalcificaciones.

Pacientes con nódulo palpable

En las pacientes con nódulo palpable siempre hay que realizar ecografía dirigida a la zona de palpación, ya que es el método de imagen que mejor la caracteriza.

En las pacientes mayores de 35-40 años, sin una mamografía reciente, solemos realizar primero la mamografía y posteriormente la complementamos con una ecografía dirigida a la zona de palpación. En las pacientes menores de 35 años empezamos con la ecografía. Si en la ecografía encontramos hallazgos sospechosos de CM, posteriormente la complementamos con una mamografía.

Más del 50 % de los CM infiltrantes palpables van a manifestarse en la mamografía como una AF, un nódulo de contornos parcialmente bien circunscritos o una asimetría de densidad. Por tanto, van a presentar hallazgos mamográficos no concluyentes. Hasta un 20 % de los CM infiltrantes palpables no van a ser visibles en la mamografía. Solamente un 30 % van a manifestarse como la típica lesión irregular.

ESTADIFICACIÓN LOCAL REGIONAL

La estadificación local regional del CM va a realizarse combinando varias técnicas de imagen: mamografía, ecografía y RM (Fig. 2). En el CM la mamografía y la ecografía se complementan, ya que con la ecografía vamos a valorar mejor el componente infiltrante y con la mamografía valoramos mejor si existe componente intraductal asociado (microcalcificaciones). La mamografía con contraste se ha añadido a los métodos de estadificación. Permite detectar focos adicionales de manera similar a la RM (13).

En todas las pacientes con CM realizamos un estudio ecográfico de la mama buscando posibles lesiones multifocales o multicéntricas, no palpables y no visibles en la mamografía. Sabemos que la ecografía, al igual que la RM, es más sensible que la mamografía en detectar estos focos (14-17). También estudiamos la mama contralateral con la ecografía buscando

un posible carcinoma contralateral no visible en la mamografía. Los focos sospechosos de lesiones multifocales o multicéntricos son biopsiados con guía ecográfica junto con el componente principal. En nuestra experiencia, la multifocalidad o la multicentricidad y la contralateralidad detectada en ecografía es del 13 % y del 2 %, respectivamente.

La ecografía nos permite estudiar la axila. El estudio axilar se centra en el nivel I. Si encontramos un ganglio axilar sospechoso de afectación metastásica realizamos PAAF para caracterizarlo. Si el resultado citológico no es congruente (sospechamos que el ganglio es metastásico, pero el resultado citológico ha sido de benignidad), solemos realizar posteriormente una BAG del ganglio. Si en la ecografía comprobamos que existe una afectación axilar metastásica muy evidente, podemos extender el estudio hacia los niveles II y III, ya que los ganglios metastásicos en dichos niveles son visibles en ecografía. Con la ecografía también valoramos el área mamaria interna ipsilateral. En nuestra experiencia demostramos afectación metastásica con la ecografía axilar + PAAF/BAG en un 32 % de los carcinomas infiltrantes y en un 2 % encontramos afectación metastásica en la región mamaria interna (en la mayoría de estas pacientes suele existir una afectación axilar importante).

Complementar la mamografía/ecografía de estadificación del CM con RM debería ser el objetivo en la mayoría de las pacientes. En mujeres ancianas con comorbilidades o en pacientes con mamas muy grasas en las que la mamografía aporta una sensibilidad cercana al 95 %, es razonable obviar la RM. La mamografía con contraste podría sustituir a la RM en el futuro.

Los métodos de imagen para valorar la respuesta del CM al TSP son la RM, la ecografía y la mamografía con contraste. La RM es la técnica preferida, aunque en casos seleccionados en los que el CM es focal y fácil de delimitar con ecografía esta técnica es una alternativa adecuada. La mamografía con contraste podría ser una alternativa a la RM.

En nuestra experiencia con la RM encontramos nuevos focos multifocales, multicéntricos o contralaterales no sospechados en la mamografía y en la ecografía previas en un 4 %. Este porcentaje es inferior a lo publicado por otros grupos, que llega hasta el 20 %. Esta oscilación se explica por la rentabilidad que cada grupo obtiene de la ecografía. Si la ecografía se realiza con la intención de estadificar la rentabilidad de la RM en encontrar otros focos de CM es menor. Si la ecografía no se realiza con intención de estadificar la rentabilidad de la RM es mayor.

Los hallazgos sospechosos en RM se caracterizan posteriormente con una ecografía dirigida pos-RM. La mayoría son lesiones inferiores a 5 mm y con un aspecto que suele pasar desapercibido en la ecografía de estadificación inicial.

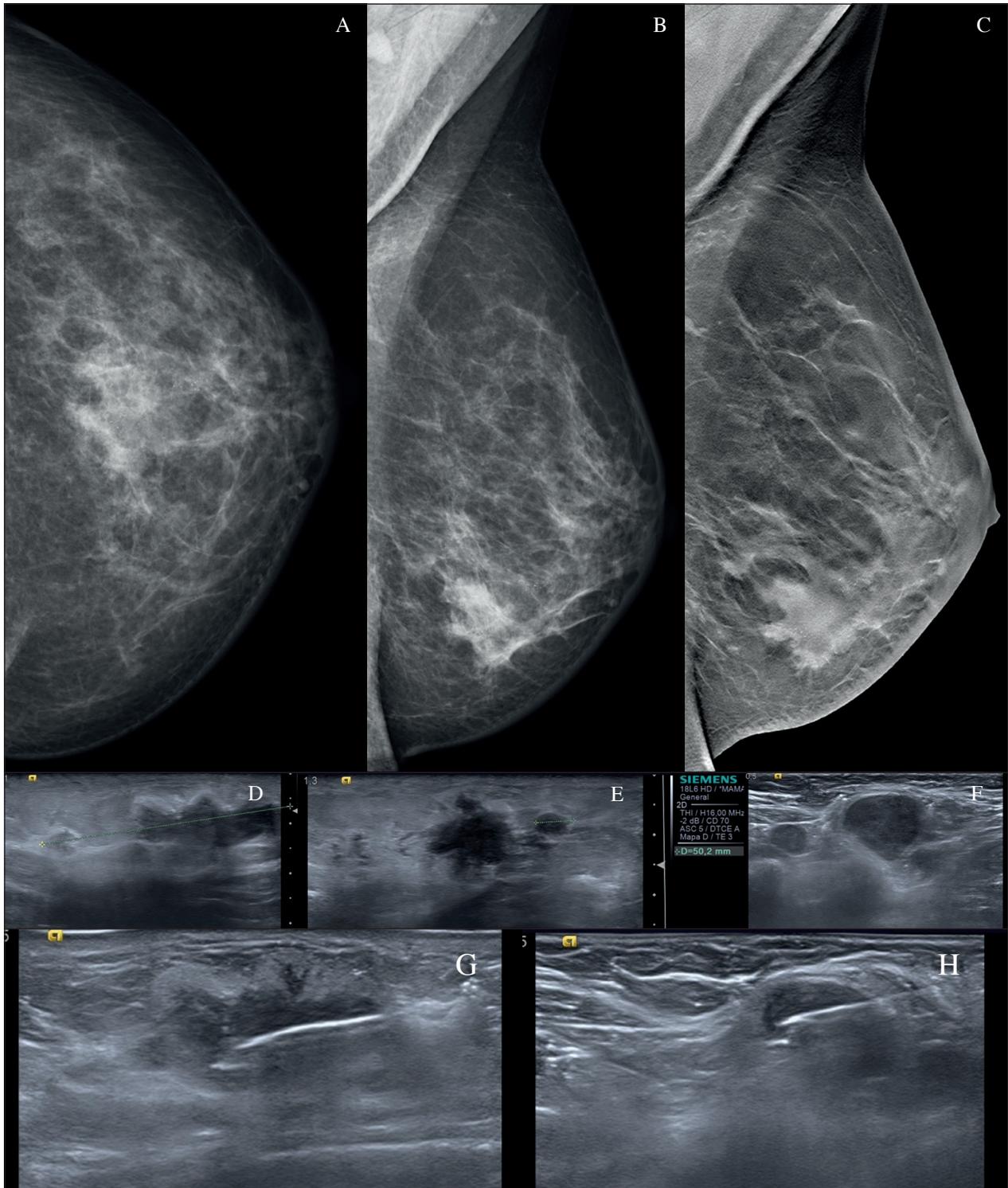


Fig. 2. Carcinoma infiltrante. Combinación de los métodos de imagen en la estadificación locorregional. Paciente de 53 años con lesión palpable. Mamografía izquierda en proyecciones craneocaudal (A) y oblicua (B). Se aprecia una asimetría focal de 35 mm en el cuadrante inferior de la mama izquierda. C. Tomosíntesis oblicua izquierda. La asimetría focal presenta un contorno irregular no visible en la mamografía, un hallazgo congruente con carcinoma. Tanto en la mamografía como en la tomosíntesis se aprecian microcalcificaciones adyacentes que indican componente intraductal asociado. D y E. Ecografía de estadificación. Se comprueba que la lesión palpable está relacionada con la asimetría focal y que se trata de una lesión sólida de contornos irregulares con lesiones sólidas adyacentes de pequeño tamaño, no palpables y no visibles en la mamografía y tomosíntesis, que indican una extensión multifocal de unos 60 mm. F. Ecografía axilar. Muestra dos ganglios de aspecto metastásico en nivel I. G y H. Biopsia con aguja gruesa (BAG). Se aprecia la aguja de la BAG atravesando la lesión palpable en la mama izquierda (G) y en el ganglio de mayor tamaño en la axila izquierda (H). La BAG confirmó el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante G3 Ki67 35 %, RE 40 %, RP 0 % Her2+ con afectación metastásica ganglionar (continúa en pág. siguiente).

