

LA MUJER Y EL CÁNCER DE MAMA

Mal Prevenible

Por Dr. Miguel Alfonzo, Ph.D

INTRODUCCIÓN

Las mujeres enfrentan múltiples problemas de salud durante su vida, pero a medida que avanzan en su edad, especialmente en sus años posteriores a la reproducción. Las mujeres pueden enfrentar condiciones crónicas, como fístula obstétrica, dolor pélvico e incontinencia como resultado de sus embarazos, problemas que son más comunes en países de bajos y medianos ingresos, particularmente en lugares donde la fertilidad es alta y las mujeres no tienen acceso a atención médica de buena calidad para el embarazo y el parto.

Sin embargo, dos de las enfermedades más comunes de las mujeres es el cáncer de mama, el cual se está convirtiendo en un problema cada vez mayor en los países de ingresos bajos y medianos. La edad del primer embarazo, el número de embarazos y el historial de lactancia pueden influir en el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres y es una enfermedad heterogénea a nivel molecular (**Figura 2**). En los últimos 10 a 15 años, los conceptos de tratamiento han evolucionado para tener en cuenta esta heterogeneidad, por lo que se está poniendo énfasis en terapias más dirigidas biológicamente y con escalamiento del tratamiento para reducir los efectos adversos del mismo. A pesar de la inherente heterogeneidad molecular, que es un principio impulsor de los tratamientos modernos, algunas características como el impacto de la carga tumoral locorregional o los patrones metastásicos son compartidos e influyen en la terapia. El cáncer de mama

temprano, es decir, cáncer contenido en el seno o que solo se ha propagado a los ganglios linfáticos axilares, es considerado curable. Mejoras en la terapia multimodal han llevado a un aumento de las posibilidades de curación en ~70-80 % de pacientes. Por el contrario, la enfermedad avanzada (metastásica) no se considera curable usando los tratamientos disponibles actualmente. Sin embargo, el cáncer de mama avanzado es un enfermedad tratable, para la cual los objetivos principales de la terapia son para prolongar la supervivencia y controlar los síntomas con baja toxicidad asociada al tratamiento para mantener o mejorar calidad de vida (es decir, mejor expectativa de la calidad de vida ajustada).

Epidemiología

Demografía, incidencia y mortalidad

En 2018, se estimó que 2,1 millones de mujeres fueron recién diagnosticada con cáncer de mama, aproximadamente un nuevo caso diagnosticado cada 18 segundos; Adicionalmente, Murieron 626.679 mujeres con cáncer de mama [**Bray, F. et al. J. Clin. (2018)**]. La global incidencia de cáncer de mama ha ido incrementando anualmente (3,1%), comenzando con 641.000 casos en 1980 y aumentando a >1,6 millones en 2010 [**Bray, F. et al. J. Cancer (2015)**]; esta tendencia es probable que continúe. De hecho, la carga mundial de cáncer en mujeres está aumentando en los países independientemente de los nivel de ingresos, debido al crecimiento y envejecimiento de la población. La población femenina representa el 49,5%

Figura 1. Bumhole (flor de la peonía), 2015. Por Maisie Cousins

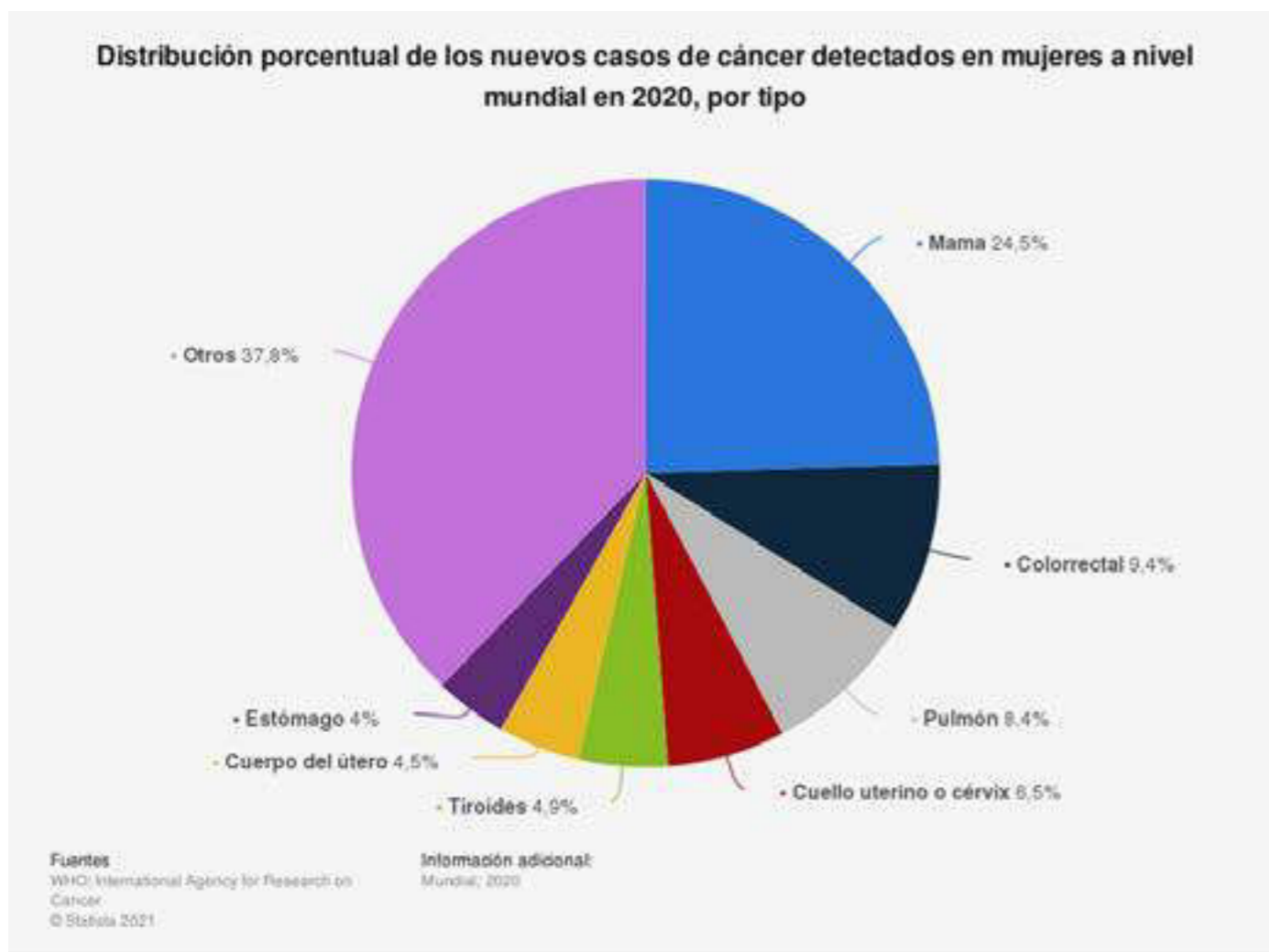


Figura 2. En el año 2020, el cáncer de mama fue el más común entre los detectados en mujeres a nivel mundial, con casi un 25 % del total de nuevos casos descubiertos.

de la población mundial, y forman una mayor proporción de la población >60 años de edad. Además, la epidemiología del cáncer de mama avanzado es una prioridad de la investigación ya que, en la mayoría de los países, el número de pacientes con enfermedad avanzada se desconoce; los registros de cáncer en su mayoría rastrean el diagnóstico y las muertes, pero no las recaídas. Un estudio estimó que, en 2017, ~160,000 pacientes viven con cáncer de mama en etapa avanzada solo en los Estados Unidos [Mariotto, A. B., et al.

Cancer Epidemiol. Biomark. (2017)].

La incidencia de cáncer de mama varía en todo el mundo, con mayor incidencia en regiones de ingresos altos (92 por 100.000 en América del Norte) que en las regiones de ingresos más bajos (27 por 100.000 en África y Asia oriental) [Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M. & Jemal, A. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. (2016)*; Ginsburg, O. et al. *Lancet (2017)*]. Estos patrones reflejan tanto los factores de riesgo como la disponibilidad y utilidad de mamografía

(y, por lo tanto, cánceres de mama detectados); la mayor incidencia de cáncer de mama se encuentra en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y norte y oeste Europa.

