

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña unidad de Radioterapia –
Radiocirugía CDD-Radioterapia Clínica Abreu Residencia de Oncología
Radioterápica

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE
EN CÁNCER DE MAMA EN LA UNIDAD DE RADIOTERAPIA Y
RADIOCIRUGIA DE LA CLINICA ABREU DURANTE EL PERIODO 2022.



Tesis de post -grado para optar por el título de especialista de:

Oncología Radioterápica

Sustentante:

Dra. Nathalie González Cazaño

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez

Dra. Felisa Reynoso

Dra. Isabel Reyes

Distrito Nacional:
2023

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los sustentantes de la misma.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTO DEDICATORIA

Introducción	5
1.1 Antecedentes.....	6
1.2. Justificación	8
I. Planteamiento del problema.....	9
II Objetivos	11
II.1 General	11
II.2 Específicos	11
III MARCO TEORICO.....	12
III.1 Cáncer de mama	12
III.1.1. Historia.....	14
III.1.2 Epidemiología y factores de riesgo	18
III.1.3 Características histológicas y moleculares	21
III.1.4 Presentación clínica y síntomas.....	26
III.1.5 Diagnóstico p or imágenes.....	27
III.1.6 Marcadores tumorales	30
III.1.7 Estadificación	33
III.1.8 Tratamiento.....	40
III.1.8.1 Cáncer de mama precoz	40
III.1.8.2 Cáncer de mama localmente avanzado.....	43
III.1.8.3 Cáncer de mama no operable	47
III.1.8.4 Radioterapia neoadyuvante de intención inicial	48
IV. Variables	54
V. Material y método	54
V.1 Tipo de estudio.....	54
VI.Ambito del estudio	55
VII. Criterios de selección.....	55
VII.REFERENCIAS.....	55
VIII. ANEXOS	61
VIII.1 Cronograma.....	61
VIII.2 Tablas de comparaciones de estudios de radioterapia neoadyuvante en cáncer de mama.....	62
IX. Conclusiones	64

AGRADECIMIENTOS

Primero y antes que todo a **Dios**, por cumplir siempre en mi su voluntad y permitirme llegar a esta meta.

A mis padres, ustedes han sido siempre el motor que impulsa mis sueños y esperanzas, quienes estuvieron siempre a mi lado en los días y noches más difíciles durante mis horas de estudio. Siempre han sido mis mejores guías de vida. Hoy cuando concluyo mis estudios, les dedico a ustedes este logro como una meta más conquistada.

A mis distinguidos asesores por darme las herramientas en la elaboración de la presente investigación, a mis profesores, sin sus virtudes, su paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado tan fácil. Sus consejos fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas. Gracias por sus orientaciones”

¡A todas aquellas personas que estuvieron presentes, gracias!

Dra. Nathalie González Cazaño

DEDICATORIA

A mis padres por su gran apoyo y ser un ejemplo de responsabilidad, trabajo y esfuerzo. Por confiar en mí, que sin duda alguna me ha demostrado su infinito amor, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos.

A mi hermano, el motor y la alegría de todos mis días.

Dra. Nathalie González Cazaño

Introducción

El cáncer constituye un conjunto de patologías que comparten la característica común de que son causados por la proliferación de células anormales con capacidad de invadir otros tejidos. El cáncer de mama es el segundo cáncer más común del mundo y el cáncer más frecuente en mujeres. Aproximadamente el 8.5% de las pacientes estadounidenses y el 4% de las pacientes europeas son diagnosticadas con cáncer de mama en etapa localmente avanzada.¹

Esta condición clínica se asocia con un mayor riesgo de recurrencia locorregional, metástasis a distancia, calidad de vida reducida y menor supervivencia general. En mi país, República Dominicana, ese porcentaje es mucho mayor (alrededor de un 40%), al igual que otros países en vía de desarrollo.³

En cuanto a la radioterapia, es una forma de tratamiento oncológico, basada en el empleo de radiaciones ionizantes, para tratar distintos tipos de cáncer, destruyendo de forma directa e indirecta las células tumorales; se usa tanto de manera neoadyuvante como adyuvante. Por lo general, la neoadyuvante, se utiliza para reducir el tamaño de la masa tumoral antes del procedimiento quirúrgico y la adyuvante se aplica después de la cirugía para eliminar las células cancerosas restantes.⁸

Se puede destacar que el avance de los tratamientos oncológicos ha sido el precursor del aumento de supervivencia de la enfermedad en las décadas pasadas. Por consiguiente, se busca que el número de pacientes que la padecen sobrevivan aún más. Con el pasar del tiempo se le ha ido prestando más atención a los efectos secundarios de la utilización de la radioterapia. Buscando que el número de defunciones debido al cáncer de mama se reduzcan y que los que ya lo padecen de la patología puedan alargar sus años de vida aún después del tratamiento.⁹

El estándar internacional de atención para el tratamiento del cáncer de mama de alto riesgo o estadio avanzado consiste en quimioterapia neoadyuvante y cirugía, seguida de irradiación adyuvante de toda la mama/pared torácica. En este contexto, el intervalo de tiempo desde el inicio de quimioterapia (QT) hasta el final de la radioterapia (RT) generalmente es de 6 meses o más. Además de esto, puede ocurrir un alto porcentaje de fibrosis capsular cuando se irradian implantes mamarios, cuando se realiza reconstrucción inmediata en el momento de la mastectomía. La mayoría de estas desventajas podrían evitarse mediante el uso de radioterapia pre-operatoria

1.1 Antecedentes

El cáncer de mama es el tipo de cáncer que se diagnostica con más frecuencia en las mujeres en todo el mundo; de este, aproximadamente el 61% se encuentra en etapa inicial (en gran parte como resultado de los programas generalizados de detección temprana con mamografía). Aproximadamente el 8.5% de las pacientes estadounidenses y el 4% de las pacientes europeas son diagnosticadas con cáncer de mama en etapa localmente avanzada (1). Esta condición clínica se asocia con un mayor riesgo de recurrencia locorregional, metástasis a distancia, calidad de vida

reducida y menor supervivencia general. En mi país, República Dominicana, ese porcentaje es mucho mayor (alrededor de un 40%), al igual que otros países en vía de desarrollo.³

El estándar de atención para el cáncer de mama en etapa inicial es la tumorectomía o mastectomía más muestreo de ganglios linfáticos, seguido de radioterapia (RT) adyuvante en el lecho tumoral o en toda la mama, sabiendo que se ha demostrado que reduce el riesgo de recurrencia. La RT postoperatoria en la pared torácica y en cualquier parte del lecho axilar en riesgo también se considera después de la mastectomía total en pacientes con enfermedad en estadio T3 o T4 o con ganglios positivos.⁶

El estándar internacional de atención para el tratamiento del cáncer de mama de alto riesgo o estadio avanzado consiste en quimioterapia neoadyuvante y cirugía, seguida de irradiación adyuvante de toda la mama/pared torácica. En este contexto, el intervalo de tiempo desde el inicio de quimioterapia (QT) hasta el final de la radioterapia generalmente es de 6 meses o más. Además de esto, puede ocurrir un alto porcentaje de fibrosis capsular cuando se irradian implantes mamarios si se realiza reconstrucción inmediata en el momento de la mastectomía. La mayoría de estas desventajas podrían evitarse mediante el uso de radioterapia preoperatoria.