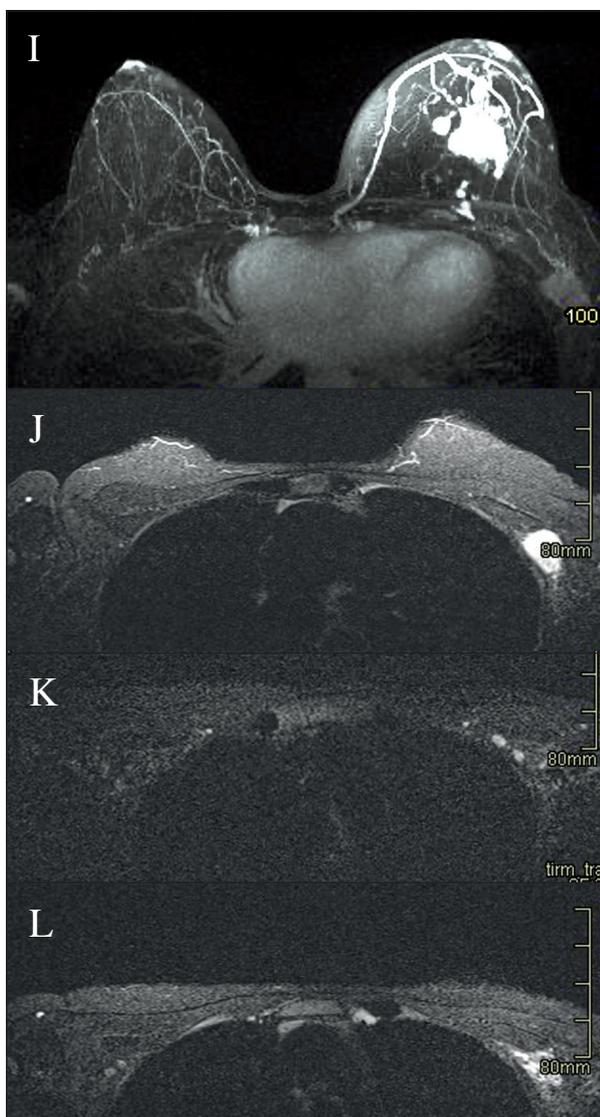


Fig. 2. (Cont.). RM de estadificación. En la secuencia de reconstrucción 3D (I) puede apreciarse una extensión posterior a la lesión principal y a las lesiones adyacentes que alcanza el músculo pectoral no visible en la ecografía ni en la tomosíntesis, lo que indica mayor tamaño del carcinoma multifocal. En la secuencia T2 se objetivan el ganglio metastásico biopsiado en el nivel I conocido (J), dos ganglios de pequeño tamaño en el nivel II (K) y otro en la región mamaria interna (L), ambos no detectados en la ecografía de estadificación.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la mamografía debe indicarse como única prueba en el seguimiento de cribado del carcinoma de mama en las pacientes asintomáticas.

En las pacientes sintomáticas con nódulo palpable, la ecografía dirigida a la zona de palpación es imprescindible, ya que caracteriza la lesión. La mamografía suele realizarse junto con la ecografía en este contexto si la paciente es mayor de 35-40 años.

Las pacientes con carcinoma de mama se estadifican localmente con ecografía y mamografía. La RM debería complementar la estadificación en la mayoría de las pacientes. La respuesta al TSP debería realizarse con RM o en casos seleccionados mediante ecografía.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

José María Oliver Goldaracena
Sección de Radiología de la Mama
Servicio de Radiología
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: jmolivergoldaracena@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl.6):vi7-23. DOI: 10.1093/annonc/mdt284
2. Tabár L, Vitak B, Hsiu-Hsi Chen T, et al. Swedish Two-County Trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality for 3 decades. *Radiology* 2011;260(3):658-63. DOI: 10.1148/radiol.11110469
3. American Cancer Society. Breast Cancer. Facts & Figures; 2011-2012. Atlanta: American Cancer Society Inc.
4. Slanetz PJ, Freer PE, Birdwell RL. Breast-Density Legislation-Practical Considerations. *N Engl J Med* 2015;372(7):593-5. DOI: 10.1056/NEJMp1413728
5. Castells X, Sala M, Ascunce N, et al, coordinadores. Descripción del cribado del cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01,
6. Hellquist BN, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service screening with mammography for women ages 40 to 49 years: evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) cohort. *Cancer* 2011;117(4):714-22. DOI: 10.1002/encr.25650
7. Malmgren JA, Parikh J, Atwood MK, et al. Impact of mammography detection on the course of breast cancer in women aged 40-49 years. *Radiology* 2012;3(262):797-806. DOI: 10.1148/radiol.11111734
8. Pattacini P, Nitrosi A, Rossi PG, et al. A Randomized Trial Comparing Breast Cancer Incidence and Interval Cancers after Tomosynthesis Plus Mammography versus Mammography Alone. *Radiology* 2022;303(2):256-66. DOI: 10.1148/radiol.211132
9. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast Ultrasonography. State of the Art. *Radiology* 2013;268(3):642-59. DOI: 10.1148/radiol.13121606
10. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familiar or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351(5):421-37. DOI: 10.1056/NEJMoa031759
11. Pataky R, Armstrong L, Chia S, et al. Cost-effectiveness of MRI for breast cancer screening in BRCA 1/2 mutation carriers. *BMC Cancer* 2013;13:339. DOI: 10.1186/1471-2407-13-339.
12. Park H-L, Kim LS. The current role of Vacuum Assisted Breast Biopsy System in Breast Disease. *J Breast Cancer* 2011;14(1):1-17. DOI: 10.4048/jbc.2011.14.1.1

13. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced mammography: State of the art. *Radiology* 2021;299:36-48.
14. Moon WK, Noh D-Y, Im J-G. Multifocal, Multicentric, and Contralateral Breast Cancers: Bilateral whole-breast US in preoperative Evaluation of Patients. *Radiology* 2002;224(2):569-76. DOI: 10.1148/radiol.2242011215
15. Berg WA, Gutiérrez L, Nassaiver MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examinations; US, and MR imaging in preoperative assesment of breast cancer. *Radiology* 2004;233(3):830-49. DOI: 10.1148/radiol.2333031484
16. Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, et al. Preoperative Assessment of Breast Cancer: Sonography versus MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1493-501.
17. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI Evaluation of the Contralateral Breast in Women with Recently Diagnosed Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007;356(13):1295-303. DOI: 10.1056/NEJMoa065447

Preservación de la fertilidad en cáncer de mama

DOLORS MANAU TRULLÀS, YASMINA BARRAL EL GAOUÍ

*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON). Hospital Clínic de Barcelona.
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona*

RESUMEN

El cáncer de mama presenta una prevalencia de hasta el 12 % en mujeres en edad fértil que, en muchas ocasiones, no han cumplido su deseo reproductivo en el momento del diagnóstico. Dentro de la valoración integral de la paciente es importante realizar un adecuado consejo reproductivo en el marco de un equipo multidisciplinar que incluya el equipo de oncología y una unidad funcional de preservación de la fertilidad. El objetivo de dicha valoración es informar a la paciente del riesgo que el tratamiento quimioterápico puede tener sobre su fertilidad y valorar la necesidad de realizar técnicas previas de preservación de la fertilidad. Hoy en día, la técnica de preservación de la fertilidad de elección es la vitrificación de ovocitos, en la que se utiliza concomitantemente el letrozol como medida de seguridad en el contexto de un tumor hormono-dependiente, sin que se haya objetivado con este protocolo un empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Preservación de la fertilidad. Cáncer de mama. Tratamiento gonadotóxico. Criopreservación de ovocitos. Criopreservación de tejido ovárico.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye el cáncer más frecuente en la mujer adulta. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2020 se diagnosticaron alrededor de 530 000 nuevos casos de cáncer de mama en Europa. Se estima que, actualmente, 1 de cada 8 mujeres desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida (1). Además, cerca del 12 % de los casos de cáncer de mama ocurren en mujeres por debajo de los 40 años (2).

ABSTRACT

It is estimated that 12 % of breast cancer occur before the age of 40. A not inconsiderable number of women who are infer 40 years old, have not fulfilled their reproductive desire at the time of diagnosis. As part of the global assessment of the patient, it is important to carry out reproductive counseling, within a multidisciplinary team that includes the oncology team and a functional fertility preservation unit. The aim of this counseling is to assess the patient about the risk that the chemotherapy therapy may have on her fertility and to evaluate the need for prior fertility preservation techniques. Nowadays, the fertility preservation technique of choice is oocyte vitrification, using Letrozole concomitantly as a safety measure in the context of a hormone-dependent tumor. With this treatment protocol, no worsening of prognosis has been observed.

KEYWORDS: Fertility preservation. Breast cancer. Gonadotoxic therapy. Oocyte cryopreservation. Ovarian tissue cryopreservation.

Esto, unido al incremento en las tasas de supervivencia y a la tendencia cada vez mayor a la postergación de la maternidad, hace que nos encontremos con un número no desdeñable de pacientes en edad fértil, diagnosticadas y tratadas, que no han cumplido su deseo genésico.

Se sabe que el tratamiento quimioterápico utilizado en la terapia del cáncer de mama puede tener un efecto deletéreo sobre los ovarios. Como consecuencia de esta gonadotoxicidad, el número de folículos en los ovarios disminuye

de forma drástica, lo que hace mermar o perder completamente el potencial reproductivo de estas pacientes.

Por ello, las principales sociedades científicas remarcan la importancia de ofrecer a las pacientes en edad fértil un consejo reproductivo adecuado teniendo en cuenta el pronóstico de la enfermedad, el riesgo de fallo ovárico en función del tratamiento gonadotóxico a recibir, el deseo reproductivo futuro y las estrategias de preservación de la fertilidad disponibles en cada caso (3-5). Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, distintos estudios demuestran que el consejo reproductivo antes de iniciar el tratamiento gonadotóxico es insuficiente (6,7).

La preservación de la fertilidad abarca diversos procedimientos médicos y quirúrgicos dirigidos a hacer posible la gestación tras un tratamiento gonadotóxico. En estas pacientes, las técnicas de reproducción asistida (TRA) mediante procesos de criopreservación protegerán las células germinales de la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos.

CONSEJO REPRODUCTIVO Y VALORACIÓN DE LA PACIENTE CANDIDATA A PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

La valoración de la paciente ha de realizarse en el marco de un equipo multidisciplinar; en concreto, en el marco de una unidad de preservación de la fertilidad, que ha de incluir ginecólogos y equipo de enfermería especializados en reproducción y en preservación de la fertilidad, embriólogos y, siempre que sea posible, psicólogos que hagan de apoyo de las pacientes y ayuden en la toma de decisiones en este ámbito (4). Las unidades de preservación de la fertilidad facilitan la existencia de circuitos de derivación urgentes que hacen posible la valoración de la paciente en 24-48 horas. Dicha valoración debe considerar distintos factores (Tabla I).