Además, en los países de altos ingresos, el cáncer de mama a menudo se diagnostica en una etapa temprana y el pronóstico suele ser bueno. Sin embargo, en los países de ingresos bajos y medios, el cáncer de mama a menudo se diagnostica en una etapa tardía y, en consecuencia, se asocia con peores

supervivencias [Allemani, C. et al. *Lancet (2015)*], un hecho que se refleja en las estadísticas de mortalidad.

Las tasas de mortalidad también varían entre los subtipos de cáncer de mama, encontrándose que el cáncer con enfermedad HER2 positiva (gen asociado a este tipo de cáncer) está relacionado con una mayor tasa de mortalidad, seguido por los subtipos TNBC, luminal A y B [Ren, J.-X., Gong, Y., Ling, H., Hu, X. & Shao, Z.-M. *Breast Cancer Res. Treat. (2019)*].

Predisposición genética

Aproximadamente el 10 % de los cánceres de mama son hereditarios y asociado con antecedentes familiares [Shiovitz, S. & Korde, L. A. *Ann. Oncol. (2015)*], aunque esto varía frecuentemente por etnia y entre países en el contexto del inicio temprano, bilateral y/o TNBC. Individuos con un familiar que tuvo cáncer de mama de primer grado tiene un riesgo relativo (RR) elevado de 3 al inicio temprano del cáncer de mama (antes de los 35 años) [Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet (2001)*]. Sin embargo, una familia con antecedentes de cáncer de mama se asocia con un

'errático' riesgo individual de cáncer de mama compuesto por diferentes variables, incluyendo el tamaño de la familia y los factores del entorno, para determinar el riesgo de la familia, los modelos como la puntuación de historia familiar [Brewer, H. R., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A. & Swerdlow, A. J. *Breast Cancer Res. Treat. (2017)*].

Clínicamente, los subtipos específicos de cáncer de mama son definidos por su apariencia histopatológica y expresión de receptores hormonales y factores de crecimiento (es decir, el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona (PR) y el factor de crecimiento epidérmico humano receptor 2 (HER2; también conocido como ERBB2). Sin embargo, es principalmente el cáncer de mama ER-positivo que está aumentando su incidencia [Parkin, D. M. & Fernandez, L. M. *Breast J. 12 (Suppl. 1), (2006)*; Bigaard, J., Stahlberg, C., Jensen, M. B., Ewertz, M. & Kroman, N. *Breast Cancer Res. Treat. (2012)*].

Tanto los factores de riesgo genéticos como los no genéticos influyen en el desarrollo del cáncer de mama. Los factores genéticos incluyen mutaciones

patogénicas de genes de alto y moderado riesgo a la predisposición del cáncer [por ejemplo, BRCA1 o BRCA2 y punto de control quinasa 2 (CHEK2), respectivamente] y polimorfismos del mononucleótido común asociado al cáncer de mama (SNP) [Coughlin, S. *Epidemiology of Breast Cancer in Women Vol. 1152 (ed. Ahmad, A.) (Springer, 2019)*]. Factores de riesgo no genéticos incluyen el aumento de la edad, antecedentes personales de patologías de mama (tales como hiperplasia atípica y lobular carcinoma *in situ*), alta densidad mamográfica (MD), exposición a radiación torácica terapéutica (por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin), alta masa corporal (IMC), uso de hormonas femeninas exógenas (por ejemplo, terapia hormonal para la menopausia (THM) y tratamiento hormonal anticonceptivos), alcohol, actividad física inadecuada y factores reproductivos (menarquía precoz, baja paridad, periodos de lactancia más cortos y menopausia tardía). La frecuencia poblacional de algunos de estos factores genéticos y no genéticos, y sus asociaciones con riesgo de cáncer de mama, se muestra en la Fig.

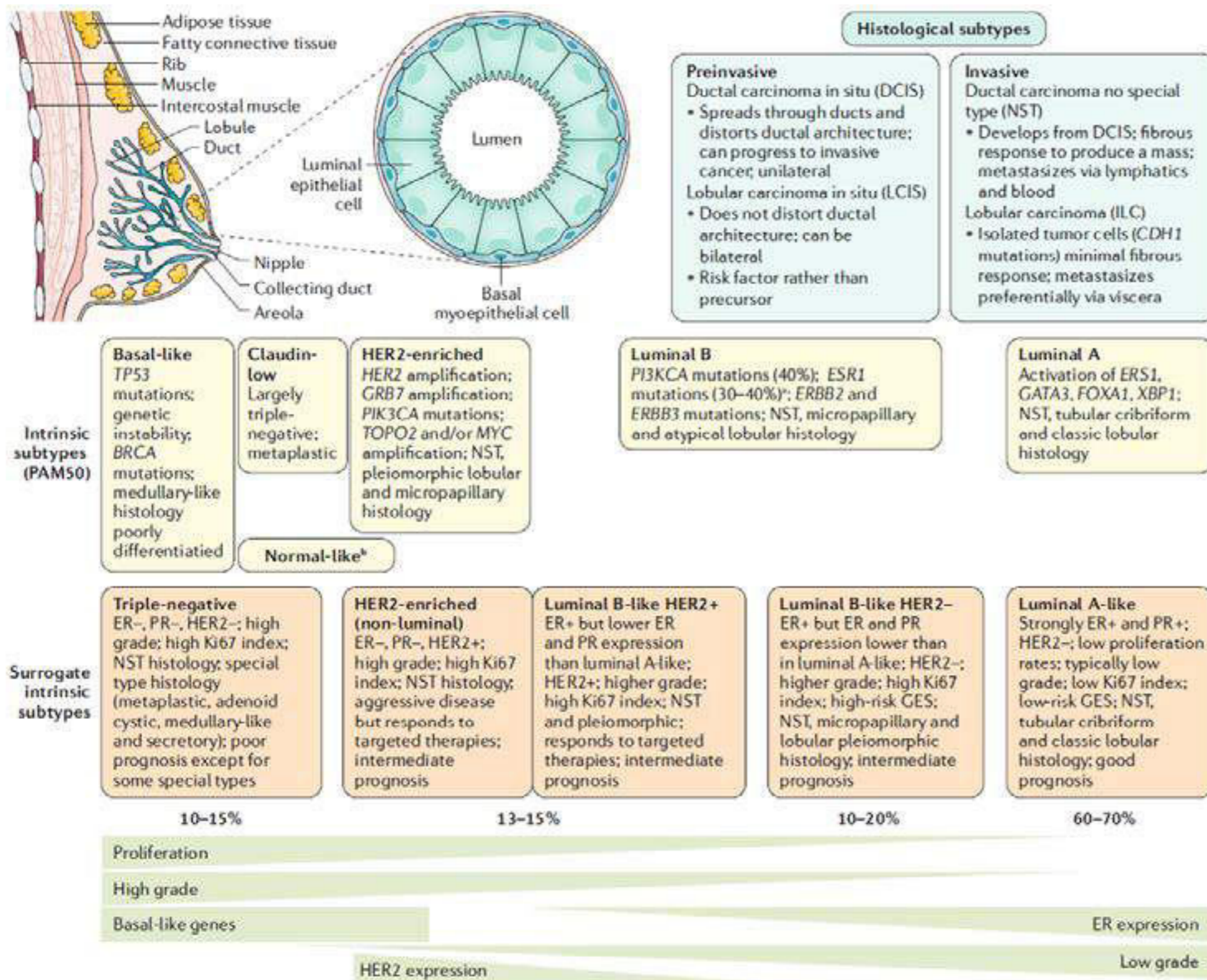


Figura 3. Cáncer de mama. Todos los cánceres de mama surgen en las unidades lobulillares del conducto terminal (la unidad funcional de la mama) del conducto colector. Las características histológicas y moleculares tienen implicaciones importantes para la terapia y varias clasificaciones basadas en esas características moleculares e histológicas han sido desarrolladas. Los subtipos histológicos descritos aquí (arriba a la derecha) son los subtipos más frecuentes de cáncer de mama; carcinoma ductal (ahora denominado como 'ningún tipo especial' (NST)) y el carcinoma lobulillar son las lesiones invasivas; sus contrapartes preinvasivas son el carcinoma ductal in situ y el carcinoma lobulillar in situ (o neoplasia lobulillar), respectivamente. Los subtipos intrínsecos de Perou y Sorlie se basan en una expresión de 50 genes sustitutos (PAM50). Los subtipos intrínsecos generalmente son usados clínicamente y se basan en la histología y expresión inmunohistoquímica de proteínas claves: el receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el marcador de proliferación Ki67. Aquellos tumores que expresan ER y/o PR se denominan "receptor de hormona positivo"; tumores que no expresan ER, PR y HER2 se denominan "triple negativo". La colocación relativa de las cajas en verde del gráfico se alinean con las características (por ejemplo, proliferación y grado) (-, negativo; +, positivo. GES, marca de expresión génica). (a) ESR1 mutaciones inducidas por la terapia dirigida con inhibidores de la aromatasa; (b) Artefacto; expresión de componentes mamarios normales debido a la baja celularidad del tumor