La radioterapia preoperatoria ya es el estándar de atención en varias entidades tumorales (cáncer de recto, carcinoma de esófago,

cáncer de pulmón y sarcoma de tejido blando). En este sentido, aunque la terapia sistémica suele ser el primer enfoque, más de un tercio de las pacientes pueden no retener buena respuesta (5). Cuando prevalecen los criterios de inoperabilidad, la RT debe usarse para reducir la estadificación del tumor. Actualmente, la RT neoadyuvante puede ser aplicable para el cáncer de mama inoperable para permitir una cirugía eficaz y en algunos casos, más conservadora. Además, existe el beneficio de erradicar la enfermedad micrometastásica oculta. Este proceso puede facilitar la terapia personalizada y permitir la identificación de factores pronósticos, así como predictores de respuesta.

1.2 Justificación

La evidencia disponible sobre la RT preoperatoria en cáncer de mama es aún pobre, aunque varias revisiones indican que puede mejorar la supervivencia y reducir la toxicidad a largo plazo en pacientes con un mayor riesgo de recurrencia, pero falta evidencia que utilice tecnología de radiación moderna, por consiguiente las guías e indicaciones de su uso no están bien definidas ni estandarizadas, sobretodo en el cáncer de mama en estadio temprano. El propósito de esta revisión es brindar un fácil acceso de calidad sobre este tema en particular, proporcionando un punto de partida para que se lleven a cabo investigaciones en esta vieja rutina que se está retomando en tiempos modernos.

Aunque varias revisiones indican que puede mejorar la supervivencia y reducir la toxicidad a largo plazo en pacientes con un mayor riesgo de recurrencia, pero falta evidencia que utilice tecnología de radiación moderna, por consiguiente las guías e indicaciones de su uso no están bien definidas ni estandarizadas.

I. Planteamiento del problema

En principio, la radioterapia preoperatoria se investigó en la década de 1980 para permitir la cirugía conservadora, pero hay pocos datos disponibles sobre su función antes de la mastectomía y sobre las tasas de remisión patológica completa logradas con este protocolo. La radioterapia adyuvante desempeña un papel importante en el tratamiento de los cánceres de mama y proporciona un beneficio para el control local, supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. De igual forma se han demostrado remisiones completas con RT sola; esto plantea la cuestión de si la RT preoperatoria debería utilizarse actualmente en estrategias de tratamiento combinado. Actualmente se están realizando ensayo prospectivos, internacionales, multicéntricos y aleatorizados de fase III que abordan este tema; se trata de terapia sistémica seguida de RT en cáncer de mama de alto riesgo.

Por ejemplo, el ensayo NeoRad evalúa si la radioterapia preoperatoria da como resultado una mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y menos efectos tardíos inducidos por la radiación en comparación con la RT postoperatoria en cáncer de mama de alto riesgo después de quimioterapia (QT) neoadyuvante. El objetivo de la RT posoperatoria es tratar la enfermedad microscópica locorregional residual en los tejidos no resecaos. Este estudio se realiza con la premisa de que el tiempo total de tratamiento para la enfermedad microscópica residual desde el primer ciclo de QT hasta la finalización de la RT es aproximadamente 3 a 6 semanas más corto, si la RT se administra antes de la operación. Esto debería resultar en un mejor control locorregional, que es de especial interés en vista de las tasas más altas de recurrencia locorregional que se han informado después de QT neoadyuvante en

comparación con la QT adyuvante.⁹ Además, la enfermedad residual potencialmente resistente a la quimioterapia de primera intención tiene menos tiempo para la diseminación metastásica. Si bien la RT neoadyuvante se usa ampliamente en otras entidades tumorales, aún existe controversia sobre el riesgo de mayor morbilidad en la cirugía de mama posterior. Especialmente para el cáncer de mama, existe un debate en curso sobre si la aplicación de radioquimioterapia neoadyuvante es segura. Aunque el concepto de RT preoperatoria (PRT) se ha seguido ampliamente durante los últimos 40 años, unas de las mayores preocupaciones son el riesgo de resultados estéticos deficientes y mala cicatrización. Esto es presumiblemente una mala interpretación del término "preoperatorio" en la reconstrucción tardía o cirugía de un tumor recurrente años después.¹⁰

Este estudio se realiza con la premisa de que el tiempo total de tratamiento para la enfermedad microscópica residual desde el primer ciclo de QT hasta la finalización de la RT es aproximadamente 3 a 6 semanas más corto, si la RT se administra antes de la operación. Esto debería resultar en un mejor control locorregional, que es de especial interés en vista de las tasas más altas de recurrencia locorregional que se han informado después de QT neoadyuvante en comparación con la QT adyuvante. Además, la enfermedad residual potencialmente resistente a la quimioterapia de primera intención tiene menos tiempo para la diseminación metastásica. Si bien la RT neoadyuvante se usa ampliamente en otras entidades tumorales, aún existe controversia sobre el riesgo de mayor morbilidad en la cirugía de mama posterior. Especialmente para el cáncer de mama, existe un debate en curso sobre si la aplicación de radioquimioterapia neoadyuvante es segura. Aunque el concepto de RT preoperatoria (PRT) se ha seguido ampliamente durante los últimos 40 años, unas de las mayores preocupaciones son el riesgo

de resultados estéticos deficientes y mala cicatrización. Esto es presumiblemente una mala interpretación del término "preoperatorio" en la reconstrucción tardía o cirugía de un tumor recurrente años después.

II. Objetivos

II.1 General

1. Determina la utilización, impacto y efectividad de la radioterapia neoadyuvante en cáncer de mama.

II. 2.Específicos

1. Conocer los beneficios y ventajas que puede ofrecer la radioterapia neoadyuvante en cáncer de mama, relacionado con el tratamiento estándar.
2. Evaluar y comparar los efectos adversos de la radioterapia neoadyuvante en comparación con la posquirúrgica o adyuvante.
3. Determinar el rol de la radioterapia inicial o neoadyuvante en cáncer de mama en estadios iniciales y avanzados.

III MARCO TEÓRICO

III.1 Cáncer de mama

El cáncer constituye un conjunto de patologías que comparten la característica común de que son causados por la proliferación de células anormales con capacidad de invadir otros tejidos. (1) El cáncer de mama es el segundo cáncer más común del mundo y el cáncer más frecuente en mujeres. Este se presenta en 1 de cada 8 mujeres en el mundo (2) y cada año 462,000 mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama y 100,000 mueren a causa de ésta, (3) en países desarrollados, la tasa de sobrevivencia es de aproximadamente 80%, mientras que en países en desarrollo es cerca del 40%. Existen diferentes tipos de tratamientos para el cáncer de mama: la quimioterapia en la cual se utilizan medicamentos especiales que reducen o matan las células cancerosas.(4) Estos medicamentos pueden ser pastillas y/o medicamentos intravenosos que también detienen división celular. Usualmente se utiliza en todos los estadios del cáncer de mama, sus efectos secundarios pueden incluir úlceras, dolor de cabeza y en ciertos casos problemas con la fertilidad. Se usa previamente a la extirpación del tumor mediante cirugía para reducir su tamaño o posteriormente a esta para eliminar las células restantes. (5) Las cirugías relacionadas con el cáncer de mama son dos, la cirugía conservadora y la mastectomía. En las cirugías conservadora se incluyen la tumorectomía, cuadrantectomía, mastectomía parcial o segmentaria en

estas solo se remueve la parte del seno que tiene el cáncer. En las mastectomías se extirpa todo el seno, incluyendo el tejido mamario y nodos linfáticos. Sus efectos adversos son hinchazón del área, cicatrización del tejido duro y linfedema. La cirugía se utiliza usualmente en los estadios 2 y 3. (6) La terapia hormonal es un tratamiento de cáncer que retrasa o detiene el crecimiento del cáncer que usa hormonas para crecer. Sus efectos secundarios incluyen osteoporosis y alteraciones endocrinas. (7)

En cuanto a la radioterapia es una forma de tratamiento oncológico, basada en el empleo de radiaciones ionizantes, para tratar distintos tipos de cáncer, esta se usa tanto de manera neoadyuvante como adyuvante (8). En el caso de la neoadyuvante, se utiliza para reducir el tamaño de la masa tumoral antes del procedimiento quirúrgico y la adyuvante se aplica después de la cirugía para eliminar las células cancerosas restantes.