La valoración de todos estos factores puede resultar compleja y por ello ha de realizarse en el marco de un equipo multidisciplinar. En un primer momento, el equipo de oncología es el responsable de informar a la paciente del posible riesgo del tratamiento sobre su fertilidad y, posteriormente, el equipo de medicina reproductiva es el responsable de indicar la técnica de preservación más adecuada. El riesgo de fallo ovárico es lo que va a determinar realizar la preservación de la fertilidad. El estadio de la enfermedad, el estado clínico de la paciente, los riesgos específicos de la intervención y el tiempo disponible hasta el inicio del tratamiento determinarán el tipo de técnica más indicado.

Un aspecto fundamental en la atención a la paciente con cáncer de mama que va a recibir un tratamiento con quimioterapia es la correcta valoración del grado de lesión gonadal que va a ocasionarle el tratamiento antineoplásico. Esto es difícil de determinar, pues depende de múltiples factores y de cierta variabilidad individual, pero sí

TABLA I.
FACTORES DE LA VALORACIÓN DE UNA PACIENTE
EN 24-48 HORAS

<i>Valoración clínica de la paciente candidata a preservar la fertilidad</i>
– Estadio de la enfermedad y pronóstico vital
– Estadio clínico (riesgo trombótico, inmunosupresión, etc.) y valoración preanestésica
– Posibilidad de afectación ovárica en el contexto de la enfermedad
– Plan terapéutico y tiempo disponible antes de iniciar el tratamiento oncológico
– Potencial riesgo de la futura gestación
<i>Valoración del riesgo gonadal</i>
– Edad y estado de la reserva ovárica
– Grado de toxicidad del tratamiento indicado
<i>Valoración de la técnica de preservación</i>
– Criopreservación de corteza ovárica
– Criopreservación de ovocitos
– Quimioprevención con análogos agonistas de la GnRH

sabemos que tres variables son fundamentales: la edad, la reserva ovárica de la paciente y el tipo y dosis de quimioterapia. Una misma pauta de quimioterapia puede resultar en amenorrea definitiva en una paciente y no en otra.

VALORACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

El concepto de “reserva ovárica” hace referencia a la cantidad y a la calidad de ovocitos que tiene una mujer en un momento dado de su vida (8). Es ampliamente conocido que la fertilidad en la mujer disminuye progresivamente con la edad debido a dos causas, principalmente (9):

- En primer lugar, debido a la disminución progresiva del número de folículos existentes. El reclutamiento de folículos primordiales se inicia intraútero y seguirá a lo largo de los años hasta finalizar en el momento de la menopausia. Ninguna situación hormonal o fármaco evita este reclutamiento continuado a lo largo de la vida de la mujer. A partir de la pubertad, con el inicio de los ciclos menstruales se obtendrán regularmente ovocitos maduros aptos para ser fecundados.
- En segundo lugar, con la edad, la calidad ovocitaria disminuye, lo que incrementa el número de abortos y de fallos reproductivos debido al progresivo envejecimiento del ovocito (inestabilidad del huso meiótico, acortamiento de los telómeros, disfunción mitocondrial, etc.), que condicionan la generación de embriones aneuploides.

Es importante puntualizar que el mantenimiento o el reinicio de las menstruaciones tras el tratamiento quimioterápico no es un buen marcador del daño gonadal que ha tenido lugar. Pueden reaparecer ciclos regulares, pero con una reserva ovárica disminuida y con un potencial fértil muy deficitario (10). La valoración de la reserva ovárica se realiza a través de marcadores específicos, como el recuento de folículos antrales (RFA) por ecografía y los niveles de hormona anti-mülleriana (HAM) (11). Sin embargo, su utilidad clínica para predecir la fertilidad posterior es limitada. Son marcadores cuantitativos, que predicen de una manera moderada la respuesta en número de ovocitos a una estimulación ovárica hormonal.

En pacientes oncológicas, los niveles de HAM antes de empezar el tratamiento gonadotóxico pueden predecir la recuperación posterior de la función ovárica (12), pero no hay evidencia de que puedan ser predictores de la fertilidad posterior. Tradicionalmente, los niveles de HAM disminuyen durante el tratamiento quimioterápico. Puede haber cierto grado de recuperación en el año posterior a su finalización, aunque los niveles siempre serán inferiores a los previos.

Otro factor que puede condicionar la reserva ovárica es la presencia de la mutación BRCA. Existe evidencia que sugiere un efecto negativo de la mutación germinal BRCA sobre la reserva ovárica. La alteración en la reparación del ADN provocaría una depleción acelerada de los ovocitos. En un metaanálisis reciente se demostró una reducción de los niveles de HAM en pacientes portadoras del BRCA1 (13). Sin embargo, no existe evidencia clara de que los resultados ante una estimulación ovárica sean peores ni que presenten una mayor prevalencia de problemas de fertilidad.

La realización de un procedimiento para preservar la fertilidad requiere una edad razonable y una reserva ovárica conservada (Tabla II).

TABLA II.
REQUISITOS PARA REALIZAR TÉCNICAS
DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

<i>Edad</i>	Hasta 35 años (hasta 40 si los marcadores de reserva ovárica están conservados)
<i>RFA</i>	≥ 7 folículos antrales
<i>HAM</i>	≥ 1,1 ng/ml

Estos valores son orientativos y siempre debe tenerse en cuenta la edad de la paciente (a menor edad, mejor pronóstico, a pesar de marcadores de reserva alterados, debido a la calidad ovocitaria conservada).

VALORACIÓN DEL DAÑO GONADAL

El efecto gonadotóxico sobre el ovario se produce por múltiples mecanismos. Algunos fármacos provocan una depleción folicular a la vez que fibrosis del estroma y lesión vascular. Otros fármacos pueden dañar los folículos en crecimiento y la proliferación de las células de la granulosa del ovario, lo que provoca una aceleración en el reclutamiento folicular (14) (Fig. 1). Los fármacos y las dosis utilizadas son determinantes. El mayor riesgo gonadotóxico en pacientes con cáncer de mama está asociado al uso del agente alquilante ciclofosfamida y a su dosis, ya que al no tener especificidad de acción sobre el ciclo celular lesiona no solo los folículos en crecimiento, sino también los folículos primordiales (15). Se estima que las pacientes que reciben este tratamiento tienen más del doble de posibilidades de sufrir amenorrea después (4).

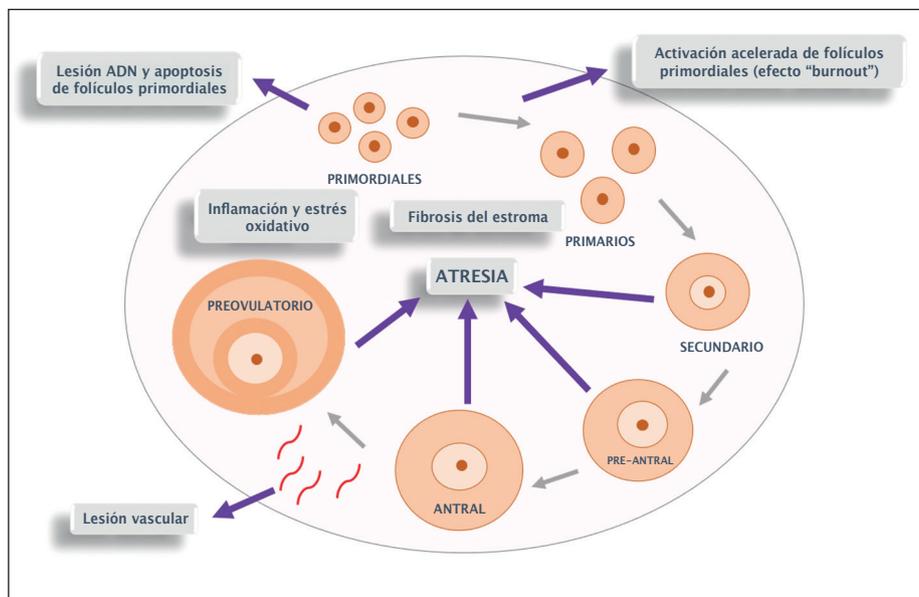


Fig. 1. Mecanismos de acción de fármacos gonadotóxicos sobre el ovario (16).

Por otro lado, las antraciclinas y los taxanos son dos tratamientos muy frecuentemente utilizados como parte del tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer de mama. El uso de ambos fármacos incrementa el riesgo de amenorrea postratamiento de forma significativa (17) (Tabla III).

Además, en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos, la terapia hormonal durante 5-10 años puede afectar indirectamente a la reserva ovárica y al futuro potencial reproductivo (18) por el retraso que supone hasta la consecución de la gestación. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el tratamiento

con tamoxifeno no afecta de forma directa a la reserva ovárica (19).

OPCIONES DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN CÁNCER DE MAMA

Ante una paciente con cáncer de mama que debe iniciar un tratamiento gonadotóxico existen diferentes opciones para la preservación de su fertilidad futura. De las opciones disponibles, la criopreservación de ovocitos es el único procedimiento de eficacia demostrada. El resto se consideran opciones hoy en día experimentales (Fig. 2).