relativo de cáncer de mama en hombres (que albergan cambios epigenéticos en las células tumorales y los "más mutaciones BRCA2) es 6 % aptos" sobreviven) y el modelo de células madre del cáncer (en el que solo las células cancerosas precursoras inician y mantienen la progresión) están implicados, y se complican aún más por el hecho de que las células madre del cáncer también pueden evolucionar en forma clonal [Bombonati, A. & Sgroi, D. C. J. Pathol. (2011)]. A nivel morfológico, hay un continuo de lesiones y modificaciones genéticas de las glándulas normales al cáncer (fig. 3). A nivel molecular, hay evidencia mostrando que el cáncer de mama evoluciona a lo largo de dos divergentes vías moleculares de progresión, principalmente relacionadas con la expresión del ER y

3. La distinción entre los factores de riesgo genéticos y no genéticos no es absoluto, ya que muchos de los factores de riesgo "no genéticos" puede tener un componente genético que aún debe ser completamente aclarado [He, C. et al. Hum. Genet. 128,

(2010); Stolk, L. et al. Nat. Genet. (2012)].

Se han identificados mutaciones en dos genes supresores de tumores de alta penetrancia, BRCA1 (17q21) y BRCA2 (13q13), cuyas proteínas están involucradas

en la reparación del ADN a través de homólogos de reparación [Huen, M. S. Y., Sy, S. M. H. & Chen, J. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. (2010)], los cuales muestran un patrón de herencia autosómica-dominante (pérdida de función > sentido erróneo)

(Ver figura 3). Las mutaciones BRCA1 y BRCA2 están asociadas con un promedio acumulativo riesgo de desarrollar cáncer de mama a la edad de 80 años del 72 % y 69 %, respectivamente [Kuchenbaecker, K. B. et al. JAMA (2017)]; el riesgo

Mecanismos/fisiopatología

El mecanismo exacto por el cual se inicia el cáncer de mama es desconocido; sin embargo, se ha hecho un gran esfuerzo para caracterizar molecularmente el cáncer de mama y delinear sus formación y progresión. A nivel de la célula de origen, el modelo de evolución clonal (en el que se acumulan mutaciones, se producen

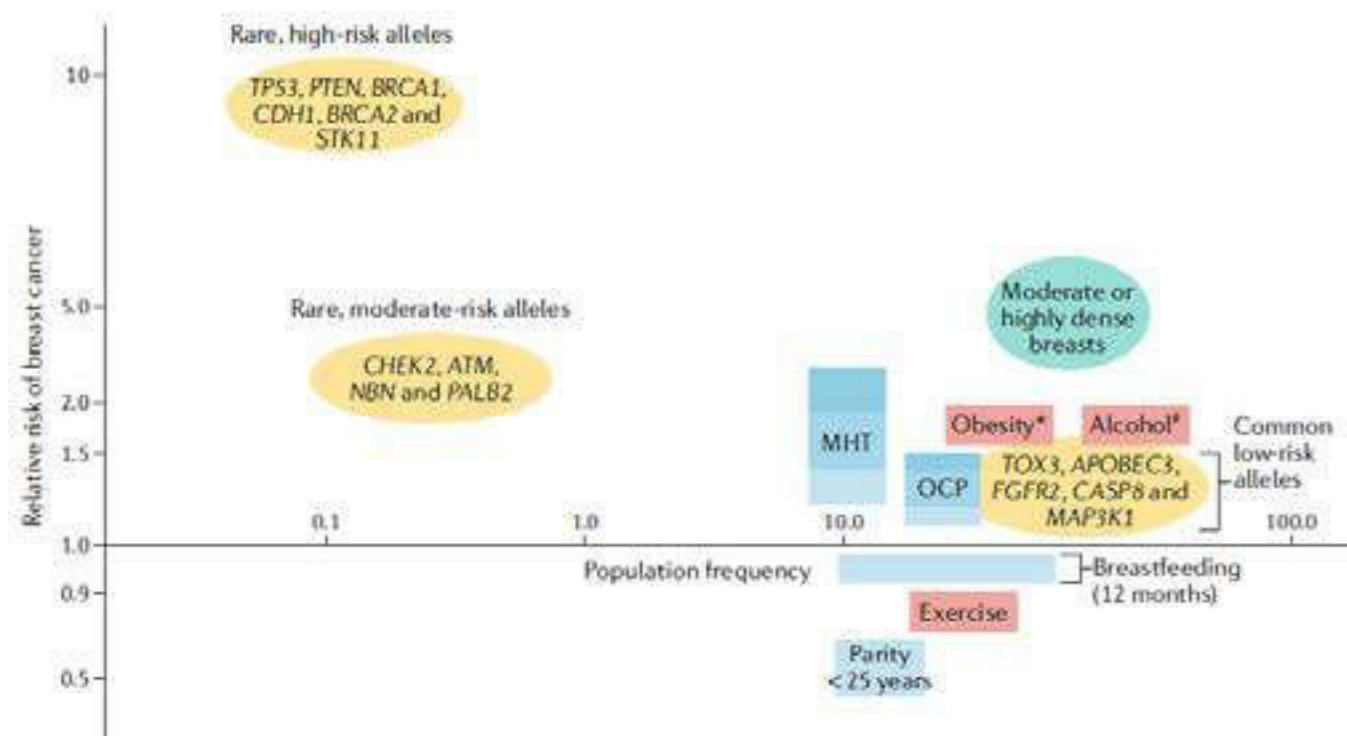


Figura 4. Modificadores del riesgo de cáncer de mama y frecuencia poblacional. La frecuencia de población (eje x) de modificadores genéticos y no genéticos del riesgo de cáncer de mama se muestra con sus efectos o asociaciones con el riesgo relativo (RR) de cáncer de mama (eje y). Se muestran alelos raros de alto riesgo, al igual que alelos raros de riesgo moderado que se considera que tienen suficiente evidencia para apoyar su asociación. También se incluyen ejemplos de variantes comunes de baja penetrancia, de las que ahora hay varios cientos listados. Para el uso de la terapia hormonal para la menopausia (THM) y la píldora anticonceptiva oral (OCP), la combinación de estrógeno y se asume la terapia con progestágenos; el azul oscuro indica riesgo para los usuarios actuales a largo plazo, el azul medio indica períodos más cortos de uso y azul claro denota usuarios anteriores. *Se refiere solo a la obesidad posmenopáusica. #Se refiere a 2 vasos de alcohol por día, que es el nivel de consumo promedio en el 72 % de la población de alto índice sociodemográfico que se encuentran bebedores. El ejercicio se refiere a los más activos en comparación con los menos activos físicamente. La reducción del RR asociada con la lactancia es por 12 meses de lactancia acumulada. La paridad se refiere a un primer parto a término antes de los 25 años de edad. El RR de cáncer de mama en mujeres con densidad mamográfica de moderada a alta (densidad >25 % a >75 %) es de 1,8 a 6,0 en comparación con mujeres con baja densidad mamográfica. Actualmente, el 50% de la población femenina en sectores de ingresos altos se considera que los países tienen una densidad mamaria de moderada (25-50 %) a alta (>75 %). Las formas naranjas se refieren al factores de riesgo genético, formas azules a factores de riesgo reproductivos y cuadros rosas a factores de estilo de vida. APOBEC3, ARNm de apolipoproteína B edición de enzimas catalíticas similares a polipéptidos; ATM, mutación de ataxia telangiectasia; CASP8, caspasa 8; CDH1, cadherina 1; CHEK2, punto de control quinasa 2; FGFR2, receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos; NBN, nibrina; PALB2, socio y localizador de BRCA2; STK11, serina/treonina proteína quinasa.

grado y proliferación tumoral (descrito en la clasificación intrínseca). Es más, la identificación de genes de susceptibilidad al cáncer de mama ha arrojado luz sobre algunos aspectos de la patogenia del cáncer de mama tanto esporádico como hereditario.