El avance de los tratamientos oncológicos ha sido el precursor del aumento de supervivencia de la enfermedad en las décadas pasadas. Por consiguiente, se busca que el número de pacientes que la padecen sobrevivan aún más. Con el pasar del tiempo se le ha ido prestando más atención a los efectos secundarios de la utilización de la radioterapia. Buscando que el número de defunciones debido al cáncer de mama se reduzcan y que los que ya lo padecen de la patología puedan alargar sus años de vida aún después del tratamiento (9).

A pesar de los beneficios que trae consigo la utilización de la radioterapia en diversos canceres como el cáncer de mama, existen efectos adversos que están relacionados con la misma, la cardiotoxicidad siendo uno de ellos (10). La cardiotoxicidad es una condición en la cual el

músculo cardíaco ha sido afectado y presenta daño, el corazón puede presentar inhabilidad de bombear sangre a través del cuerpo. La cardiotoxicidad puede desarrollarse después de haber sido expuesto a quimioterapia o radioterapia.

Pese a los efectos secundarios que el tratamiento puede traer consigo, la radioterapia continúa siendo fundamental para el tratamiento de la enfermedad, teniendo un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes (11)

III.1.1 Historia

La palabra cáncer es griega y significa cangrejo. Se dice que las formas corrientes de cáncer avanzado adoptan una forma abigarrada y con ramificaciones similares a las de un cangrejo marino, y de ahí se deriva su nombre.¹

El Día Internacional del Cáncer Mamario se celebra el 19 de octubre, y tiene como objetivo sensibilizar a la población acerca de la importancia de esta enfermedad.

La palabra cáncer se aplica a las neoplasias malignas que se originan en estirpes celulares de origen epitelial o glandular, y no a las que son generadas por células de estirpe mesenquimal (sarcomas).¹ Los cánceres o carcinomas de mama suponen más del 90 % de los tumores malignos de esta localización.¹

Es una neoplasia maligna que tiene su origen en la proliferación acelerada e incontrolada de células que tapizan, en 90 % de los casos, el

interior de los conductos que durante la lactancia llevan la leche desde los acinos glandulares, donde se produce, hasta los conductos galactóforos, situados detrás de la areola y el pezón, donde se acumula en espera de salir. Este cáncer se conoce como carcinoma ductal, que es el más frecuente, conocido como ductal invasivo.^{2,3} Esta variedad es más frecuente en el hombre que en la mujer.⁴ En el 10 % de los casos restantes el cáncer tiene su origen en los propios acinos glandulares y se le llama carcinoma lobulillar.³ El carcinoma ductal puede extenderse por el interior de la luz ductal e invadir el interior de los acinos, en lo que se conoce como fenómeno de cancerización lobular. Muchos se encuentran confinados en la luz de los ductos o de los acinos, sin invadir los tejidos vecinos. En ese caso reciben el nombre de carcinomas in situ, constituyendo el ductal in situ la variedad que representa el 10 % de los casos.² Cuando proliferan en demasía pueden romper la llamada membrana basal y extenderse para infiltrar los tejidos que rodean a ductos y acinos, y entonces reciben nombres como carcinoma ductal infiltrante o carcinoma lobulillar infiltrante. Los carcinomas de mama in situ son potencialmente curables si se extirpan en su totalidad.¹

El nombre de carcinoma hace referencia a la naturaleza epitelial de las células que se convierten en malignas. En realidad, en sentido estricto, los llamados carcinomas de mama son adenocarcinomas, ya que derivan de células de estirpe glandular (de glándulas de secreción externa). Sin embargo, las glándulas de secreción externa derivan de células de estirpe epitelial, de manera que el nombre de carcinoma que se aplica a estos tumores suele aceptarse como correcto, aunque no sea exacto. En casos verdaderamente raros hay cánceres escamosos de mama que podrían ser llamados más precisamente carcinomas. Estos tumores escamosos, verdaderos carcinomas estrictos, son consecuencia de la metaplasia de

células de origen glandular.¹ Existen tumores malignos que no son de estirpe glandular ni epitelial. Estos tumores, poco frecuentes, reciben otros nombres genéricos diferentes. Los sarcomas son producto de la transformación maligna de células del tejido conectivo de la mama. Los linfomas derivan de los linfocitos, un tipo de glóbulos blancos que procede de los ganglios linfáticos. En general, los linfomas no son tumores raros, pero es raro que un linfoma tenga su lugar de origen en una mama, y no en otras regiones del organismo.

El diagnóstico solo puede adoptar su carácter definitivo por medio de una biopsia mamaria. Es ideal hacer biopsias por punción, con aguja de jeringa, con aguja de Silverman. Si no es posible, se pueden hacer biopsias incisionales (retirar parte de la masa) o excisionales (retirar toda la masa). Esto puede alterar el estadio del tumor.¹

Este tipo de neoplasia se conoce desde la antigüedad. La descripción más antigua del cáncer (aunque sin utilizar ese término) proviene de Egipto, del 1600 a.c., aproximadamente. El papiro Edwin Smith describe 8 casos de tumores o úlceras del cáncer que fueron tratados con cauterización, con una herramienta llamada "la orquilla de fuego". El escrito dice sobre la enfermedad: No existe tratamiento. Como mínimo, un caso descrito, es de un hombre. Por siglos los médicos han descrito casos similares, todos teniendo una triste conclusión. No fue sino hasta que la ciencia médica logró mayor entendimiento del sistema circulatorio en el siglo XVII que se lograron felices avances. En este siglo se pudo determinar la relación entre el cáncer de mama y los nódulos linfáticos axilares. El cirujano francés Jean Louis Petit (1674-1750) y posteriormente el cirujano Benjamín Bell (1749-1806) fueron los primeros en remover los nódulos linfáticos, el tejido mamario y los músculos

pectorales (mastectomía radical). Su senda de comprensión y avance fue seguida por William Stewart Halsted, que inventó la operación conocida como mastectomía radical de Halsted, lo que ha sido popular hasta los últimos años de la década del 70 del pasado siglo XX.¹

Los carcinomas de mama pueden presentarse a casi cualquier edad de la vida, pero son más frecuentes en las mujeres de más edad. Suelen escasear en las mujeres menores de 40 años, y son raros en las menores de 30, aunque ha habido un incremento a estas edades en los últimos años.