TABLA III.
RIESGO DE FALLO GONADAL SEGÚN EL TRATAMIENTO GONADOTÓXICO UTILIZADO EN EL CÁNCER DE MAMA (4)

<i>Riesgo de amenorrea permanente</i>	<i>Tipo de tratamiento gonadotóxico</i>
<i>Riesgo alto (> 80 %)</i>	Regímenes basados en ciclofosfamida (con antraciclinas ± taxanos) en pacientes ≥ 40 años: ciclofosfamida, 5 fluorouracilo, epirrubicina y doxorubicina seguidos o no de docetaxel / paclitaxel
<i>Riesgo intermedio</i>	Regímenes basados en ciclofosfamida (con antraciclinas ± taxanos) en pacientes de 30-39 años: ciclofosfamida, 5 fluorouracilo, epirrubicina y doxorubicina seguidos o no de docetaxel / paclitaxel
<i>Riesgo bajo (< 20 %)</i>	Regímenes basados en ciclofosfamida (con antraciclinas ± taxanos) en pacientes ≤ 30 años: ciclofosfamida, 5 fluorouracilo, epirrubicina y doxorubicina seguidos o no de docetaxel / paclitaxel
<i>Riesgo muy bajo o nulo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia dirigida: trastuzumab y lapatinib • Tamoxifeno y análogos de la GnRH

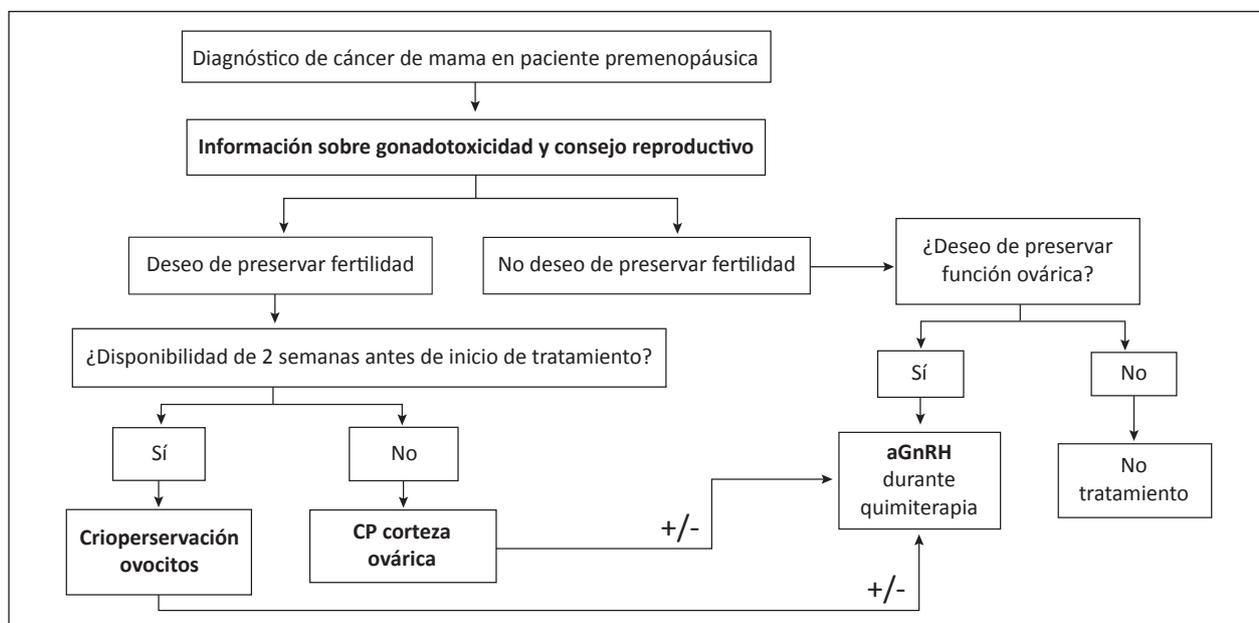


Fig. 2. Opciones de preservación de la fertilidad (20).

CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS

La criopreservación de ovocitos es la técnica de preservación de la fertilidad de elección siempre y cuando se disponga del tiempo suficiente. Es una técnica ampliamente establecida y cuya eficacia se ha demostrado.

Fases del procedimiento

La vitrificación de ovocitos implica la realización de una estimulación ovárica controlada con gonadotropinas. La gonadotropina más ampliamente utilizada para dicha estimulación es la hormona folículo-estimulante (FSH) recombinante, de aplicación subcutánea diaria. La dosis de inicio se valorará dependiendo de la edad y de la reserva ovárica. Esta fase tiene una duración aproximada de entre 10 y 12 días. Los controles tienen lugar cada 48 horas mediante una ecografía transvaginal y la determinación de los niveles de estradiol en sangre. Esto genera el reclutamiento de múltiples folículos con el objetivo final de obtener un número adecuado de ovocitos (10-12 ovocitos es el mínimo aconsejable) (21). En un segundo momento, cuando el tamaño folicular es el adecuado, se provoca un pico de hormonal luteinizante (LH) para la maduración final de dichos folículos y 36 horas más tarde se procede a la punción y a la aspiración guiada por ecografía por vía vaginal para la obtención de ovocitos.

Con los nuevos protocolos de preservación de la fertilidad en estas pacientes el inicio de la estimulación ovárica puede comenzarse en cualquier momento del ciclo menstrual para no retrasar el inicio del tratamiento oncológico (protocolo Random Start), con resultados comparables a los protocolos convencionales (22).

Seguridad

Complicaciones derivadas de la medicación usada durante la estimulación hormonal ovárica, como el síndrome de hiperestimulación ovárica, así como las derivadas de la punción folicular, como el hemoperitoneo postpunción folicular y las complicaciones infecciosas, son muy poco frecuentes (20,23).

Debemos tener en cuenta que, durante la estimulación ovárica, se produce un incremento suprafisiológico de los niveles de estradiol, lo que resulta preocupante en el contexto de un tumor hormonodependiente, ya que esto podría derivar en una proliferación de las células malignas. Por ello, actualmente el protocolo de estimulación se realiza con gonadotropinas en combinación con inhibidores de la aromatasas (letrozol) (24). Los inhibidores de la aromatasas reducen los niveles de estrógenos circulantes y ofrecen resultados comparables a la fecundación *in vitro* convencional en cuanto a número

de ovocitos obtenidos (22). Otra opción, con la que se tiene menor experiencia publicada, es la utilización concomitante de tamoxifeno durante la estimulación. Este fármaco no evita la elevación de los niveles de estradiol, pero sí que bloquea su efecto a nivel del tejido mamario (24,25). Para evaluar la seguridad de este protocolo de estimulación junto a letrozol y tamoxifeno se ha publicado muy recientemente un metaanálisis que concluye que en las pacientes con cáncer de mama que se someten a una estimulación hormonal ovárica no se evidencia un empeoramiento en el curso de la enfermedad ni una mayor tasa de recurrencia o mortalidad con base en la experiencia publicada hasta el momento (26).

Efectividad

El número de ovocitos obtenidos depende de la edad de la paciente y de la reserva ovárica en el momento de realizar la criopreservación. En un estudio realizado sobre 809 mujeres que realizaron criopreservación de ovocitos por causa médica, la media de ovocitos obtenida en mujeres menores de 30 años fue de 12,9; entre los 31 y los 35 años, de 12,3; entre los 36 y los 40 años, de 9, y por encima de los 40, de 5,7 ovocitos (27).

En cuanto a la tasa de gestación posterior a la vitrificación de ovocitos, resulta difícil conocer el rendimiento final de estos ciclos debido a la baja tasa de utilización posterior de los ovocitos, de alrededor del 7 % (21). En la serie publicada por Cobo, en la que compara los resultados obtenidos en ciclos de preservación de ovocitos de causa médica con la criopreservación electiva, no muestra diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos, pero sí muestra en el grupo de pacientes oncológicas una menor tasa de gestación por debajo de los 35 años de edad (41,1 % frente a 68,8 %). Este hecho puede deberse al bajo número de pacientes oncológicas que finalmente utilizan los ovocitos vitrificados, al menor número de ovocitos de que disponen (habitualmente solo pueden realizar un ciclo de estimulación) o al posible efecto negativo del cáncer sobre la respuesta ovárica.

Hoy en día, existen pocos datos para saber si el rendimiento futuro de esta técnica en pacientes oncológicas es diferente a los resultados de la vitrificación en la paciente con esterilidad o en la paciente que se somete a una criopreservación electiva.

CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO

Esta opción de preservación está indicada cuando no se dispone del tiempo suficiente para realizar una estimulación ovárica debido a la proximidad en el inicio del tratamiento oncológico (4).

Esta técnica todavía se considera experimental en algunos países, incluido España (28). Este hecho se debe

a la falta de evidencia en cuanto a su eficacia y al riesgo teórico de reintroducción de células malignas una vez se realiza el reimplante. Sin embargo, dada la experiencia publicada hasta el momento, este estatus de experimental probablemente se modifique próximamente.

La gran ventaja de la criopreservación del tejido ovárico es que puede realizarse en un corto periodo de tiempo, sin retrasar el inicio del tratamiento gonadotóxico. Además, no requiere la administración previa de ninguna medicación específica (4).

La experiencia publicada indica que es preferible no realizar esta técnica por encima de los 36 años, ya que en la mayoría de las gestaciones posteriores al reimplante del tejido se han conseguido cuando la exéresis se produjo por debajo de los 36 años (29).

Fases del procedimiento

El córtex ovárico se obtiene mediante laparoscopia realizando una biopsia amplia, una ooforectomía o una decorticación unilateral (ya que en la corteza ovárica se encuentra el mayor número de folículos primordiales). Durante el procedimiento, se aconseja evitar la electrocoagulación para la mejor conservación del *pool* folicular en el ovario. Parte del tejido debe analizarse antes de la congelación para descartar la presencia de metástasis ováricas. El tejido restante se fragmenta para que el crioprotector pueda penetrar en aquel y protegerlo del descenso de la temperatura (4,30).

En un segundo momento, cuando la paciente está libre de enfermedad y desea una gestación, se procederá a la descongelación y al reimplante de los fragmentos de manera ortotópica, ya sea en el ovario controlateral o, si no es posible, a nivel de la fosa ovárica, realizando un bolsillo peritoneal (31). También es posible el reimplante heterotópico, pero el ortotópico es el que resulta más efectivo en cuanto a recuperación de la función endocrina y la posibilidad de gestación posterior. Uno de los principales problemas del implante de tejido ovárico es la isquemia del tejido por reperusión en el momento del reimplante, lo que conlleva una pérdida de la población folicular que puede alcanzar el 50 % (32).

La recuperación de la función ovárica se consigue en un 80-90 % de los casos y en un tiempo medio de 3-4 meses (23). El tiempo de supervivencia del implante es muy variable, desde pocos meses hasta más de 7 años, hecho que depende de la edad de la mujer en el momento de la exéresis del tejido y de la cantidad de tejido trasplantado.

Seguridad

Hay dos cuestiones a comentar con respecto a la seguridad de esta técnica.

En primer lugar, el riesgo teórico de reinscripción de células malignas. A pesar de no haberse publicado ningún

caso en este sentido, se han reportado metástasis ováricas hasta en el 20 % de las autopsias de pacientes con distintas neoplasias (4). En el caso de pacientes con cáncer de mama, esta técnica se considera segura si no hay metástasis a distancia (Tabla IV). En un estudio realizado sobre 63 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no se hallaron células tumorales al realizar biopsias de corteza ovárica (33).