Implicación inmune

El cáncer de mama se desarrolla en un complejo microambiente que comprende varios tipos de células benignas y la matriz extracelular (que proporciona soporte mecánico para el tumor y permite la interacción celular de la forma paracrina). El tipo celular más abundante son

fibroblastos asociados al cáncer, pero el cáncer de mama, el microambiente también contiene células de linaje leucocitario (incluidos linfocitos, macrófagos y derivados de células mieloides del estroma), la mayoría de las cuales están implicadas en la respuesta inmunitaria (fig. 5) [Ruffell, B. et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA (2012)]. La

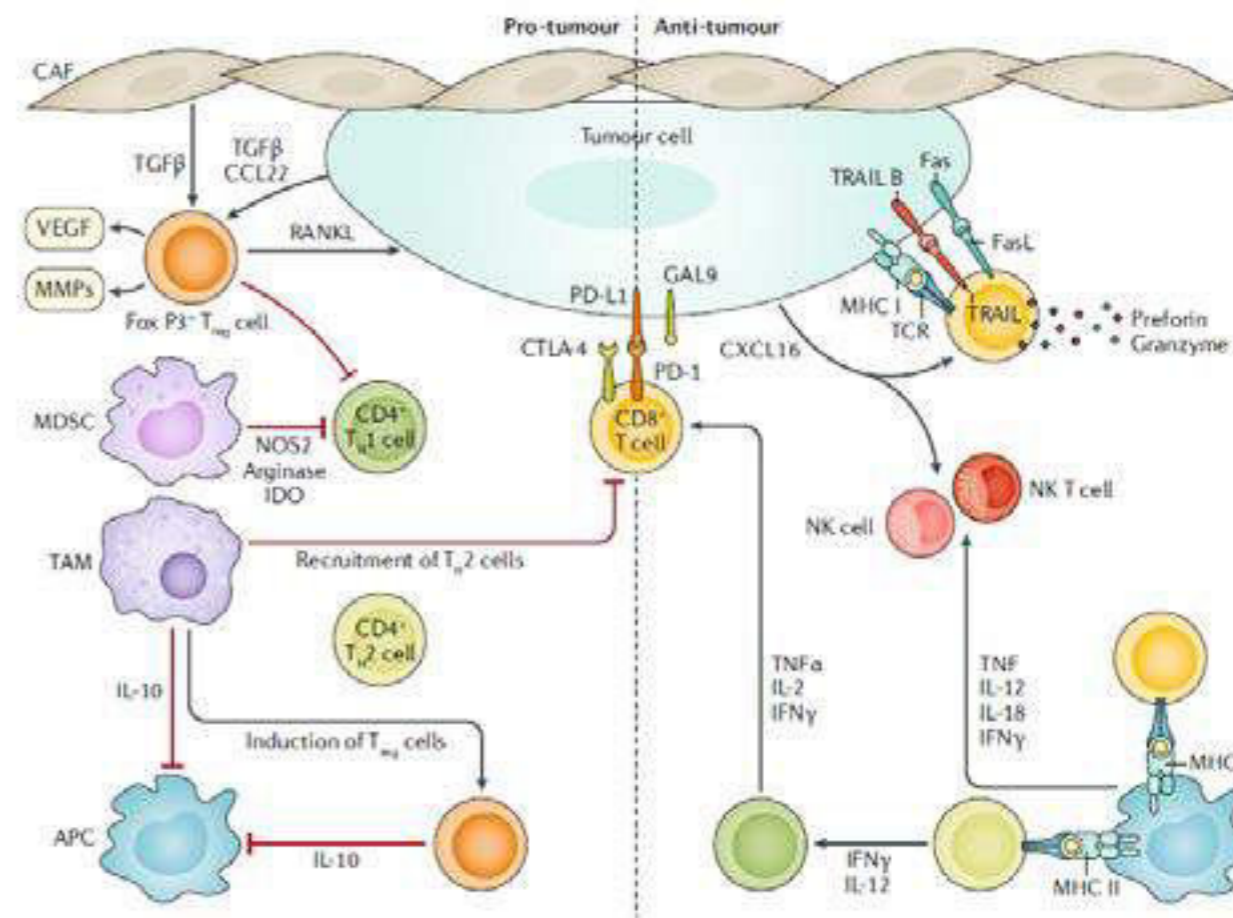


Figura 5. Diafonía inmune en el cáncer de mama. La reacción inmune al cáncer de mama es iniciada por los neoantígenos expresados por células tumorales, codificados por genes alterados y presentados por células presentadoras de antígenos (APC) en las principales moléculas del complejo de histocompatibilidad clase I (MHC I) o MHC II. La presentación de neoantígeno resulta en la activación de CD8+ (citotóxicos) y CD4+ (auxiliares) de células T. Los linfocitos T CD8+ son la principal célula efectora de la respuesta antitumoral; su activación [principalmente a través del receptor de células T (TCR)] da como resultado la liberación de las moléculas citolíticas perforina y granzima B, que inducen directamente la lisis de las células tumorales. La acción antitumoral de las células T CD8+ es amplificada por las citoquinas secretadas por células T CD4+, a saber, IFN γ , IL-2 y factor de necrosis tumoral (TNF). Las células T CD8+ activadas también aumentan la expresión de Fas (FasL) y ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL; también conocido como TNFSF10) en su membrana, que inducen vías apoptóticas para destruir las células tumorales. Las células cancerosas provocan una respuesta inmune innata, que comprende la célula natural killer (NK) y células NK T que son capaces de destruir directamente las células tumorales. Las células malignas pueden suprimir la respuesta inmunitaria al expresar reguladores de puntos de control inmunitarios (por ejemplo, proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y ligando 1 a células programadas a muerte [PD-L1]), que son sobrerregulados por las células T efectoras como consecuencia de la exposición crónica a los antígenos tumorales (agotamiento de células T). La respuesta inmunitaria antitumoral reducida por moléculas de punto de control inmunitario sobrerreguladas establece un microambiente protumoral, que se enriquece aún más mediante el reclutamiento de células inmunosupresoras, Las células T reguladoras (Treg) y células estromales derivadas de mieloides (MDSC). Las células Treg que inhiben la activación de las células T CD4+ y CD8+ son inducidas por macrófagos asociados a tumores (TAM) y por fibroblastos asociados a cáncer y secretados por tumores. Los factores secretados, como el factor de crecimiento transformador- β (TGF β), los TAM y las células Treg inhiben las APC a través de la secreción de IL-10, induciendo un estado tolerogénico de las APC. Las MDSC son reclutadas al lecho tumoral por factores secretados por el tumor, inhibe el tráfico de células T al lecho tumoral e inhibe la activación de células T efectoras mediante la sobrerregulación de la 2,3-indoleaminadioxigenasa (IDO) y la expresión de la arginasa, enzimas involucradas en el agotamiento de nutrientes de las células T. El secretoma del microambiente protumoral, que contiene factores que estimulan la angiogénesis y la invasión (como el endotelio vascular), el factor de crecimiento (VEGF) y metaloproteinasas de matriz (MMP) también contribuyen al escape y la propagación inmune del tumor. CCL22: ligando 22 de la quimiocina CC; CXCL16: el CXC-ligando de quimiocina 16; NOS: óxido nítrico sintasa; PD-1, célula programada a muerte 1; RANKL, ligando receptor activador del factor nuclear- κ B (RANK); Célula TH1, célula auxiliar T tipo 1. Adaptado de ref.75, CC-BY-4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