El primer reporte de un cáncer de mama diagnosticado en un hombre data de 3 000 a 2 500 años a.n.e. Estudios realizados en nuestro país muestran que un 1 % de los cánceres mamarios que se diagnostican en ambos sexos corresponde al masculino. Se ha dicho que, por su frecuencia, esta enfermedad en los varones constituye una "curiosidad médica",^{6,7} aunque es, sin lugar a dudas, una realidad que siempre hay que tener en cuenta como diagnóstico.⁶ Ocupa el lugar 19 en la incidencia de cánceres que afectan al hombre en Cuba.⁷ El diagnóstico precoz de cualquier tumor facilita el tratamiento y el pronóstico. Los hombres deben estar orientados que esta no es una enfermedad que padecen solo las mujeres, por lo que se hace necesario extender la pesquisa hacia el sexo masculino. La afección puede ser bilateral hasta en el 5 % de los casos. Se han hecho investigaciones que sugieren que el genoma del cáncer mamario en el hombre se encuentra en el brazo corto del cromosoma 8, mientras que en el caso de la mujer se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7.^{7,8} La primera descripción clínica de un caso ocurrió en Inglaterra durante el siglo XIV, y se le atribuye a Juan de Anderme.⁷

III.1.2 Epidemiología y factores de riesgo.

En la actualidad, el cáncer de mama, como otras formas de cáncer, es considerado el resultado de daño ocasionado al ADN. Este daño proviene de muchos factores conocidos o hipotéticos. Algunos factores llevan a un incrementado rango de mutación (exposición a estrógenos), reparo disminuido (los genes BRCA1, BRCA2, y p53). Muchos riesgos epidemiológicos y cofactores biológicos y promotores han sido identificados,¹ aunque consideramos que otros no. La causa primaria aún es desconocida.¹ Las influencias dietéticas han sido propuestas y examinadas, pero estas no indican aumento o disminución de riesgo.¹

Los humanos no son los únicos mamíferos capaces de desarrollarlo. Algunos tipos de ratones, principalmente el ratón doméstico *Mus domesticus* es susceptible de desarrollar cáncer de mama, que se sospecha es causado por el virus del cáncer de mama en el ratón por mutagénesis insercional aleatoria. La sospecha de la existencia de origen viral es controversial, y la idea no es mayormente aceptada por la falta de evidencia definitiva o directa. Hay mucha mayor investigación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, que en su causa de origen.¹

- Edad

El riesgo se incrementa con la edad. Para una mujer que vive más allá de los 90 años, la probabilidad es de 12,5 %, o 1 en 8 casos. Para los hombres el riesgo es menor de 1 en 1 000.¹ El riesgo es modificado por muchos factores diferentes. En una porción muy pequeña (5 %) hay un gran factor de herencia familiar.

La probabilidad aumenta con la edad, pero tiende a ser más agresivo cuando ocurre en mujeres jóvenes. Un tipo de cáncer de mama que ocurre y es especialmente agresivo y desproporcional en las mujeres jóvenes, es el cáncer de mama inflamatorio. Inicialmente es puesto en el estadio III o estadio IV. También es característico porque normalmente no se presenta con masa, por lo tanto, no es detectado con mamografía o ecografía. Se presenta con los signos y síntomas de mastitis.¹

- Genes

Dos genes, el BRCA1 y el BRCA2, han sido relacionados con una forma familiar rara de cáncer de mama.^{1,2} Las mujeres cuyas familias poseen mutaciones en estos genes tienen un riesgo mayor de desarrollarlo, aunque no todas las personas que heredan mutaciones en estos genes lo desarrollarán. Conjuntamente con el síndrome Li-Fraumeni (mutación del p53), estas aberraciones genéticas determinarían aproximadamente el 5 % de todos los casos, sugiriendo que el resto es esporádico. Recientemente se ha encontrado que un gen llamado BARD1, cuando está combinado con el gen BRCA2, incrementa el riesgo de cáncer hasta en un 80 %.⁹

- Hormonas

Se ha encontrado aumento en el riesgo de adquirir cáncer de mama en mujeres en tratamiento combinado en la terapia de la menopausia, aspecto que en la actualidad es muy controvertido.¹⁵

- Otros

Otros riesgos son: no tener hijos, tener hijos con más de 30 años, no haber ofrecido la lactancia materna, menarquia temprana, menopausia tardía, obesidad y la terapia de reemplazo hormonal, que como ya se señaló, es muy discutido en la actualidad.¹⁵

- Carcinogénesis hormonal. Básicamente hace referencia a los cambios en el medio hormonal de una persona, resultado de la producción excesiva de hormonas endógenas o de la administración de hormonas exógenas. Hay 4 tipos principales de cáncer (prostático, cerebral, mamario y endometrial), aunque las hormonas no interactúan de modo directo con el ADN, ni ejercen ningún efecto sobre él; más bien promueven el proceso de la carcinogénesis, sensibilizando una célula al ataque carcinogénico o modificando el crecimiento de un tumor ya establecido.¹

III.1.3. Características histológicas y moleculares

La mayoría de los cánceres de mama son tumores epiteliales que se desarrollan a partir de las células que recubren los conductos o los lobulillos; menos comunes son los cánceres no epiteliales del estroma (p. ej., angiosarcoma, sarcomas principalmente estromales, tumor filoides o phyllodes). Los cánceres se dividen en carcinomas in situ y cánceres invasores.

El carcinoma in situ es la proliferación de células cancerosas dentro de los conductos o los lobulillos sin invasión del estroma. Existen 2 tipos:

- Carcinoma ductal in situ (CDIS): cerca del 85% de los carcinomas in situ son de este tipo. El carcinoma ductal in situ se detecta generalmente solo por la mamografía. Puede afectar un área pequeña o amplia de la mama; si un área amplia se compromete, con el tiempo se pueden desarrollar focos de invasión microscópica.
- Carcinoma lobulillar in situ (CLIS): a menudo es multifocal y bilateral. Hay 2 tipos: clásico y pleomorfos. El CLIS clásico no es maligno, pero aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma invasor en cualquiera de los senos. Esta lesión no palpable en general se suele detectar con biopsia; rara vez se ve en una mamografía. El carcinoma ductal in situ pleomorfo se comporta más como carcinoma ductal in situ; debe ser extirpado con márgenes negativos.

- El carcinoma invasor es principalmente un adenocarcinoma. Alrededor del 80% es del tipo ductal infiltrante; la mayoría de los casos restantes son lobulillares infiltrantes.
- Los tipos raros incluyen los medulares, los mucinosos, los metaplásicos y los tubulares. El carcinoma mucinoso tiende a desarrollarse en las mujeres mayores y ser de crecimiento lento. Las mujeres con la mayoría de estos tipos raros de cáncer de mama tienen un pronóstico mucho mejor que las mujeres con otros tipos de cáncer de mama invasor. Sin embargo, el pronóstico de las mujeres con cáncer de mama metaplásico es significativamente peor que el de otros tipos de cáncer de mama ductal.
- El cáncer de mama inflamatorio es un cáncer de crecimiento rápido, particularmente agresivo, y a menudo letal. Las células cancerosas bloquean los vasos linfáticos en la piel de la mama, haciendo que la misma tenga aspecto de estar inflamada, y la piel aparece engrosada, semejante a la cáscara de una naranja (peau d'orange o piel de naranja). Por lo general, el cáncer de mama inflamatorio se extiende a los ganglios linfáticos de la axila. Los ganglios linfáticos se sienten como nódulos duros. Sin embargo, a menudo no se puede palpar una masa en la mama, porque este tipo de cáncer se dispersa en todo el seno.
- La enfermedad de Paget del pezón (no debe confundirse con la enfermedad metabólica ósea también llamada enfermedad de Paget) es una forma de carcinoma ductal in situ que se extiende dentro de la piel suprayacente al pezón y la aréola, y se manifiesta con una lesión cutánea (p. ej., una lesión eccematosa o psoriasiforme). En la

epidermis aparecen células malignas características llamadas de Paget. Las mujeres con enfermedad de Paget del pezón a menudo tienen un cáncer subyacente, in situ o invasor.