En segundo lugar, en las pacientes portadoras de la mutación *BRCA1* y *BRCA2*, la opción de criopreservación de córtex ovárico para reimplante posterior es controvertida debido al riesgo que presentan estas pacientes de desarrollar cáncer de ovario, aunque en el momento de realizar la técnica de criopreservación habitualmente se desconoce el estatus de portador. En caso de realizarse el reimplante en estas pacientes, después de una cuidadosa valoración multidisciplinar, se recomienda extirpar el tejido una vez se haya cumplido el deseo genésico (34).

TABLA IV.
RIESGO DE REINSCRIPCIÓN DE CÉLULAS MALIGNAS
TRAS REIMPLANTE DE TEJIDO OVÁRICO

<i>Riesgo bajo (< 0,2 %)</i>	<i>Riesgo moderado (0,2-11 %)</i>
Cáncer de mama	Cáncer de mama
– Estadios I/II	– Estadios III/IV
– Ductal infiltrante	– Lobulillar infiltrante

Efectividad

La gestación posterior al reimplante puede producirse de forma espontánea o bien gracias a un proceso de fecundación *in vitro*. La reactivación del tejido ovárico es limitada e intermitente, por lo que se recomienda una conducta activa para conseguir el embarazo. La estimulación hormonal ovárica a dosis convencionales puede ser subóptima debido a la baja reserva ovárica y una posible alternativa es la utilización de dosis bajas de gonadotropinas o la fecundación *in vitro* en ciclo natural (23).

En general, se han descrito más de 200 recién nacidos vivos tras la realización de esta técnica (35). Recientemente se han publicado los resultados en cuanto a tasas de gestación de la criopreservación de tejido ovárico de 5 grandes grupos en Europa. De las 285 pacientes incluidas en el estudio, un 33 % tenían diagnóstico de cáncer de mama. Se consiguieron un total de 95 recién nacidos vivos sanos (29).

QUIMIOPREVENCIÓN CON ANÁLOGOS AGONISTAS DE LA GNRH (AGNRH)

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción a través del cual la administración de los aGnRH durante el tratamiento gona-

dotóxico podría proteger al ovario se desconoce. Hasta este momento, se han propuesto 5 hipótesis que intenten justificar dicho efecto protector (36):

1. El aGnRH produce una desensibilización de la hipófisis, lo que evita la secreción de GnRH endógena y su acción sobre el ovario, lo que causa un ambiente hipogonadotrópico, que reproduciría un ambiente hormonal similar al de la época prepuberal, en el que los folículos se encuentran quiescentes y son menos vulnerables al efecto gonadotóxico producido por la quimioterapia. Sin embargo, esta hipótesis es controvertida, puesto que los folículos primordiales y primarios son independientes de la acción de la GnRH.
2. Los niveles elevados de estrógenos incrementan la perfusión del ovario y este mecanismo es inhibido por los aGnRH, lo que teóricamente podría disminuir la exposición de los ovarios a la quimioterapia.
3. Los aGnRH podrían tener un efecto directo sobre el ovario, que presenta receptores para estos en su superficie. Sin embargo, quedaría por demostrar el mecanismo de acción específico.
4. Los aGnRH podrían actuar directamente sobre el cúmulo ooforo para proteger al ovario.

Efectividad

Desde que se publicaron los primeros datos en experimentación animal en los años noventa del siglo XX, en los que se observaba un efecto protector de los agonistas ante la administración de ciclofosfamida, se han publicado múltiples estudios y metaanálisis al respecto. Es importante remarcar que, en la mayoría de estos estudios, el criterio de valoración clínico estudiado fue el fallo ovárico posterior a la quimioterapia y no la tasa de gestación posterior. Además, pocos de estos estudios reportan el número de gestaciones posteriores.

Actualmente, las principales sociedades científicas y guías clínicas (3,4,5,37), dada la evidencia científica disponible, muy limitada en cuanto a su efectividad, no recomiendan su uso con el objetivo de preservación de la fertilidad. Por ello, sigue considerándose una técnica experimental.

Con respecto a pacientes con cáncer de mama, la mayoría de los estudios aleatorios han demostrado una reducción en el riesgo de fallo ovárico posterior al tratamiento, y en un metaanálisis que agrupaba los 5 estudios aleatorios más importantes (38), además, se describía un mayor número de gestaciones posteriores al tratamiento. Sin embargo, una crítica es que no tiene en cuenta la intención o el deseo de gestación de la paciente.

Por todo ello, las principales guías clínicas antes mencionadas recomiendan su uso en mujeres premenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama que reciben tra-

tamiento con quimioterapia con el objetivo de proteger la función ovárica, pero no con el objetivo de preservación de la fertilidad, dada la evidencia limitada que existe al respecto.

GESTACIÓN TRAS CÁNCER DE MAMA

Las pacientes supervivientes al cáncer de mama presentan una menor probabilidad de gestación postratamiento en comparación con la población general, posiblemente no solo por el efecto negativo sobre los ovarios de los tratamientos recibidos, sino también por la preocupación sobre un posible incremento de recurrencia o empeoramiento de pronóstico en el contexto de un tumor hormonodependiente o sobre un posible incremento del riesgo de complicaciones durante la gestación (20).

En un metaanálisis reciente no se encontró un mayor riesgo de aborto ni de preeclampsia, pero sí un mayor riesgo de cesárea, de retraso del crecimiento fetal y de prematuridad.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, en este metaanálisis no se demostró un efecto negativo de la gestación sobre este, por lo que a priori, no debería desaconsejarse la gestación en estas pacientes una vez han completado el tratamiento correspondiente (39).

CONCLUSIONES

- Dentro del cuidado integral de una paciente con cáncer de mama ha de incluirse la valoración de su salud reproductiva tras su curación.
- La preservación de la fertilidad ha de plantearse antes de iniciar el tratamiento oncológico.
- Es muy importante la valoración de la paciente en el marco de un equipo multidisciplinar, que incluye el equipo de oncología y una unidad de preservación de la fertilidad.
- La edad y los marcadores de reserva ovárica nos ayudan a determinar en qué pacientes deberían realizarse técnicas de preservación de la fertilidad.
- Es necesaria la existencia de registros sobre efectividad y seguridad a largo plazo de las distintas técnicas en estas pacientes.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Dolors Manau Trullàs
 Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON)
 Hospital Clínic de Barcelona
 Carrer de Sabino Arana, 1
 08028 Barcelona
 e-mail: dmanau@clinic.cat

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization (WHO). Breast cancer incidence and mortality statistics worldwide. Global Initiative for Cancer Registry Development (GLOBOCAN) [último acceso: 30/09/2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- Sopik V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(2):497-507. DOI: 10.1007/s10549-020-06003-8
- Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994-2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914
- Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al; ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052. DOI: 10.1093/hropen/hoaa052
- Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol* 2020;31(12):1664-78. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
- Goldfarb SB, Kamer SA, Oppong BA, Eaton A, Patil S, Junqueira MJ, et al. Fertility Preservation for the Young Breast Cancer Patient. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1530-6. DOI: 10.1245/s10434-015-5036-8
- Selter J, Huang Y, Grossman Becht LC, Palmerola KL, Williams SZ, Forman E, et al. Use of fertility preservation services in female reproductive-aged cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(4):328.e1-16. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.009
- Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:125. DOI: 10.1186/1477-7827-12-125
- Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol* 2018;29(9):327.
- Jacobson MH, Mertens AC, Spencer JB, Manatunga AK, Howards PP. Menses resumption after cancer treatment-induced amenorrhea occurs early or not at all. *Fertil Steril* 2016;105(3):765-72.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.020
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-85. DOI: 10.1093/humupd/dmt062
- Silva C, Caramelo O, Almeida-Santos T, Ribeiro Rama AC. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31(12):2737-49. DOI: 10.1093/humrep/dew224
- Gasparri ML, Di Micco R, Zuber V, Taghavi K, Bianchini G, Bellaminutti S, et al. Ovarian reserve of women with and without BRCA pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021;60:155-62. DOI: 10.1016/j.breast.2021.09.006
- Meirow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod* 2007;22(6):1626-33. DOI: 10.1093/humrep/dem027
- Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):241-55. DOI: 10.1007/s00404-017-4594-3
- Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25(6):673-93. DOI: 10.1093/humupd/dmz027
- Zhao J, Liu J, Chen K, Li S, Wang Y, Yang Y, et al. What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(1):113-28. DOI: 10.1007/s10549-014-2914-x
- Lambertini M, Blondeaux E, Perrone F, del Mastro L. Improving Adjuvant Endocrine Treatment Tailoring in Premenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1258-67. DOI: 10.1200/JCO.19.02242
- Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58-64. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.001
- Razeti MG, Spinaci S, Spagnolo F, Massarotti C, Lambertini M. How I perform fertility preservation in breast cancer patients. *ESMO Open* 2021;6(3):100112. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100112
- Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33(12):2222-31. DOI: 10.1093/humrep/dey321
- Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod* 2020;35(4):929-38. DOI: 10.1093/humrep/deaa029
- Von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):257-67. DOI: 10.1007/s00404-017-4595-2
- Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3858-9. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.011
- Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014;102(2):488-95.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.017
- Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2022;37(5):954-68. DOI: 10.1093/humrep/deac035
- Von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J, Nawroth F, Schüring AN, Bruckner T, et al. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. *Reprod Biomed Online* 2015;31(5):605-12. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.013
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022-33.
- Dolmans MM, von Wolff M, Poirat C, Díaz-García C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021;115(5):1102-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.008
- Corkum KS, Laronda MM, Rowell EE. A review of reported surgical techniques in fertility preservation for prepubertal and adolescent females facing a fertility threatening diagnosis or treatment. *Am J Surg* 2017;214(4):695-700. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.06.013

31. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjørn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(4):561-70. DOI: 10.1007/s10815-018-1144
32. Donnez J, Squifflet J, Van Eyck AS, Demylle D, Jadoul P, Van Langendonck A, et al. Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. *Reprod Biomed Online* 2008;16(5):694-704. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60484-1
33. Sánchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Roselló-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod* 2009;24(9):2238-43. DOI: 10.1093/humrep/dep196
34. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, Dechene J, Azim HA Jr, Desir J, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29(1):237-43. DOI: 10.1093/annonc/mdx639
35. Dolmans MM, Falcone T, Patrizio P. Importance of patient selection to analyze in vitro fertilization outcome with transplanted cryopreserved ovarian tissue. *Fertil Steril* 2020;114:279-80.
36. Poggio F, Lambertini M, Bighin C, Conte B, Blondeaux E, D'Alonzo A, et al. Potential Mechanisms of Ovarian Protection with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Breast Cancer Patients: A Review. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019;13:1179558119864584. DOI: 10.1177/1179558119864584
37. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110(3):380-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.034
38. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1981-90. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.0858
39. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2021;39(29):3293-305. DOI: 10.1200/JCO.21.00535

Cirugía del tumor primario en el cáncer de mama en estadio inicial

ANTONIO PIÑERO MADRONA

Unidad de Mama. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia

RESUMEN

El tratamiento del cáncer de mama ha sufrido una gran transformación desde finales del siglo XIX, cuando la cirugía era prácticamente su única opción. En la actualidad, la aproximación personalizada, basada en una medicina de precisión, y la actuación multidisciplinar de diferentes especialidades medicoquirúrgicas son las reglas. No obstante, en esta evolución el tratamiento quirúrgico ha permanecido como una parte importante y (hasta ahora) inevitable, aunque las técnicas requeridas sean más conservadoras. Esto se debe a avances en el diagnóstico (cada vez más precoz) y a la complementariedad con otros tratamientos locoregionales (radioterapia) y sistémicos (quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia, etc.). En el cáncer invasor de mama en estadios precoces la cirugía continúa siendo la parte fundamental del tratamiento y la posibilidad de realizar intervenciones conservadoras debe contemplar aspectos tan relevantes como la adecuada detección y la exéresis de las lesiones, así como un adecuado resultado estético.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Estadio precoz. Tratamiento quirúrgico. Cirugía conservadora.

INTRODUCCIÓN

En el estudio del tratamiento del cáncer de mama resulta evidente la evolución desde el tratamiento quirúrgico como única aproximación hasta un abordaje multidisciplinar en el que, aún hoy en día, el tratamiento locoregional del tumor primario es un aspecto relevante, aunque matizado e integrado con otros tratamientos sistémicos (1,2).

ABSTRACT

The treatment of breast cancer has undergone a great transformation since the end of the 19th century, when surgery was practically the only option. Currently, the rule is a personalized approach, based on tailoring medicine, and a multidisciplinary approach from different medical-surgical specialties. However, in this evolution, surgical treatment has continued to be a relevant and (until now) unavoidable part of its management, although the techniques required are increasingly more and more conservative. This is due to advances in diagnosis (with an increase of earlier stages) and the complementarity with other locoregional (radiotherapy) and systemic treatments (chemotherapy, hormone therapy, immunotherapy...). In invasive breast cancer in early stages, surgery continues to be the fundamental part of treatment, and the possibility of carrying out conservative interventions must contemplate such relevant aspects as the adequate detection and removal of the lesions as an adequate aesthetic result.

KEYWORDS: Breast cancer. Early stage. Surgical treatment. Conservative surgery.

Esta relación interdisciplinar de diversas especialidades hace del tratamiento del cáncer de mama uno de los ejemplos más representativos de la medicina de precisión y de la necesidad de colaboración para, en definitiva, articular la complementariedad de tratamientos que deben aplicarse de forma individualizada para cada tipo de tumor.

De todas maneras, en la actualidad, la cirugía sigue siendo un pilar fundamental dentro del tratamiento

del cáncer de mama y la mayor parte de las pacientes continúan precisándola dentro del esquema terapéutico específico de cada caso.

En este artículo se trata de revisar y de actualizar el tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama en estadios iniciales, definiendo en primer lugar qué significa actualmente “estadio inicial”, su contextualización en los sistemas de estadificación y su integración con el resto de modalidades terapéuticas, así como matizando aspectos relevantes en la práctica de la cirugía del tumor primario.

EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO INICIAL: CONCEPTO

Se definiría un cáncer de mama en estadios iniciales como aquel que se diagnostica antes de que se produzca su extensión sistémica. Comprende la afectación local y ganglionar en sus fases precoces y debe diferenciarse del carcinoma localmente avanzado y del carcinoma metastásico.

La principal importancia de realizar estas distinciones, además de los matices en cuanto a su tratamiento, es de carácter pronóstico (3).

Dentro de la clasificación del cáncer de mama existe una forma histológica, considerada como una lesión de riesgo más que una variante de carcinoma, que es el carcinoma intraductal o *in situ*. En este no se produce una invasión real del estroma periductal por parte de las células cancerosas. Permanece dentro de la luz ductal, sin rotura de la membrana basal y, por tanto, sin posibilidad teórica de diseminación linfática ni sistémica. No obstante, y a la espera de los resultados de estudios actualmente en marcha en los que se plantean actitudes más conservadoras con seguimiento estrecho y evitando la cirugía (estudios LORD, LORIS, COMET y LORETTA) (4) o con tratamiento quirúrgico solo, sin radioterapia (estudio ROMANCE-NCT03878342), el manejo de estas lesiones implica la indicación de cirugía y se incluirían, a este respecto, junto a las formas clínicas iniciales del cáncer invasivo.

Como estadios iniciales del cáncer de mama propiamente deben considerarse los estadio I y II de la clasificación TNM de la AJCC. En el caso de los tumores en estadio I (estadio local) se incluyen aquellos carcinomas infiltrantes con tumores inferiores a 2 cm sin afectación ganglionar (estadio IA) o que se acompañan de micrometástasis; es decir, acúmulos de células tumorales de entre 0,2 y 2 mm en los ganglios linfáticos (estadio IB). Debe señalarse que, en la edición más reciente de la citada clasificación para estadificar el cáncer de mama, se han introducido variables de carácter biológico, como la diferenciación tumoral, la expresión de receptores hormonales y la sobreexpresión del Her2neu, que pueden hacer que se infraestadifique, de IB a IA, cuando existe la expresión de receptores hormonales (5).

Los tumores en estadio II (estadio regional precoz) incluyen los casos con afectación ganglionar mayor que la micrometástasis en 1 a 3 ganglios axilares o con tumores de entre 2 y 5 cm de diámetro (estadio IIA). Si se producen ambos hechos, o es un tumor mayor pero sin afectación ganglionar, se considera IIB, y al igual que ocurre con los estadios I, la nueva clasificación TNM matiza en función de la expresión de receptores hormonales y de la sobreexpresión de *Her2neu*.

No se consideran estadios iniciales aquellos con afectación ganglionar más extensa o con tumores superiores a 5 cm. Estas circunstancias definen los casos de carcinoma localmente avanzado que, junto a las características biológicas del tumor, condicionan aspectos específicos de sus tratamientos, como los cambios en la secuencia de su aplicación con la terapia sistémica primaria. Esta consiste en aplicar el tratamiento sistémico antes del locorregional y se basa en haberse objetivado una equivalencia pronóstica, así como en una serie de ventajas potenciales, entre las que destacan: la posibilidad de infraestadificar el caso (*downstaging*) y permitir cirugías más conservadoras, el realizar un test *in vivo* de la sensibilidad de la terapia sistémica utilizada y, teóricamente, evitar el desarrollo precoz de metástasis a distancia ya establecidas pero no evidenciadas. De hecho, dada la efectividad de esta modalidad de tratamiento, para determinados tipos tumorales y, sobre todo, cuando se dan proporciones de volumen tumor / mama desfavorables, también se indica en el cáncer invasor en estadios iniciales, como se muestra en la figura 1.

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO LOCORREGIONAL DEL CÁNCER DE MAMA PRECOZ. IMPORTANCIA DE LA ESTADIFICACIÓN

Inicialmente, y hasta la primera mitad del siglo XIX, el tratamiento locorregional del cáncer de mama se basaba en un abordaje quirúrgico exclusivo con la protocolización de mastectomías radicales (e incluso suprarradicales) debido a las posibilidades técnicas que abrió el uso de la anestesia y de la antisepsia. En unas décadas se desarrollaron técnicas menos agresivas (mastectomías radicales modificadas) que evidenciaban una supervivencia global similar, pero con menor morbilidad asociada. Posteriormente se demostró que, con la administración de radioterapia adyuvante, el pronóstico en cuanto a supervivencia global es equivalente si se realizan mastectomías que con técnicas quirúrgicas más conservadoras (cuadrantectomías o segmentectomías).

Todo ello, además, independientemente del estadio de la enfermedad que, en esas épocas, solía ser bastante avanzado si se compara con la actualidad (6).

En este contexto hay que matizar que el concepto de *radicalidad* debe entenderse fuera del término mor-

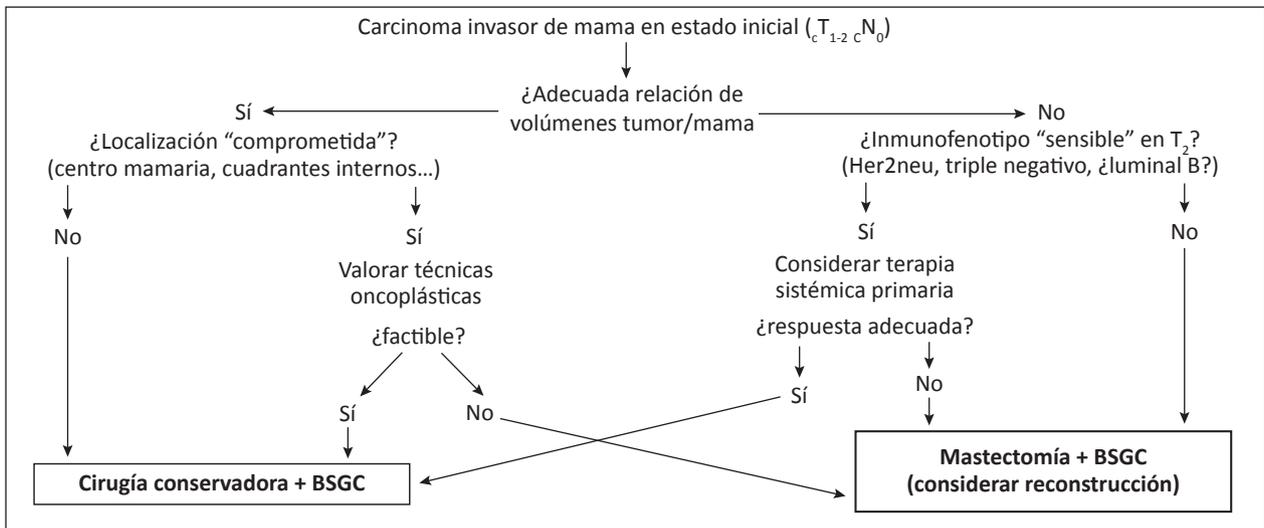


Fig. 1. Algoritmo de actuación para el tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama invasor en estadios iniciales.

fológico o quirúrgico: tan radical es una mastectomía como una cirugía conservadora realizada correctamente y contemplando los criterios de seguridad oncológica. Dentro de estos criterios, destacan lograr unos márgenes oncológicamente seguros, con un adecuado resultado estético, y el uso de radioterapia adyuvante.