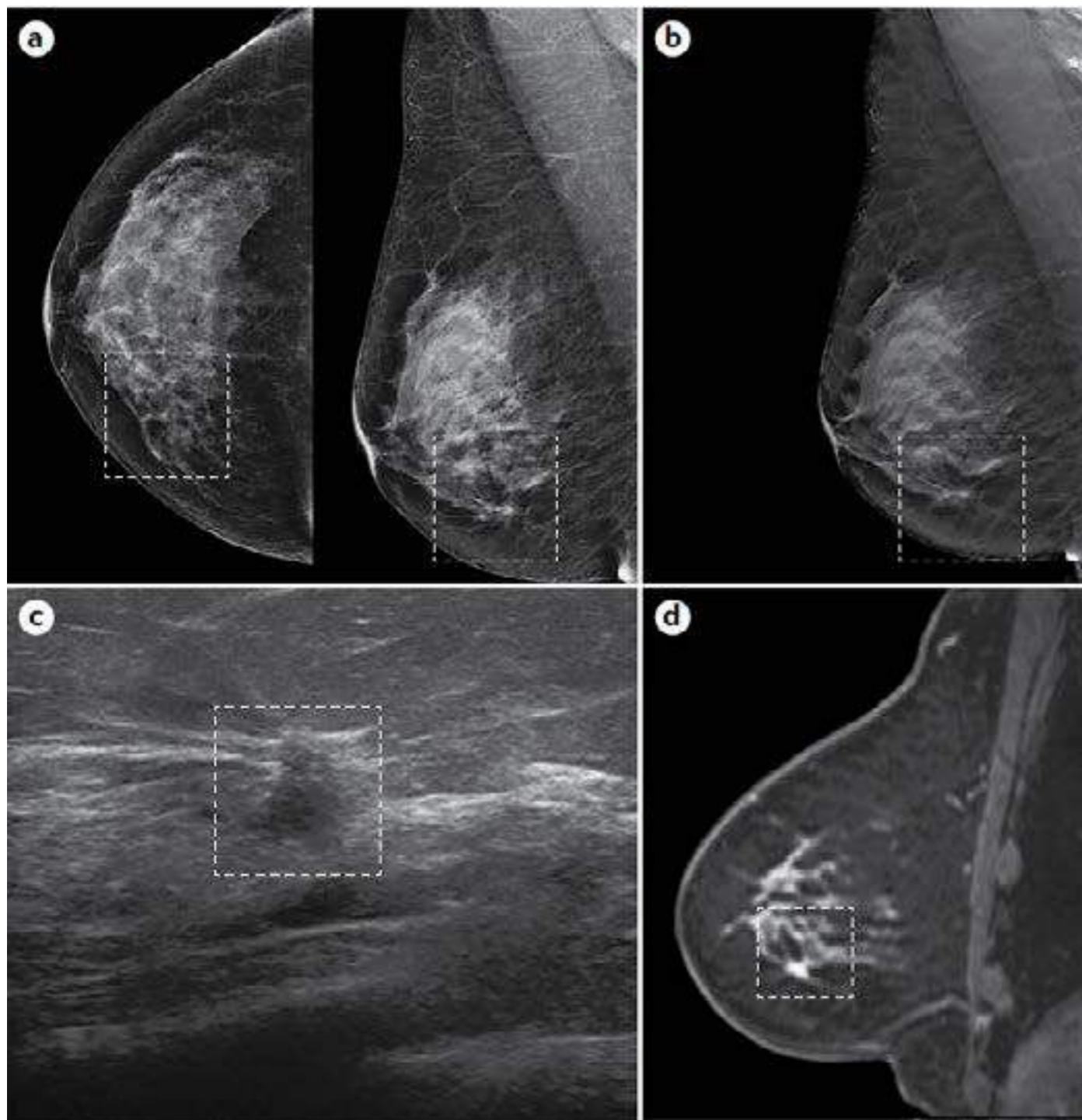


Figura 6. Imágenes de cáncer de mama. Una mujer posmenopáusica de 53 años sin familia. Antecedentes y sin hallazgos clínicos se sometió a un examen de mama de rutina con mamografía, que detectó una lesión en la mama derecha (panel a, vista craneocaudal (izquierda) y vista oblicua mediolateral (derecha)). Las imágenes también fueron adquiridas con mama digital. Tomosíntesis, que mostró una pequeña lesión espiculada en el cuadrante inferior interno (panel b, vista oblicua mediolateral). La lesión se investigó con ultrasonografía (panel c), y la biopsia confirmó un carcinoma ductal invasivo en la histología. La resonancia magnética mostró la masa espiculada realzada (panel d). El tumor se indica dentro de las líneas discontinuas en cada panel.

inmunogenicidad del cáncer de mama varía entre los subtipos moleculares, siendo más alta en tumores TNBC y HER2 positivos y más baja en los subtipos luminal A y luminal B. Es más, la respuesta

al tratamiento neoadyuvante y el pronóstico del cáncer de mama están influenciados positivamente por la cantidad de linfocitos infiltrantes en el tumor, que refleja la intensidad de la respuesta

inmune dentro del lecho tumoral [Savas, P. et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2016); Dieci, M. V. et al. *Semin. Cancer Biol.* (2018)]. El microambiente inmunitario influye en el desarrollo y progresión

del cáncer de mama según principios de vigilancia inmunológica y edición inmunológica. En la fase inicial de la carcinogénesis, el microambiente del sistema inmunitario ejerce principalmente una acción antitumoral, a través de citocinas derivadas de células T CD8+ activadas y células T CD4+. Por el contrario, una vez que un tumor se vuelve invasivo, la composición celular del microambiente, incluyendo fibroblastos asociados al cáncer y el contenido de citoquinas, son promotoras de tumores, 'pirateada' por células de cáncer de mama [Boudreau, A., van't Veer, L. J. & Bissell, M. J. *Cell Adhes. Migr.* (2012); Smyth, M. J., Dunn, G. P. & Schreiber, R. D. *Adv. Immunol.* (2006); Schreiber, R. D., Old, L. J. & Smyth, M. J. *Science* (2011)].

Tamizaje, diagnóstico y prevención

Tamizaje

El tamizaje poblacional tiene como objetivo encontrar la enfermedad temprana para que exista un tratamiento eficaz, utilizando una prueba que es no invasiva, es precisa y aceptable para los usuarios finales. El cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía es una estrategia de prevención secundaria

dirigida a detectar la enfermedad en una etapa temprana para permitir un tratamiento. Colectivamente, el control aleatorio del cribado poblacional de los ensayos de mamografía (dosis baja imágenes de rayos X de los senos; Figura 6) han proporcionado pruebas de alto nivel que reduce significativamente la mortalidad de cáncer de mama por un riesgo relativo del 20 % para aquellas que han sido sometidos al tamizaje [Independent, U. K. P *Lancet* (2012)]. La eficacia de la detección por la mamografía depende de la edad y es más evidente en las mujeres 50-69 años de edad, con evidencia más débil de beneficio en las que están fuera de este rango [Nelson, H. D. et al. *Ann. Intern. Med.* (2016)]. Estudios observacionales realizados en la práctica de detección del mundo real proporcionan similar evidencia sobre el beneficio de la mamografía a ensayos controlados aleatorios, aunque las estimaciones del efecto son heterogéneos [Lauby-Secretan, B. et al. *N. Engl. J. Med.* (2015); Houssami, N. *Cancer Biol. Med.* (2017)]. Dado que el tamizaje mejora la detección temprana del cáncer de mama, un esperado beneficio es una reducción en el tratamiento más intensivo,

por ejemplo tasas más bajas de mastectomía. Sin embargo, el nivel de los estudios de la población han mostrado informes contradictorios con respecto al efecto del cribado sobre el tratamiento [Suhre, P. et al. *BMJ* 343, (2011); Stang, A., Käb- Sanyal, V., Hense, H.-W., Becker, N. & Kuss, O. *Eur. J. Epidemiol.* (2013)].

Diagnóstico

Las mujeres que experimentan síntomas mamarios o cambios, como un bulto, dolor localizado, síntomas en los pezones o cambios en la piel, requieren apropiada evaluación para el diagnóstico, al igual que las mujeres que son llamadas para más pruebas debido a una mamografía de detección positiva.

El diagnóstico del cáncer de mama se basa en una triple prueba que comprende examen clínico, imágenes (generalmente mamografía) y/o ultrasonografía) y biopsia con aguja [Irwig, L., Macaskill, P. & Houssami, N. *Breast* (2002)]. La evaluación implica realizar los elementos apropiados del triple test, teniendo en cuenta las características de los pacientes y presentación, y debe realizarse antes del tratamiento inicial. Una evaluación adecuada ayuda

a discriminar con precisión entre aquellas que tienen cáncer de mama y aquellas que tienen condiciones benignas (como fibroadenoma) o cambios mamarios normales y puede ser manejado de manera segura con seguimiento, obviando la necesidad de intervención quirúrgica.