Los adelantos terapéuticos se orientan fundamentalmente en individualizar cada caso según el perfil genético (fenotipo), con lo que se ha logrado reducir casi un 2 % la mortalidad anual a pesar del incremento de nuevos casos. En este sentido, los servicios de Anatomía Patológica de cada centro con técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) permiten determinar fundamentalmente, el nivel de los receptores hormonales (estrógenos y progestágenos), la sobreexpresión del gen HER2 y el índice de proliferación Ki67. Fue en la década de 1940 cuando el cirujano francés Pierre Denoix, propuso un sistema de estadificación de la patología tumoral basada en el tamaño tumoral, la afectación metastásica de los ganglios linfáticos regionales, y si existían metástasis a distancia. Fue adoptado por la Union Internacional Cancer Control (UICC) en 1968, y el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en 1977 que publicó su primer sistema de estadificación, basado en el concepto de tamaño tumoral, afectación ganglionar y metástasis (TNM). Por lo tanto, la clasificación del cáncer de mama se ha realizado habitualmente según factores histopatológicos como el subtipo histológico, grado, tamaño tumoral, estado ganglionar, e invasión linfovascular, entre otros. Los progresos en la biología molecular y la secuenciación del genoma de forma reciente, nos han permitido conocer la heterogeneidad de esta enfermedad tan compleja diferenciando subgrupos con características biológicas, clínicas y pronósticas totalmente distintas.

Como hemos adelantado según los perfiles de expresión génica encontramos 4 subtipos de cáncer de mama, que a continuación

desarrollamos: • Luminal: el más frecuente, alrededor del 75-80 % de los tumores de mama. Son tumores que expresan receptores de estrógeno (RE). Tienen una alta expresión de genes asociados a las células epiteliales luminales del ducto mamario como la citoqueratina 8 y 18. Dentro de este grupo diferenciamos, dos subtipos con pronóstico diferente:

- Luminal A: RE (+), RP \geq 20, HER2(-), Ki67 \leq 20%. Constituye el 50- 60% de los luminales. Es el subtipo de mejor pronóstico, con menos incidencia de recaídas y mayor índice de supervivencia. Presenta una alta tasa de respuesta a la hormonoterapia, y un beneficio más limitado a la quimioterapia. Por lo que en este grupo se recomienda según las Guías de ESMO6 y NCCN la utilización de plataformas genéticas para establecer qué pacientes se beneficiarían de tratamiento quimioterápico adyuvante en función del riesgo de progresión. La recaída es más frecuente a nivel óseo, presentando menor tasa de recaídas viscerales y sistema nervioso central (SNC). Asimismo, presentan mayor supervivencia en caso de recaída.
- Luminal B: RE(+), RP(+/-), HER2(+/-), Ki67 $>$ 20%. Constituye el 10-20% de los tumores luminales. Presenta una expresión moderada baja de receptores estrogénicos y mayor expresión de genes de proliferación y ciclo celular. Representa el grupo de tumores luminales de peor pronóstico. Se benefician de la hormonoterapia y en mayor porcentaje de la quimioterapia si comparamos con el grupo anterior. Aunque la recidiva ósea es frecuente, presentan mayor tasa de recidivas viscerales, y la supervivencia desde el diagnóstico de la recaída es inferior.

- HER2 positivo: RE(-), RP(-), HER(+). Tienen peor pronóstico si los comparamos con los luminales, y son tributarios de tratamiento dirigido antiHER2, que incluye el trastuzumab, trastuzumab combinado con emtasina (T-DM1), pertuzumab, y los inhibidores de la tirosina quinasa como lapatinib y neratinib, entre otros. Tienen alta tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia. La localización ósea es la más habitual para la enfermedad diseminada, siendo también más frecuente en este subtipo las recaídas viscerales si los comparamos con el grupo anterior. Además, es el grupo que más frecuentemente afecta al SNC en las recaídas.
- Triple negativo (CMTN): RE(-), RP(-), HER2(-). Constituye el 10-15%. Son tumores que expresan <1% de RE y RP por inmunohistoquímica (IHQ), y el HER2 no amplificado (0 o 1+ por IHQ; o IHQ 2+ y negativo por FISH). Su comportamiento es agresivo con altas tasas de recurrencia a distancia. La población afectada suele ser más joven⁷. En enfermedad localizada la quimioterapia es el único tratamiento disponible. Los esquemas con antraciclinas y taxanos son de primera elección en enfermedad avanzada, con la salvedad de las pacientes con mutación patogénica en BRCA que se prefiere tratamiento con sales de platino. En cuanto a la inmunoterapia, la adición de atezolizumab⁸ al tratamiento quimioterápico ha aumentado el porcentaje de la tasa de RPc en CMTN estadios avanzados (localmente avanzado irreseccable o metastásico) cuya expresión de PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) sea $\geq 1\%$, siempre que sea en primera línea de tratamiento, que ha sido

recientemente aprobada en ficha técnica para estas pacientes.

III.1.4. Presentación clínica y síntomas

El cáncer de mama se presenta más frecuentemente como un nódulo o engrosamiento indoloro en el pecho. Es importante que las mujeres que detecten una hinchazón anormal en el seno acudan a un profesional de la salud sin demorarse más de 1-2 meses aunque no sientan ningún dolor asociado al nódulo. Solicitar atención médica al primer signo de un posible síntoma contribuye a un mayor éxito del tratamiento.

Generalmente, los síntomas del cáncer de mama son los siguientes:

- un nódulo o engrosamiento en el seno;
- la alteración en el tamaño, forma o aspecto de un seno;
- la aparición de hoyuelos, enrojecimiento, grietas u otra alteración en la piel;
- el cambio de aspecto del pezón o la alteración en la piel circundante (areola); y/o
- la secreción anormal por el pezón.

Existen diversas razones por las que se desarrollan nódulos mamarios, que en su mayoría no son cáncer. Hasta el 90% de las masas mamarias no son cancerosas. Entre las anomalías no cancerosas del seno figuran las masas benignas como los fibroadenomas y los quistes, así como las infecciones.

El cáncer de mama puede manifestarse de muy diversas formas, por lo que es importante realizar un examen médico completo. Las mujeres con anomalías persistentes (que por lo general duren más de un mes) deberían someterse a algunas pruebas, como la obtención de imágenes de la mama y en algunos casos la toma de muestras de tejido (biopsia) para determinar si la masa es maligna (cancerosa) o benigna.

Los casos de cáncer avanzado pueden erosionar la piel y causar llagas abiertas (ulceraciones) que no son necesariamente dolorosas. Las mujeres con heridas que no cicatrizan en los senos deberían someterse a una biopsia.

El cáncer de mama puede diseminarse a otras partes del organismo y desencadenar otros síntomas. A menudo, el primer lugar más habitual donde se puede detectar la propagación es en los ganglios linfáticos situados en la axila, aunque es posible tener ganglios linfáticos cancerosos que no puedan detectarse.

Con el tiempo, las células cancerosas pueden diseminarse a otros órganos, como los pulmones, el hígado, el cerebro y los huesos. Cuando alcanzan esos órganos, pueden aparecer nuevos síntomas relacionados con el cáncer, como dolor óseo o cefaleas.

III.1.5. Diagnóstico por imágenes

La definición de screening mamario es la siguiente: examen de rutina realizado a una población asintomática para la detección de una enfermedad. Una vez diagnosticada la enfermedad esta debe tener tratamiento eficaz para disminuir la mortalidad. En el cáncer de mama este

examen es la mamografía. La detección precoz o screening a través de la mamografía anual después de los 40 años; diagnostica lesiones no palpables, que por lo tanto son estadios precoces que pueden tener un 98% de sobrevida a 10 años.