En relación a los márgenes oncológicos también se ha asistido a una evolución cada vez más conservadora en cuanto a su definición. Así, inicialmente, se consideraban seguros márgenes libres superiores a 1 cm y aquellos menores obligaban a segundas cirugías para ampliarlos. Desde la década de los noventa del siglo pasado (7) se ha demostrado que un margen en el que la enfermedad no afecte en el estudio microscópico, la zona teñida por el patólogo como margen es suficiente (*no ink on tumor*), aunque se recomienda que, ante un componente intraductal y en algunas formas histológicas, como el carcinoma lobulillar, se logren márgenes de, al menos, 2 mm.

La clave de la cirugía conservadora es lograr una exéresis adecuada del tumor (o tumores), con márgenes oncológicamente seguros, y un buen resultado cosmético tras el tratamiento. La posibilidad de realizar cirugías conservadoras logrando estos requisitos es un hecho cada vez más frecuente, hasta el punto de considerar la cirugía conservadora como el tratamiento de referencia quirúrgico del cáncer de mama (8).

Un aspecto fundamental que ha contribuido a que esto haya sucedido es la importancia de la realización de un diagnóstico precoz facilitado por el desarrollo de las pruebas radiológicas (mamografía), que han permitido desarrollar y difundir programas de cribado y de detección precoz del cáncer de mama.

A pesar de lo anterior, no siempre es posible la cirugía conservadora, incluso en estadios iniciales, como se verá en un epígrafe posterior de este artículo.

Ya se ha mencionado que la definición de *estadio inicial* depende de la extensión de la enfermedad y que este hecho precisa de su estadificación. Aunque existen varias clasificaciones a tal efecto, la más utilizada es la clasificación TNM de la AJCC, que se basa en el tamaño tumoral (T), en la afectación ganglionar (N) y en la existencia o no de enfermedad a distancia (M).

La estadificación ganglionar y el tratamiento de la eventual afectación de los ganglios linfáticos será objeto de otro artículo de este número, pero debe hacerse énfasis en la revolución que supuso, a finales de los años noventa del siglo pasado, la introducción en clínica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) (9).

Con esta técnica se redujo significativamente la morbilidad asociada a las linfadenectomías, que eran preceptivas para conocer si existía enfermedad ganglionar. También con su desarrollo, la BSGC ha permitido conocer la relevancia de tener más o menos enfermedad ganglionar axilar y su repercusión en el pronóstico y en el tratamiento (10).

ASPECTOS RELEVANTES DE LA CIRUGÍA DEL TUMOR PRIMARIO

MARCAJE, DETECCIÓN Y RECUPERACIÓN DE LESIONES NO PALPABLES

Con el diagnóstico cada vez más frecuente de lesiones cada vez más pequeñas, e incluso en un porcentaje relevante de casos, de lesiones no palpables, una problemática importante es poder localizar de manera correcta y precisa la lesión a extirpar. Tradicionalmente, el método más utilizado ha sido la colocación de un arpón preoperatorio, localizando en su extremo la lesión y que, de manera intraoperatoria, permite seguirlo hasta ella (11). Su implantación requiere de la asistencia

con una prueba de imagen (estereotaxia con mamografía o ecografía, por lo general), así como de una prueba de imagen (radiografía de la pieza) para comprobar efectivamente que se ha resecado la lesión en su totalidad. En ocasiones la referencia para colocarlo es un clip que se deja en el momento de la biopsia diagnóstica de la lesión.

También se ha utilizado esta técnica, mediante el uso de varios arpones, para delimitar lesiones multifocales o más o menos extensas en mamas cuyo volumen permite su exéresis (12).

Como inconveniente de este método, el arpón debe mantenerse lo más estable posible hasta el momento de la cirugía, evitando movilizaciones que produzcan su desplazamiento, sobre todo en mamas lipoideas, y que puedan dificultar su misión de localizar la lesión en cuestión. Esto puede ser molesto para la paciente y, en caso de problemas en la programación quirúrgica, un problema serio si debe mantenerse más tiempo.

Precisamente estos inconvenientes llevaron a buscar la posibilidad de utilizar otro tipo de referencias para detectar la lesión durante la cirugía. Así, se han desarrollado marcadores de diferente naturaleza: semillas radioactivas, que permiten su detección con sondas de detección gamma (al modo del ganglio centinela con trazador isotópico), semillas ferromagnéticas (que se detectan con una sonda detectora de la señal metálica), semillas emisoras de radiofrecuencia o con detección de tipo radar, entre otras. Todos estos dispositivos tienen ventajas e inconvenientes relacionados tanto con su posible pérdida de actividad con el paso del tiempo como con el procedimiento para su recuperación intraoperatoria y, sobre todo, su coste (13-16) (Tabla I).

TABLA I.
DISPOSITIVOS UTILIZADOS PARA EL MARCAJE,
LA DETECCIÓN Y LA RECUPERACIÓN DE LESIONES
MAMARIAS NO PALPABLES

	<i>Interferencia con imagen (RMN)</i>	<i>Coste</i>	<i>Riesgo inactividad</i>
Clip radioopaco	-	+	-
Marcador de hidrogel	-	++	-
Semillas radiactivas	+	++	+
Semillas magnéticas	+++	+++	-
Reflector de radar	+	+++	++
Semillas radiofrecuencia	++	+++	++

Además, en lesiones que son ecovisibles y pueden ser adecuadamente caracterizadas, existe la posibilidad de su detección y exéresis ecoguiada con el uso intraoperatorio de la ecografía (17).

MÁRGENES ONCOLÓGICOS: MÉTODOS PARA EVALUARLOS Y TÉCNICAS PARA LOGRARLOS

Como ya se ha dicho, la cirugía conservadora de la mama en el cáncer invasor necesita lograr unos márgenes seguros según las consideraciones mencionadas. Un aspecto en continua evolución que también está relacionado con la localización de la lesión es, precisamente, mejorar las técnicas y los procedimientos que permitan conseguirlos. Quizás el método más directo de conocer el estado de los márgenes sea su estudio intraoperatorio, con cortes de congelación, extensión citológica, etc. De todas formas, sus dificultades técnicas y el consumo de recursos, especialmente de tiempo quirúrgico dependiendo del número de muestras y de su tratamiento, así como la posibilidad de falsos negativos, hacen que no sea un método muy utilizado (18). El estudio diferido de márgenes resecados sistemáticamente es la base de la técnica *cavity shaving*, bastante utilizada y con series que han demostrado su utilidad a la hora de disminuir la tasa de reintervenciones por márgenes afectados (19,20). Más recientemente se han propuesto procedimientos de valoración intraoperatoria de los márgenes fundamentados en métodos de imagen, como la ecografía intraoperatoria (21), técnicas de diferencias en la impedancia de tejidos (22) o estudios de citometría de flujo extendidos de los márgenes para detectar células tumorales por biología molecular (23).

De todas maneras, la limitación principal para poder realizar la cirugía conservadora y lograr estos márgenes libres estriba en poder conseguir un adecuado resultado cosmético, y esto se relaciona con la proporción de los volúmenes del tumor y la mama más que con el tamaño tumoral absoluto *per se*. En este escenario, al ser necesario (y posible) realizar una resección más amplia si se dispone de tejido autólogo suficiente, es cuando son útiles las técnicas de cirugía oncoplástica (24). Esta se basa en los patrones específicos para remodelar y restituir la forma de la mama mediante diferentes colgajos dermoglandulares diseñados a tal efecto (25). En este ámbito, la cirugía oncoplástica ha posibilitado la ampliación de la indicación de la conservación de la mama a situaciones en las que, sin su aplicación, no sería posible, como determinados tumores multifocales, algunos casos de multicentricidad o localizaciones tumorales problemáticas, como los tumores centromamarios o en cuadrantes internos (26).

Se ha comentado cómo las características biológicas del cáncer de mama han cambiado el enfoque y la secuencia con el tratamiento sistémico. En la actualidad, la indicación de determinadas terapias sistémicas primarias

dependientes de la expresión de algunos receptores no implica necesariamente estar ante casos de estadios avanzados, sino que pueden indicarse en estadios más tempranos para lograr mejores pronósticos y mejores resultados con tratamientos locorregionales menos agresivos (27). En el caso concreto de tumores que se han tratado con terapia sistémica primaria, los márgenes que deben considerarse a la hora de realizar una cirugía conservadora serían los correspondientes a la situación final después del tratamiento sistémico, pero introduciendo en esta valoración el tipo de respuesta que se evidencia con los correspondientes métodos de diagnóstico por imagen y, concretamente, con la resonancia magnética nuclear. Deben diferenciarse respuestas concéntricas que reducen el volumen de la lesión y facilitan la realización de la cirugía conservadora, de respuestas fragmentadas o dispersas, en las que los márgenes no varían respecto a la situación inicial o, incluso, pueden verse comprometidos con más facilidad.

INTERACCIÓN CON LA RADIOTERAPIA (PLANIFICACIÓN Y ASPECTOS TÉCNICOS)

Otro hecho vinculado a la posibilidad de realizar la cirugía conservadora es que conlleva, necesariamente, el tratamiento adyuvante con radioterapia. Esto ha mostrado incluso ventajas no solo en la supervivencia libre de enfermedad o una menor tasa de recaídas, sino un aumento de la supervivencia global (28,29). Las modalidades de administración de la radioterapia adyuvante también han evolucionado desde sus formas iniciales con cobaltoterapia, de mayor toxicidad, hasta la radioterapia externa con aceleradores y sus variantes de hipofraccionamiento e irradiación parcial de la mama (30). Este concepto, el de irradiación parcial, surge de la observación de que la mayor parte de las recaídas locales, cuando ocurren, se dan en el entorno del lecho en el que se ha extirpado la lesión primaria. La planificación de la radioterapia externa adyuvante permite una irradiación más selectiva en esta zona, lo que aumenta su efectividad y disminuye la toxicidad que implica la irradiación no deseada de estructuras adyacentes (en especial, el pulmón y el corazón).