La ecografía se utiliza casi universalmente para evaluar síntomas localizados, como modalidad de imagen inicial en mujeres jóvenes, para identificar y caracterizar las anomalías detectadas y, preferentemente, para guiar por imágenes, la biopsia percutánea. La Ultrasonografía mamaria también se puede utilizar para caracterizar la biopsia axilar de ganglios linfáticos en mujeres con sospecha de cáncer de mama [Houssami, N., Ciatto, S., Turner, R. M., Cody, H. S. & Macaskill, P. *Ann. Surg.* (2011)].

La evaluación por imágenes también incluye resonancia magnética para indicaciones clínicas, como en mujeres para quienes los tratamientos convencionales, las pruebas de imagen han sido equívocas, no concluyentes o discordantes; para evaluar a mujeres con implantes de mama y para la evaluación

de mujeres con metástasis en ganglios axilares pero sin tumor mamario detectable (oculto) [Sardanelli, F. et al. *Eur. J. Cancer* (2010); Morrow, M., Waters, J. & Morris, E. *Lancet* (2011)].

La resonancia magnética preoperatoria también se usa selectivamente para la estadificación de la enfermedad recién diagnosticada, pero esta es una práctica debatida dada la evidencia limitada sobre si mejora los resultados clínicos del paciente [Morrow, M., Waters, J. & Morris, E. *Lancet* (2011)]. Sin embargo, se recomienda la resonancia magnética para la evaluación preoperatoria de lesiones invasivas recién diagnosticadas de cánceres lobulillares [Sardanelli, F. et al. *Eur. J. Cancer* (2010)].

Pronóstico

Los factores pronósticos clásicos incluyen la edad, el estadio, el grado del tumor, tipo de tumor y el estado linfovascular. El cáncer de pecho antes de los 35 años es raro (<5 % de los pacientes), potencialmente más agresivo y más frecuentemente asociado con cáncer de mama hereditario. Los pacientes geriátricos con cáncer de mama (>75 años de edad) la experiencia es 17 % más alta

de mortalidad específica de la enfermedad que los pacientes más jóvenes [Salgado, R. et al. *Ann. Oncol.* 26, 259-271 (2015)].

Con el alcance de las mamografías, la etapa en el diagnóstico ha disminuido y, concomitantemente, la historia natural del cáncer de mama ha cambiado; el pronóstico, por lo tanto, se basa en la biología del tumor (tipo histológico, grado, invasión linfovascular y estado teranóstico del marcador). Para el cáncer de mama ER-negativa, HER2-negativa y para los cánceres de mama HER2 positivos, la presencia de linfocitos infiltrantes del tumor se asocia con un buen pronóstico [Salgado, R. et al. *Ann. Oncol.* 26, 259-271 (2015)]. Como cáncer de mama HER2 positiva y los cánceres TNBC generalmente se tratan con quimioterapia con o sin terapia dirigida.

Tratamiento

En el cáncer de mama temprano sin metástasis, las mujeres con tumores que se consideran operables se someten a cirugía. Sin embargo, la mayoría de las mujeres también necesitan algún tipo de tratamiento de terapia sistémica. La terapia sistémica se puede administrar antes de la

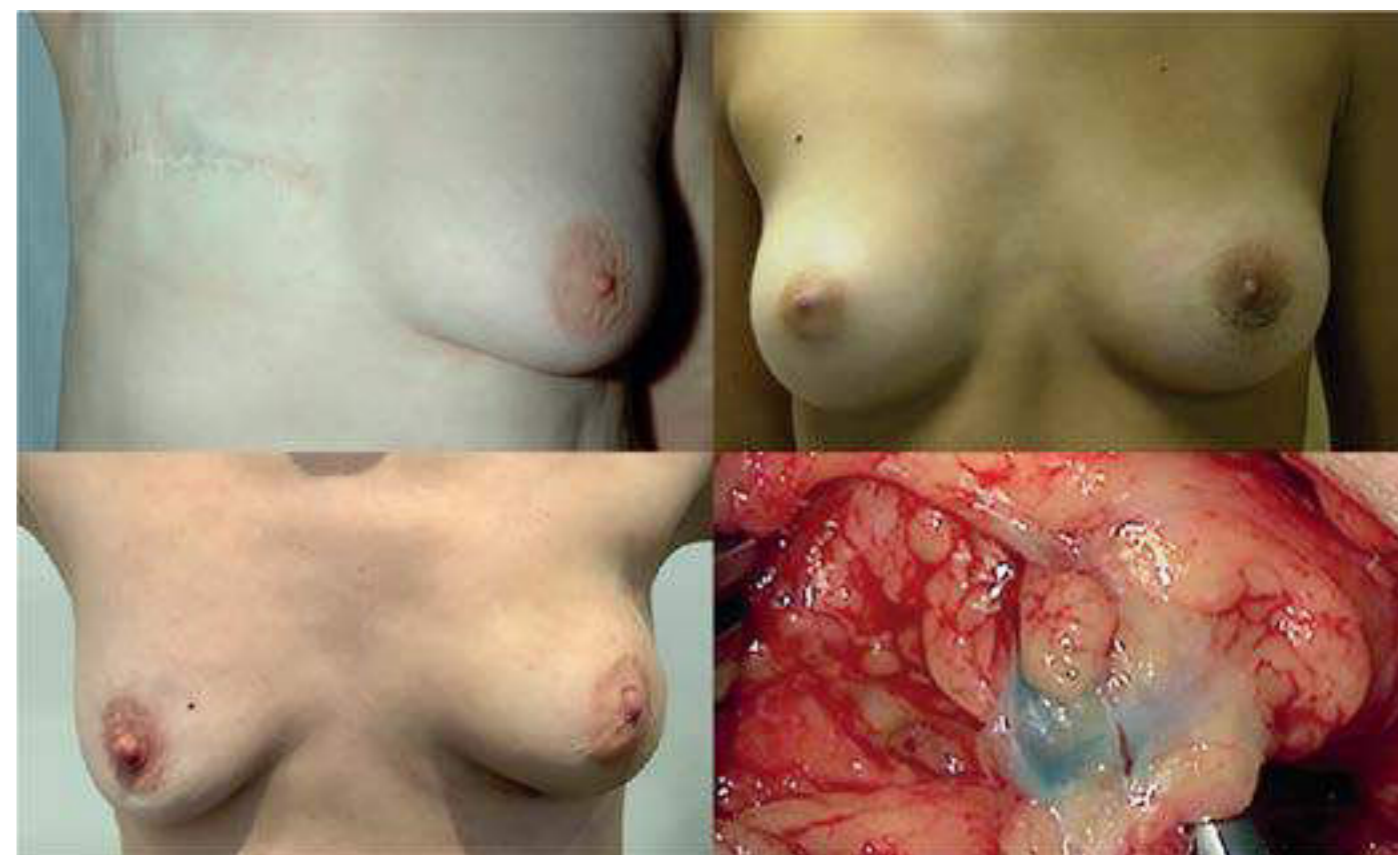


Figura 7. Cirugía conservadora de mama. Las normas quirúrgicas actuales de atención para la conservación de la mama la cirugía no solo preserva el órgano sino que también mantiene la autoimagen de feminidad e integridad del paciente, en comparación con la mastectomía (panel a; post mastectomía, 8 semanas después de cirugía). Los factores de selección para la cirugía conservadora de mama incluyen relación del tamaño del tumor a la mama, número de tumores, biología del tumor y la preferencia del paciente (después de información adecuada). Incluso las situaciones quirúrgicas complejas se pueden manejar con satisfacción resultados estéticos (panel b; cirugía conservadora de mama por cáncer de mama izquierda, 6 semanas después de la cirugía) con modernas técnicas oncoplasticas. En los casos en que la mastectomía es inevitable (por ejemplo, reducción insuficiente del estadio después de la terapia sistémica neoadyuvante), el procedimiento debe realizarse (en términos de técnica quirúrgica) con la opción de procedimientos reconstructivos posteriores en mente; es decir, 'invasividad' innecesaria (que afecta el músculo, los vasos sanguíneos y la piel) debe evitarse siempre que sea oncológicamente seguro, cuando se pueden lograr márgenes claros. En situaciones en las que la mastectomía con preservación del pezón (panel c; preservación del pezón, la mastectomía de mama izquierda con gracilis musculocutáneo transversal inmediato reconstrucción con colgajo, 8 semanas después de la cirugía con corrección del lado derecho aún pendiente) y la mastectomía conservadora de piel están indicadas (por ejemplo, carcinoma ductal extenso in situ o cirugía reductora de riesgo en mujeres con mutaciones BRCA de la línea germinal), asesoramiento completo sobre todas las estrategias disponibles (autólogas o aloplásticas, inmediatas o tardías, modificadas mastectomía radical versus conservadora de la piel versus conservadora del pezón) se debe proporcionar al paciente. Otro esfuerzo para reducir los daños potenciales de la cirugía de cáncer de mama incluye sustitución de la disección (extirpación) del ganglio axilar por biopsia del ganglio centinela. En esta técnica, se inyecta un tinte durante la operación (y/o un marcador radiactivo antes de la operación) para identificar el ganglio centinela (flechas) para poder identificarlo y extirparlo.