Estas guías están dirigidas a mujeres con un riesgo promedio de cáncer de seno. Para propósitos de detección, se considera que una mujer tiene un riesgo promedio si no presenta antecedentes personales de cáncer de seno, un antecedente familiar de cáncer de seno significativo, o una mutación genética conocida que aumente el riesgo de este cáncer (como en un gen BRCA), y no recibió radioterapia dirigida al tórax antes de los 30 años. (Más adelante se ofrece información sobre guías para las mujeres en alto riesgo).

- Las mujeres de 40 a 44 años tienen la opción de iniciar la detección con un mamograma (mamografía) cada año.
- Las mujeres de 45 a 54 años deben someterse a un mamograma cada año.
- A partir de los 55 años, las mujeres pueden cambiar a un mamograma cada 2 años, o pueden optar por continuar con sus mamogramas anualmente. Los exámenes de detección deben continuar siempre y cuando la mujer se encuentre en buen estado de salud y se espera que viva al menos 10 años más.

Todas las mujeres deben entender qué esperar cuando se hace un mamograma para la detección del cáncer de seno (lo que puede y no puede hacer el estudio).

Los exámenes clínicos de los senos no se recomiendan para la detección del cáncer de seno en las mujeres de riesgo promedio a cualquier edad.

Las mujeres que están en alto riesgo de cáncer de seno basándose en ciertos factores deben someterse a una imagen de resonancia magnética (MRI) de los senos y a un mamograma cada año, por lo general a partir de los 30 años. Esto incluye a mujeres que:

- Tienen un riesgo de padecer cáncer de seno durante su vida de aproximadamente 20% a 25% o mayor, de acuerdo con los recursos de evaluación del riesgo que se basan principalmente en el antecedente familiar (lea la información que aparece más adelante).
- Tienen una mutación conocida del gen BRCA1 o del gen BRCA2 (basándose en pruebas genéticas)
- Tienen un pariente de primer grado (madre, padre, hermano, hermana o hija) con una mutación del gen BRCA1 o BRCA2, y no se han sometido ellas mismas a una prueba genética
- Han sido sometidas a radioterapia en el área del tórax (pecho) cuando tenían una edad de entre 10 y 30 años
- Tienen el síndrome de Li-Fraumeni, de Cowden o de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, o tienen parientes de primer grado con uno de estos síndromes

La Sociedad Americana Contra El Cáncer no recomienda realizar una MRI como prueba de detección en mujeres cuyo riesgo de cáncer de seno durante la vida sea menor al 15%.

No hay suficiente evidencia que justifique una recomendación a favor o en contra de la MRI de detección anual para las mujeres que tienen un mayor riesgo de por vida, en función de determinados factores, como:

- Tienen un antecedente personal de cáncer de seno, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma lobulillar in situ (LCIS), hiperplasia ductal atípica (ADH), o hiperplasia lobulillar atípica (ALH)
- Tienen senos “extremadamente” o “heterogéneamente” densos según se observa en un mamograma.

Si se utiliza una imagen por resonancia magnética (MRI), debe hacerse en conjunto con, y no en sustitución de, un mamograma de detección. Ello se debe a que, si bien es más probable que una MRI detecte el cáncer que un mamograma, aún podría no detectar algunos cánceres que el mamograma sí detectaría.

La mayoría de las mujeres en alto riesgo debe comenzar la detección con MRI y mamogramas a partir de los 30 años y continuar siempre y cuando estén en buen estado de salud. Sin embargo, una mujer con alto riesgo debe tomar la decisión de cuándo comenzar la detección al consultar con su médico, tomando en cuenta sus circunstancias y preferencias personales.

III.1.6. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales se conocen desde hace de 30 años, y los más utilizados en cáncer de mama son el antígeno CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario (CEA), que se elevan en pacientes con

enfermedad metastásica; su detección precede a los síntomas clínicos y por imágenes. 6,7,8 En el cáncer de mama, como en otros tumores sólidos, los marcadores tumorales no son específicos del tumor por lo que pueden encontrarse en individuos sanos; por lo tanto, se consideran componentes sanguíneos fisiológicos, que afectan la especificidad y sensibilidad. El antígeno CA 15-3 ha demostrado mayor sensibilidad en cáncer de mama que el antígeno carcinoembrionario; es una glucoproteína mucinosa y uno de los productos del gen mucina-1 (MUC-1) 10 que se localiza en el locus del cromosoma 1q22. 11 MUC-1 se encuentra en casi todas las células epiteliales^{12,13} y se asocia en alrededor de 80% de los cánceres; los más frecuentes son los carcinomas de colon, mama, ovario, pulmón y páncreas.

Las alteraciones en la expresión de MUC-1 son las que originan el cáncer, la metástasis, la proliferación y la falta de reconocimiento por parte del sistema inmunitario. El dominio citoplasmático de MUC-1 (MUC1CT) interacciona con la E-selectina y las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) del endotelio vascular; esto permite la circulación extravascular de las células tumorales. También tiene varios sitios de fosforilación, asociada con vías de señalización que incluyen Ras, β -catenina, p120 catenina, p53 y receptor de estrógenos (ER α). En el cáncer de mama, MUC-1 aumenta el crecimiento y supervivencia de las células tumorales al unirse y estabilizarse. Se sugiere que la sobreexpresión de MUC-1 en cáncer de mama que sobreexpresa los receptores de estrógenos se asocia con resistencia al tamoxifeno, altas concentraciones de CA 15-3, mayor carga tumoral y con la enfermedad metastásica. 19

A la familia de la glicoproteína MUC-1, que incluye el CA 15-3, también pertenece el marcador tumoral CA 27.29 que comparte sitios epítopes similares, por lo que tienen similares sensibilidad y especificidad, y es uno de los marcadores séricos que más se utilizan. En el estudio de Lin y colaboradores²⁰ con 37,652 resultados pareados de 12,470 distintos pacientes, obtuvieron una correlación alta (coeficiente de correlación: Pearson: 0.967); sin embargo, en los desenlaces de CA 27.29 y CA 15-3 no deben usarse indistintamente, y no se consideran un valor adicional al practicar ambas pruebas de forma rutinaria.

El antígeno carcinoembrionario se identificó por primera vez en extractos de tejido tumoral, ²¹ que es un miembro de la familia de glucoproteínas de la superficie celular, y uno de los marcadores tumorales clínicamente útiles en una variedad de adenocarcinomas. Es miembro de una familia de glicoproteínas de la superficie celular que representan un subconjunto de la superfamilia de inmunoglobulinas. Está compuesto por 29 genes dispuestos en el cromosoma 19q13.2. Estos genes se clasifican en dos subfamilias principales: las moléculas de adhesión celular antígeno carcinoembrionario (CEACAM) y el subgrupo de glucoproteínas específicas del embarazo. Al afectar la adhesión celular se favorece la invasión y metástasis del cáncer. También puede inhibir los linfocitos natural killer (NK) y evitar la muerte de células cancerosas, a través de interacciones hemofílicas con el antígeno carcinoembrionario. ²⁵

El CA 15-3 y el antígeno carcinoembrionario se utilizan mucho en la práctica clínica para detectar recidiva o indicar seguimiento a la eficacia del tratamiento para el cáncer de mama metastásico. Tienen aprobación de la FDA como marcadores tumorales para controlar el cáncer de mama.