En este contexto, la referencia del lecho quirúrgico con clips en el momento de realizar la cirugía ha supuesto un elemento muy relevante de asistencia al oncólogo radioterápico para asistir en dicha planificación. Esto es un gesto útil, especialmente cuando se realiza cirugía oncoplástica en la que, en su resultado final, por lo general, no coincide el lecho quirúrgico de la cirugía conservadora, sea segmentectomía o cuadrantectomía, con la teórica situación topográfica final. La colocación de tres o cuatro clips suele ser suficiente y evita delinear un volumen demasiado disperso. La modalidad radioterápica más selectiva y con implicaciones más directamente relacionadas con el acto quirúrgico es la radioterapia intraoperatoria (31), en la que esta se administra inmediatamente después de la exéresis de la lesión. En este procedimiento

es recomendable también la referencia del lecho, que se realiza tanto por si la radioterapia intraoperatoria no es suficiente y precisa de radioterapia externa suplementaria como para tener una referencia de la zona intervenida en el seguimiento de la paciente. Esta segunda indicación de la referencia con clips como “recuerdo” del sitio de la lesión es especialmente útil conforme evoluciona la estructura interna de la mama y se evidencian los cambios locorregionales postratamiento.

LA MASTECTOMÍA EN EL CÁNCER DE MAMA EN ESTADIOS INICIALES

Aunque la cirugía conservadora debe considerarse como una primera opción en la mayoría de los casos de cáncer invasor de mama en estadios iniciales, en ocasiones, y a pesar de la utilidad de las técnicas de cirugía oncoplástica, existen circunstancias e indicaciones para la realización de mastectomía como tratamiento locorregional primario. Entre estas destacan precisamente aquellas en las que la cirugía conservadora no puede dar una adecuada solución oncológica y cosmética, como la multicentricidad, una desproporción en la relación de los volúmenes tumor/mama o determinadas localizaciones problemáticas (centromamarias o cuadrantes internos).

La mastectomía constituye un procedimiento agresivo y deformante, con una importante repercusión psicológica y en la calidad de vida de las pacientes a varios niveles (familiar, sexual, laboral, etc.) (32-34).

En estos casos, no obstante, existe la posibilidad de realizar una cirugía reconstructiva de la mama, bien de forma inmediata o diferida, con tejidos propios de la paciente (técnicas autólogas) o utilizando dispositivos que aporten volumen y forma al resultado final, como implantes, expansores, etc. (técnicas heterólogas) (35,36).

La indicación de una técnica u otra depende tanto de la experiencia del equipo quirúrgico como de variables relacionadas con los antecedentes de la paciente (morfotipo, tabaquismo, etc.) o de la necesidad de determinados tratamientos adyuvantes. En este sentido, destaca la necesidad de radioterapia que, aunque sin ser una contraindicación para la reconstrucción, influye en los resultados cosméticos finales y en la posibilidad de complicaciones cuando se aplica (37-40). Esto sucede, particularmente, en los casos que precisan de este tratamiento después de la reconstrucción y condiciona la técnica reconstructiva cuando se ha administrado antes. Afortunadamente, en el caso del cáncer de mama invasor en estadios iniciales, si se precisa la mastectomía como parte de su tratamiento, la radioterapia es necesaria en pocos casos (generalmente en aquellos en los que el estudio ganglionar evidencia extensión linfática de la enfermedad). Esto hace que, en estas circunstancias, la indicación de una reconstrucción posmastectomía sea una posibilidad más frecuente y versátil que cuando se plantea tras una mastectomía en casos de estadios más avanzados.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Antonio Piñero Madrona
Unidad de Mama
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n
30120 El Palmar, Murcia
e-mail: pineromadrona@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Loibl S, Poortmans P, Morrow M et al. Breast cancer. *Lancet* 2021;397:1750-69.
- Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA* 2019;321:288-300.
- Cserni G, Chmielik E, Cserni B, et al. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Arch* 2018;472:697-703.
- Kanbayashi C, Thompson AM, Hwuang ES, et al. The international collaboration of active surveillance trials for low-risk DCIS (LORIS, LORD, COMET, LORETTA). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.15):603.
- Edge SB, Hortobagyi GN, Giuliano AE. New and important changes in breast cancer TNM: incorporation of biologic factors into staging. *Expert Rev anticancer Ther* 2019;19:309-18.
- Keelan S, Flanagan M, Hill ADK. Evolving Trends in Surgical Management of Breast Cancer: An Analysis of 30 Years of Practice Changing Papers. *Front Oncol* 2021;11:622621.
- Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: how much is enough? *Cancer* 2018;124: 1335-41.
- Cardoso JS, Silva W, Cardoso MJ. Evolution, current challenges, and future possibilities in the objective assessment of aesthetic outcome of breast cancer locoregional treatment. *Breast* 2020;49:123-30.
- Giuliano AE. The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: personal experience. *Breast J* 2020;26:17-21.
- Liu S, Zkang GJ, Jansen L, et al Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Cria Rev Oncol Hematol* 2018;123:83-94.
- Tardioli S, Ballelio L, Gigli S, et al. Wire-guided localization in non-palpable breast cancer: Results from monocentric experience. *Anticancer Res* 2016;36:2423-7.
- Civil YA, Duivier Km, Perin P, et al. Optimization of wire-guided technique with bracketing reduces resection volumes in breast-conserving surgery for early breast cancer. *Clin Breast cancer* 2020;20:749-56.
- Harvey JR, Lim Y, Murphy J, et al. Safety and feasibility of breast lesion localization using magnetic seeds (Magseed): a multi-centre, open-label cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(3):531-6.
- Cheang E, Ha R, Thornton CM, et al. Innovations in image-guided preoperative breast lesion localization. *Br J Radiol* 2018;91(1085):20170740.
- Hayes MK. Update on preoperative breast localization. *Radiol Clin North Am* 2017;55(3):591-603.
- Jeffries DO, Dossett LA, Jorns JM. Localization for breast surgery: the next generation. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(10):1324-9.
- Eggemann H, Costa SD, Ignatov A. Ultrasound-guided versus wire-guided breast-conserving surgery for nonpalpable breast cancer. *Clin breast Cancer* 2016;16:1-6.
- Butler-Henderson K, Lee AH, Price RI, et al. Intraoperative assessment of margins in breast conserving therapy: a systematic review. *Breast* 2014;23:112-9.
- Hèquet D, Bricou A, Koual M, et al. Systematic cavity shaving: modifications of breast cancer management and long-term local recurrence, a multicentre study. *Our J Surg Oncol* 2013;39:899-905.
- Mansilla-Polo M, Ruiz-Merino G, Marín-Rodríguez P, et al. Cavity shaving for invasive breast cancer conservative surgery: Reduced specimen volume and margin positive rates. *Surg Oncol* 2021;38:101632.
- Vieni S, Graceffa G, Priola R, et al. Ultrasound-guided breast-conservative surgery decreases the rate of reoperations for palpable breast cancer. *Am Surg* 2018;84:1043-8.
- Mahdavi R, Hosseinpour P, Abbasvandi F, et al. Bioelectrical pathology of the breast; real-time diagnosis of malignancy by clinically calibrated impedance spectroscopy of freshly dissected tissue. *Biosens Bioelectron* 2020;165:112421.
- Markopoulos GS, Harissis H, Andreou M, et al. Intraoperative flow cytometry for invasive breast cancer conserving surgery: a new alternative or adjunct to cavity shaving technique? *Surg Oncol* 2022;42:101712.
- Shaitelman SF, Jeruss JS, Pusic AL. Oncoplastic surgery in the management of breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38:2246-53.
- Kopkash K, Clark P. Basic Oncoplastic surgery for breast conservation: tips and techniques. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2823-8.
- Kaufman CS. Increasing role of oncoplastic surgery for breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2019;21:111-20.
- Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017;28:1700-12.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-35.
- Rodríguez N, Murillo MT, González E, et al. Irradiación parcial acelerada en cáncer de mama: revisión de las diferentes técnicas. *Rev Esp Senol Pat Mamar* 2014;27:34-42.
- Harris EER, Small W Jr. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Front Oncol* 2017;7:317-30.
- Weingarden H, Wilhelm S, Jacobs JM, et al. Prospective examination of psychological risk and maintenance factors for body image distress after mastectomy with immediate breast reconstruction. *Body Image* 2022;42:120-5.
- Padmalatha S, Tsai YT, Ku HC, et al. Higher risk of depression after total mastectomy versus breast reconstruction among adult women with breast cancer: A systematic review and metaregression. *Clin Breast Cancer* 2021;21:526-38.
- Ahn SK, Oh S, Kim J, et al. Psychological impact of type of breast cancer surgery: A national cohort study. *World J Surg* 2022. DOI: 10.1007/s00268-022-06585-y
- Gilmour A, Cutress R, Gandhi A et al. Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. *Aur J Surg Oncol* 2021;47:2272-85.
- Citgez B, Yigit B, Bas S. Oncoplastic and reconstructive breast surgery: A comprehensive review. *Cureus* 2022;14:e21763.
- Coudé-Adam H, Frisell A, Sackey H, et al. Effect of radiotherapy on expanders and permanent implants in immediate breast reconstruction: long-term surgical and patient-reported outcomes in a large multicentre cohort. *Br J Surg* 2021;108:1474-8.
- Tejera-Hernández AA, Vega-Benítez VM, Rocca-Cárdenas JC, et al. Inverse radiotherapy planning in reconstructive surgery for breast cancer. *Int J Surg* 2019;63:77-82.
- Castro-Fleury EF, Huanca-Bernal KJ, Miranda-Madeiro AL, et al. Side effects in breast implants related to radiotherapy in breast cancer reconstructive surgery. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol* 2021;18:8-11.
- O'Donnell JPM, Murphy D, Ryan EJ, et al. Optimal reconstructive strategies in the setting of post-mastectomy radiotherapy - A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2021;47:2797-806.