cirugía (neoadyuvante) en mujeres con tumores grandes para quienes se prefiere reducir la carga tumoral o si la información de la respuesta patológica completa (pCR), que es una ausencia de células cancerosas en la muestra quirúrgica después del tratamiento, al tratamiento prequirúrgico, tiene valor pronóstico (como en la enfermedad HER2 positiva o TNBC129). Es más, la terapia sistémica se puede administrar después de la cirugía (adyuvante) si el resultado quirúrgico o los biomarcadores indican un mayor riesgo de recurrencia. Para las terapias sistémicas, muchos biomarcadores han sido validados para la toma de decisiones terapéuticas. Todos los pacientes con cáncer de mama ER-positivo y/o PR-positivo e,

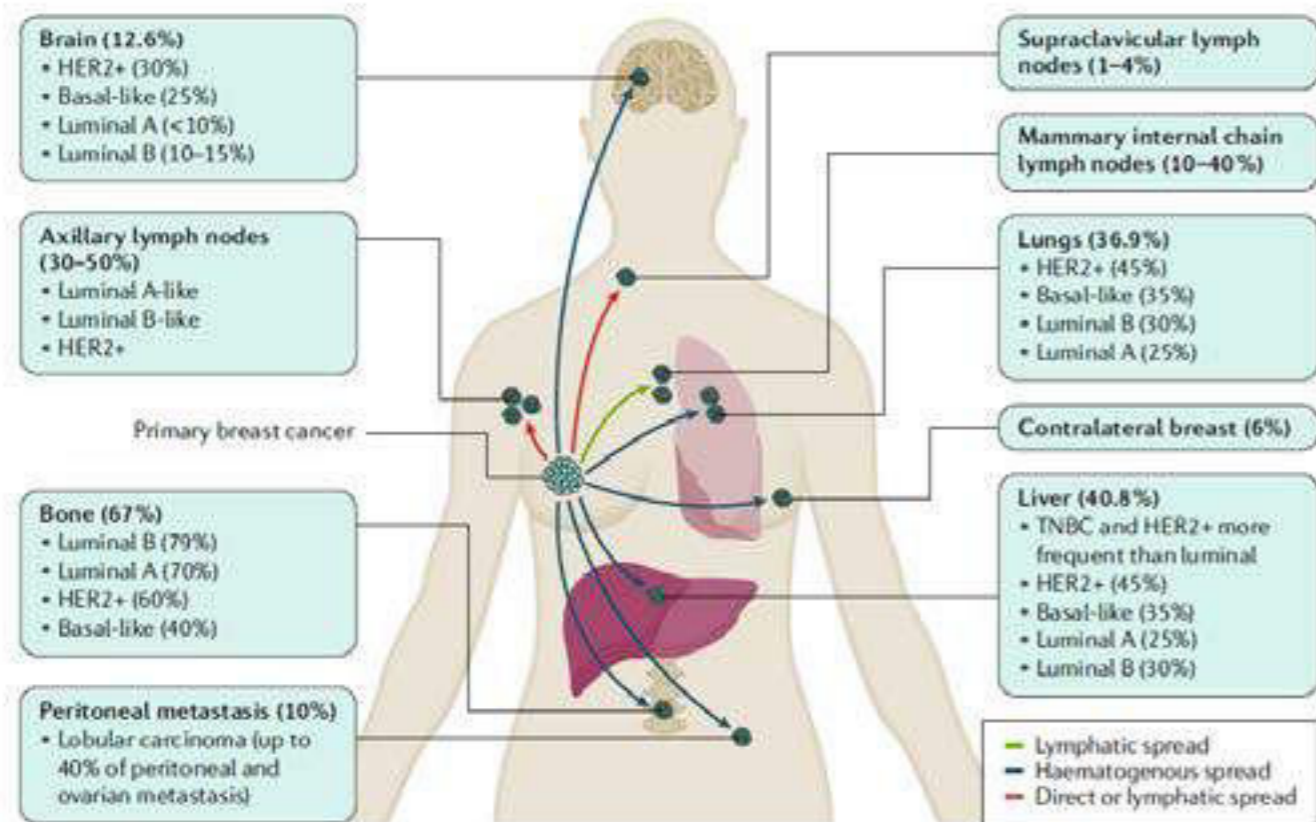


Figura 8. Sitios metastásicos comunes en el cáncer de mama. El sitio ganglionar más frecuente son los ganglios linfáticos axilares y la frecuencia de afectación depende del tamaño del tumor. 10-40 % de los cánceres de mama tienen metástasis en el interior de la cadena mamaria, influenciada por la topografía del tumor en el seno (cuadrante interno versus cuadrante externo y la Talla). La controversia existe con respecto al valor de la estadificación y el tratamiento de estos ganglios, por ejemplo, si o no necesitan ser tratados quirúrgicamente o por radioterapia. El cáncer de mama se dirige a sitios metastásicos distantes diferencialmente según el subtipo molecular. La diseminación linfática locorregional es menos frecuente en el cáncer de mama triple negativo (TNBC) que en otros subtipos. Lo contrario es cierto para las metástasis cerebrales, que son más frecuentes en el TNBC que los tumores luminales. Además, la enfermedad metastásica ocurre en diferentes momentos en la historia natural; por ejemplo, los cánceres luminales A generalmente muestran una aparición metastásica tardía (5 a 10 años después del diagnóstico) y la supervivencia larga es posible. Por el contrario, los subtipos similares a los basales generalmente metastatizan dentro de los 2 años y las duraciones de supervivencia prolongadas son poco comunes. El porcentaje de metástasis encontradas en ese sitio se muestra entre paréntesis. +, positivo; HER2, humana receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico.

independientemente del estado de HER2, debe recibir terapia endocrina para bloquear la actividad del RE.

La pregunta principal en el cáncer de mama temprano luminal (receptor de hormona positivo, HER2-negativo) es que si los pacientes necesitan quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) además de la terapia endocrina. En

pacientes con este tipo de cáncer de mama (HER2-negativo), una enfermedad con baja carga tumoral, la quimioterapia debe omitirse. En general, la recomendación de quimioterapia en tumores ER-positivos o HER2-negativos pueden estar influenciados por la proliferación (expresión Ki67) y, si están disponibles, los resultados de un GES (marcaje

de expresión génica).

Cáncer de mama temprano

La terapia locorregional. Esta terapia en el cáncer de mama temprano independientemente del subtipo molecular comprende la cirugía tanto para extirpar el tumor y para estadificar la carga del tumor axilar o extirpar los ganglios linfáticos axilares afectados.

La radioterapia postoperatoria y/o terapias sistémicas (que puede comprender terapia endocrina, quimioterapia, terapia dirigida y agentes modificadores óseos) generalmente se administran dependiendo de la carga tumoral inicial y el patrón de expresión molecular del tumor. La reducción del tamaño del tumor con terapias sistémicas se recomienda también antes de la cirugía para tumores grandes siempre que la misma terapia sistémica también estaría indicada después de cirugía.

Radioterapia.

La radioterapia posoperatoria mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general de los pacientes con cáncer de mama temprano con afectación de los ganglios linfáticos y/o en el marco de una terapia conservadora de la mama, ya sea por la eliminación de células tumorales residuales [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). et al. Lancet (2011), (2014)] y/o por la inducción de un efecto abscopal [Jatoi, I., Benson, J. R. & Kunkler, I. NPJ Breast Cancer (2018)]. La reducción proporcional de las recurrencias locorregionales con la radioterapia después de

la cirugía es, para la mayoría de las indicaciones, ~75 %, para control local [Bartelink, H. et al. Lancet Oncol. (2015)]. Sin embargo, los beneficios en términos de recurrencias, incluyendo metástasis a distancia, muestran una compleja interacción con los factores de riesgo del tumor primario y la efectividad de la terapia sistémica adyuvante [Poortmans, P. Lancet (2014)].