2El Grupo Europeo de Marcadores Tumoraes recomienda el antígeno carcinoembrionario y las concentraciones de antígeno CA 15-3 para evaluar el pronóstico, la detección temprana del avance de la enfermedad y vigilar el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama. Por desgracia, se han encontrado desenlaces contradictorios de su valor pronóstico. Las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) no recomiendan su uso para detección, diagnóstico, estadificación o vigilancia de rutina de pacientes con cáncer de mama después de la terapia primaria. Al igual que las pautas de la NCCN no recomienda el uso de antígeno carcinoembrionario o antígeno CA 15-3 como marcadores para evaluación clínica antes del tratamiento.

IV.1.7 Estadificación

Los pacientes con cáncer de mama se pueden clasificar de acuerdo con la octava edición del Manual de clasificación del cáncer del American Joint Comité, revisada en 2018. Incluye etapas clínicas y patológicas del cáncer de seno:

A menudo, si no es posible realizar una cirugía de inmediato, o no es posible hacerla, en su lugar, al cáncer se le asignará una etapa clínica. Esto se basa en los resultados de un examen médico, biopsia, y estudios por imágenes. La etapa clínica se usa para ayudar a planear el tratamiento. Sin embargo, algunas veces el cáncer se ha propagado más que el estimado de la etapa clínica y puede que no proporcione un pronóstico tan preciso como la etapa patológica.

En ambos sistemas de estadificación, se utilizan 7 piezas clave de información:

- La extensión (tamaño) del tumor (T): ¿De qué tamaño es el cáncer? ¿Ha invadido las áreas cercanas?
- La propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N): ¿Se ha propagado el cáncer a los ganglios linfáticos adyacentes? De ser así, ¿a cuántos ganglios linfáticos?
- La propagación (metástasis) a sitios distantes (M): ¿Se ha propagado el cáncer a órganos distantes como a los pulmones o al hígado?
- Estado del receptor de estrógeno (ER): ¿Tiene el cáncer la proteína llamada receptor de estrógeno?
- Estado del receptor de progesterona (PR): ¿Tiene el cáncer la proteína llamada receptor de progesterona?
- Estado de Her2: ¿Produce el cáncer demasiada cantidad de una proteína llamada Her2?
- Grado del cáncer (G): ¿Qué tanto las células cancerosas se parecen a las células normales?

Categorías T del cáncer de seno

La letra T seguida de un número del 0 al 4 describe el tamaño del tumor (primario) y su propagación a la piel o a la pared torácica debajo del seno. Los números de T más altos significan un tumor más grande y/o una propagación más extensa a los tejidos cerca del seno.

- TX: no se puede evaluar el tumor primario.

- T0: no hay evidencia de tumor primario.
- Tis: carcinoma in situ (DCIS, o enfermedad de Paget del seno sin masas tumorales asociadas).
- T1 (incluye T1a, T1b, y T1c): tumor de 2 cm (3/4 de pulgada) o menos de ancho.
- T2: el tumor mide más de 2 cm, pero no más de 5 cm (2 pulgadas) de ancho.
- T3: el tumor mide más de 5 cm de ancho.
- T4 (incluye T4a, T4b, T4c, y T4d): el tumor es de cualquier tamaño y crece hacia la pared torácica o la piel, invadiéndolos. Esto incluye al cáncer de seno inflamatorio.

Categorías N del cáncer de seno

La letra N seguida de un número del 0 al 3 indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos al seno y, de ser así, cuántos ganglios linfáticos se encuentran afectados.

La estadificación de ganglios linfáticos para el cáncer de seno se basa en el aspecto de los nódulos al examinarlos con un microscopio. Este proceso ha cambiado a medida que ha mejorado la tecnología. Los métodos más recientes han hecho posible que se puedan encontrar grupos cada vez más pequeños de células cancerosas, aunque los

expertos no están seguros de cuánto afectan al pronóstico estos depósitos diminutos de cáncer.

Aún no está claro cuánto cáncer es necesario en los ganglios linfáticos para que haya un cambio en el pronóstico o el tratamiento. Este tema se sigue analizando, pero hasta el momento, un depósito de células cancerosas tiene que contener por lo menos 200 células o medir por lo menos 0.2 mm de ancho (menos de 1/100 de una pulgada) para que cambie la etapa N. Un área de propagación del cáncer que mida menos de 0.2 mm (o con menos de 200 células) no cambia la etapa, pero se registra con abreviaciones (i+ o mol+) que indican el tipo de prueba especial usada para encontrar la propagación del cáncer.

Por otro lado, si el área de la propagación del cáncer mide por lo menos 0.2 mm (o 200 células), pero aún no mide más de 2 mm, se le llama micrometástasis (1 mm es aproximadamente del ancho de un grano de arroz). Las micrometástasis se cuentan sólo si no hay ninguna otra área mayor de propagación del cáncer. Se sabe que las áreas de propagación del cáncer que miden más de 2 mm afectan el pronóstico y cambian la etapa N. Algunas veces, a estas áreas más grandes se les llama macrometástasis, aunque con más frecuencia se les llama solo metástasis.

- NX: los ganglios linfáticos adyacentes no se pueden evaluar (por ejemplo, si se extirparon anteriormente).
- N0: el cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes.

- N0(i +): el área de propagación del cáncer contiene menos de 200 células y mide menos de 0.2 mm. La abreviación “i+” significa que un pequeño número de células cancerosas (llamadas células tumorales aisladas) fueron observadas en tinción de rutina o cuando se usó una técnica especial de tinción, llamada inmunohistoquímica.
- N0(mol+): las células cancerosas no se pueden observar en los ganglios linfáticos axilares (aun cuando se usan tintes especiales), pero se detectaron señales de células cancerosas mediante el uso de una técnica llamada RT-PCR. La RT-PCR es una prueba molecular que puede encontrar un número muy pequeño de células cancerosas. (Esta prueba no se usa a menudo para encontrar las células cancerosas del seno en los ganglios linfáticos, ya que los resultados no afectan las decisiones sobre el tratamiento).
- N1: el cáncer se propagó a entre 1 y 3 ganglios linfáticos axilares (debajo del brazo), y/o se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamaros internos (aquellos que están cerca del esternón) en la biopsia de ganglio centinela.
- N1mi: hay micrometástasis (áreas diminutas de propagación del cáncer) en los ganglios linfáticos debajo del brazo. Las áreas de propagación del cáncer en los ganglios linfáticos miden al menos 0.2mm de ancho, pero miden menos de 2mm.

- N1a: el cáncer se ha propagado a entre 1 y 3 ganglios linfáticos debajo del brazo con por lo menos un área de propagación del cáncer que mide más de 2 mm de ancho.
- N1b: el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos mamaros internos en el mismo lado del cáncer, pero esta propagación sólo se detectó mediante biopsia de ganglio centinela (no causó que los ganglios linfáticos aumentaran de tamaño).
- N1c: tanto N1a como N1b están presentes.
- N2: el cáncer se ha propagado a entre 4 y 9 ganglios linfáticos debajo del brazo, o el cáncer ha agrandado los ganglios linfáticos mamaros internos.
- N2a: el cáncer se propagó a entre 4 y 9 ganglios linfáticos debajo del brazo con por lo menos un área de propagación del cáncer que mide más de 2 mm.
- N2b: el cáncer se propagó a uno o más ganglios linfáticos mamaros internos, lo que causa que estén agrandados.
- N3: cualquiera de los siguientes:
 - N3a: El cáncer se propagó a 10 o más ganglios linfáticos axilares con por lo menos un área de propagación del cáncer que mide más de 2 mm, el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos que están debajo de la clavícula (ganglios

infraclaviculares) con por lo menos un área de propagación del cáncer que mide más de 2 mm.