Sobre la base de los factores de riesgo para el desarrollo de metástasis, el tratamiento sistémico primario o adyuvante, incluyendo terapia endocrina, quimioterapia y terapia dirigida pueden ser prescritos. Estos tratamientos interactúan de manera positiva con los beneficios de los tratamientos locorregionales como la radioterapia: para pacientes con enfermedad de alto riesgo, los tratamientos sistémicos efectivos disminuirán el riesgo de metástasis a distancia, lo que aumenta la importancia de optimizar los tratamientos locorregionales para obtener la cura definitiva del cáncer.

Terapia sistémica.

Las terapias sistémicas para el cáncer de mama temprano son altamente efectivas, y la terapia endocrina adyuvante

y la quimioterapia adyuvante son capaces de disminuir la mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente un tercio independiente unos de otros [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). et al. Lancet (2011), (2012)]. Sin embargo, la indicación individual depende del subtipo molecular, la carga tumoral y riesgo absoluto de recurrencia. La quimioterapia puede ser administrada antes (neoadyuvante) o después de la cirugía (adyuvante) con efectos equivalentes en los resultados, como se demostró por primera vez por el ensayo NSABP-B18193. La aplicación del neoadyuvante se prefiere si se justifica la reducción del tamaño del tumor para obtener resultados quirúrgicos óptimos o para evaluar la respuesta de el tumor *in vivo*. En ciertos subtipos (cánceres de mama HER2-positivo y TNBC), la administración del neoadyuvante se ha convertido en el estándar de atención ya que la PCR está correlacionada con el resultado del paciente y la elección de la terapia adyuvante puede diferir según el estado del PCR.

Cáncer de mama avanzado

El cáncer de mama avanzado comprende un cáncer de mama localmente inoperable

avanzado, que no se ha propagado a lugares distantes órganos y cáncer de mama metastásico (etapa IV); común los sitios de diseminación son los huesos, los pulmones y el hígado (Fig. 8) [Cardoso, F. et al. *Ann. Oncol.* (2018)].

Actualmente, es una enfermedad tratable pero prácticamente incurable, siendo las metástasis la causa de muerte en casi todos los pacientes, y una mediana de supervivencia global de 2-3 años [Cardoso, F. et al. *Ann. Oncol.* (2018)]. Pacientes con cáncer de mama metastásico reciben tratamientos que pretenden aliviar sus síntomas y prolongar esperanza de vida ajustada por calidad. En general, los tratamientos locales no son el pilar del cáncer de mama avanzado pero son muy útiles en algunas situaciones, como metástasis cerebrales y óseas. Evaluación multidisciplinar de la compleja interacción entre las contribuciones de tratamientos sistémicos y locorregionales hasta el resultado final (como la supervivencia y la toxicidad) en última instancia reducir el riesgo de morir por metástasis a distancia.

La enfermedad metastásica de novo (que se presenta como metástasis en el diagnóstico

inicial) y enfermedad metastásica recurrente (que se presenta después del diagnóstico inicial y el tratamiento de cáncer de mama temprano) son algo diferentes biológicamente y existen algunas diferencias en el tratamiento. La enfermedad recurrente es más agresiva y más resistente a la terapia, mientras que la enfermedad metastásica de novo plantea el problema de cómo tratar el tumor primario.

Cirugía. En pacientes con cáncer de mama metastásico, la resección de metástasis sigue siendo controvertida, pero puede ser un opción para pacientes seleccionados según el patrón y metacronicidad de la enfermedad [Golse, N. & Adam, R. *Clin. Breast Cancer* (2017)]. Aunque la resección del tumor primario en el cáncer de mama en estadio IV de novo ha sido durante mucho tiempo controvertido basado en series retrospectivas que han sugerido algún beneficio [Xie, Y. et al. *Medicine* (2017); Shien, T. & Doihara, H. *J. Clin. Oncol.* (2014)], tres ensayos contemporáneos prospectivos no demostraron ningún beneficio [Badwe, R. et al. *Lancet Oncol.* (2015). Soran, A., Ozbas, S., Kelsey, S. F. & Gulluoglu, B. M. *Breast J.* (2009). Fitzal, F. et al. *Ann.*

Surg. (2018)]. Aún así, estos hallazgos pueden no ser ciertos para todo paciente individual en un momento que cada vez hay más eficaces terapias sistémicas [Barinoff, J. et al. *Eur. J. Cancer* (2017); Shien, T. et al. *J. Clin. Oncol.* (2017)]. y, en general, la cirugía del tumor primario no se recomienda, aunque puede discutirse caso por caso para los pacientes con excelentes respuestas a la terapia sistémica y una baja carga de enfermedad a distancia [Cameron, D. *Lancet Oncol.* (2015)]. La cirugía paliativa también es de importante valor en situaciones individuales de cáncer de mama localmente avanzado para lograr un adecuado control locorregional, así como una herramienta de tratamiento frecuente en pacientes con recursos limitados [Dare, A. J. et al. *Surgical Services for Cancer Care. in Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)* (eds. Gelband, H., Jha, P., Sankaranarayanan, R. & Horton, S.) (The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2015)].

Radioterapia. La radioterapia, que tiene un papel crucial en el alivio de los síntomas de los huesos, el cerebro

y metástasis de tejidos blandos, entre otros, deben ser prescritos de forma multidisciplinar y con un enfoque individualizado con esquemas de dosis y fraccionamiento dependiendo de la gravedad de las lesiones y de la vida restante expectativa. Para la mayoría de los pacientes con metástasis óseas, una sola dosis de 8 Gy es suficiente, como se demostró en un gran ensayo prospectivo aleatorizado. Este enfoque proporciona suficiente reducción del volumen del tumor para la restauración del entorno normal invadido o comprimido estructuras. El paradigma de no tratar el tumor primario se cuestiona cada vez más, en particular en los casos de sólo un número limitado de metástasis (actualmente establecido con 5). La radioterapia también podría inducir un daño sistémico de la respuesta inmunitaria, que puede actuar sobre las células tumorales vecinas (efecto espectador) o distantes (efecto abscopal) no irradiadas. Basado en un estudio de EE. UU. (SEER) (mediana de seguimiento de 98 meses, n = 3529) mostró que los 768 pacientes que recibieron radiación la terapia para el tumor primario demostró una mejoría supervivencia global;

incluso después de ajustar para factores pronósticos, el beneficio de la radioterapia siguió siendo significativo [Morgan, S. C. & Parker, C. C. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* (2011)].

Este uso potencialmente importante de la radioterapia en la enfermedad metastásica ha estimulado nuevas investigaciones en el campo de la inmunoterapia. La mayoría de los tipos de cáncer de mama son tumores inmunes "fríos" no inflamados que probablemente que no responde a la inmunoterapia. Así, el microambiente necesita ser preparado para estimular la respuesta inmune, que se puede lograr con radiación terapia, entre otros. Esto podría ser de interés futuro para todos los pacientes con enfermedad de alto riesgo.

Conclusiones

Los mejores puntos claves para evaluar la terapias en el cáncer avanzado se debate intensamente. La investigación debe determinar criterios de valoración compuestos e incorporar datos informados por el paciente a medida que se obtienen resultados. Las herramientas dedicadas a la calidad de vida para evaluar la enfermedad metastásica se necesitan con urgencia. Además, los mecanismos

subyacentes de la resistencia del tumor cómo superarla son los temas principales de investigación en curso. Como las terapias inducen alteraciones de la biología del tumor, la evaluación continua del estado de la enfermedad y las vías activas son necesarias en todo el desarrollo del cáncer. Las biopsias seriadas son muy difíciles de implementar, y la esperanza radica en las biopsias líquidas, las imágenes funcionales y nuevas aplicaciones de la nanotecnología. El conocimiento de la vía de conducción en cada momento permitirá la correcta determinación de la secuencia óptima de terapias, que actualmente es en gran parte desconocida para todos los subtipos de cáncer de mama avanzado. Nuevas técnicas como la secuenciación de próxima generación continuarán proporcionando un conocimiento más profundo de la biología de la enfermedad, pero aún no están en juego para tratamientos individualizados. Además, la comprensión del tropismo de la metástasis de cada tumor puede permitir futuras medidas. Nuevas y más terapias eficientes necesitan, que sean menos tóxicas para lograr el objetivo de medicina personalizada/de precisión.