- N3b: Se encuentra cáncer en por lo menos un ganglio linfático axilar (con por lo menos un área de propagación del cáncer que mide más de 2 mm), y ha agrandado los ganglios linfáticos mamaros internos, o el cáncer se propagó a 4 o más ganglios linfáticos axilares (con por lo menos un área de propagación del cáncer que mide más de 2 mm), y se encuentran diminutas cantidades de cáncer en los ganglios linfáticos mamaros internos en la biopsia de ganglio linfático centinela.
- N3c: el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos que están sobre la clavícula (ganglios supraclaviculares) con por lo menos un área de propagación del cáncer que mide más de 2 mm.

Categorías M del cáncer de seno

La letra M seguida de un número del 0 al 1 indica si el cáncer se ha propagado o no a los órganos distantes (por ejemplo, los pulmones o los huesos).

- MX: no se puede evaluar la propagación a distancia (metástasis).
- M0: no se encuentra propagación a distancia en las radiografías (o en otros estudios por imágenes) o por examen médico.

- cM0(i +): se encuentran pequeños números de células cancerosas en la sangre o la médula ósea (encontrados sólo por pruebas especiales) o se encuentran áreas diminutas de propagación del cáncer (que no miden más de 0.2 mm) en ganglios linfáticos alejados de la axila, la clavícula o las áreas mamarias internas.

M1: el cáncer se ha propagado a órganos distantes (con más frecuencia a los huesos, los pulmones, el cerebro o al hígado).

III.1.8 Tratamiento

El tratamiento de cáncer de mama se realiza según el estadio en que se encuentre y sus factores pronósticos.

III.1.8.1. Enfermedad precoz

Al menos un tercio de los pacientes con cáncer de páncreas presentan enfermedad localmente avanzada, habitualmente debido a una extensa afectación vascular que impide la resección quirúrgica. El tratamiento estándar en el cáncer de mama tras una cirugía conservadora y estudio axilar (biopsia selectiva del ganglio centinela, linfadenectomía axilar) es la irradiación de la mama restante, asociada o no a la administración de quimioterapia y/u hormonoterapia y/o nuevas dianas terapéuticas en función de los factores pronósticos de la paciente. La radioterapia adyuvante ha demostrado reducir las tasas de recidiva local, con un beneficio del 19 %, aumentar la supervivencia global y causa específica a los 15 años, con un beneficio del 5,4 %; por ello, se recomienda en todas las pacientes. Se considera contraindicación

absoluta el embarazo y contraindicaciones relativas la irradiación previa y las enfermedades autoinmunitarias o del colágeno. En pacientes con tumores infiltrantes extirpados con márgenes libres, se ofrecerá siempre radioterapia adyuvante. Se discutirá con cada paciente la modalidad de tratamiento (irradiación de toda la mama, irradiación parcial, sobreimpresión del lecho tumoral)

En pacientes con tumores iniciales se valorará con cada paciente los riesgos y beneficios de administrar radioterapia, así como la técnica de tratamiento más adecuada

- Dosis y fraccionamiento

Los esquemas de 50 Gy en 25 fracciones o de 40,05 Gy en 15 fracciones se consideran estándar para la radioterapia del cáncer de mama tras cirugía conservadora o mastectomía. De no administrarse quimioterapia adyuvante, la radioterapia se podrá iniciar a partir de los 15 días de la cirugía, y se recomienda antes de 2 meses. En caso de administración de tratamiento sistémico, dependerá del tipo de esquema. Si son esquemas con antraciclinas o taxanos, se iniciará entre las 2-6 semanas del último ciclo; cuando se administran esquemas con trastuzumab, se podrá realizar de forma concomitante (minimizando el volumen cardíaco a incluir en el tratamiento radioterápico); en caso de bevacizumab y lapatinib, todavía no se han publicado estudios que valoren su eficacia y tolerabilidad en concomitancia. Los estudios retrospectivos publicados no refieren aumento de la toxicidad. Cuando se administra hormonoterapia (tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa) se podrá hacer simultáneamente.

- Técnica y planificación de radioterapia

Definición de los volúmenes: mama, áreas ganglionares (axila, infra-supraclavicular, mamaria interna)

En la tomografía computarizada (TC) de planificación se delimitarán los volúmenes que se van a irradiar, siendo de gran utilidad las referencias y límites anatómicos externos, con marcas radiopacas (línea media esternal, límites superior, externo e inferior de la glándula mamaria).

El volumen tumoral macroscópico (Gross tumor volume, GTV) debe incluir, según sean los límites anatómicos y los resultados anatomopatológicos, las áreas tumorales en el caso de que existan, delimitadas clínicamente y por a TC de planificación (puede utilizarse contraste para la mejor definición de los volúmenes) con márgenes de 10 a 20 mm.

El volumen blanco clínico (clinical tumor volumen, CTV) debe incluir el GTV con márgenes de 5-10 mm.

El CTV de la mama debe incluir toda la mama (tejido glandular aparente en la TC). Es recomendable que el límite profundo incluya unos 5 mm del músculo pectoral mayor, y a nivel cutáneo se recomienda excluir 5 mm superficiales de la piel.

En el CTV del lecho quirúrgico o sobreimpresión, debemos considerar las referencias clínicas y de imagen disponibles previas a la cirugía (mamografía, ecografía, resonancia magnética), las señaladas por el cirujano (clips quirúrgicos metálicos) o las obtenidas mediante la TC de planificación o ecografía. El CTV del área de sobreimpresión debe incluir

el tumor residual si hay persistencia, el seroma postquirúrgico y los clips quirúrgicos, en caso de existir, con márgenes de 5-10 mm.

El CTV de áreas ganglionares debe incluir, según sean los límites anatómicos, toda el área correspondiente.

El volumen blanco de planificación (planning target volumen, PTV) debe incluir el CTV más las incertidumbres definidas internacionalmente y las propias del centro de radioterapia, con márgenes de 5 a 10 mm.

Órganos de riesgo

Según las circunstancias, se consideran órganos de riesgo los siguientes: mama contralateral, pulmón, corazón, plexo braquial, tiroides, médula, cabeza humeral y costillas.

En función del volumen que recibe una determinada dosis en Gy y el porcentaje del volumen total de tejido irradiado, se establecen unos límites de dosis (38 Gy). Las dosis de tolerancia recomendadas en algunos órganos de riesgo son: corazón $V_{45} < 30\%$, $V_{50} < 20\%$; pulmones: ambos pulmones $V_{20} < 35\%$, pulmón ipsilateral $V_{20} < 25\%$; mama contralateral: máximo 5 Gy.

IV.1.8.2. Enfermedad localmente avanzada

Luego de la mastectomía, el objetivo de la radioterapia es disminuir la incidencia de recidivas locales y, con ello, conseguir un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global. Tras una recurrencia de la enfermedad, aproximadamente el 40 % de las pacientes desarrollará una enfermedad progresiva, y del 30 % al 60 % de las

pacientes morirán por enfermedad metastásica dentro de los 5 años siguientes a la recurrencia. La radioterapia postoperatoria es capaz, en determinados casos, de reducir significativamente este riesgo, mientras que no existen evidencias de que la quimioterapia adyuvante disminuya la recidiva locorregional, especialmente en aquellas pacientes consideradas como de alto riesgo.

La radioterapia postmastectomía ha demostrado una disminución importante de la recidiva en la pared costal en múltiples estudios clínicos e incluso un aumento de la supervivencia en varios metaanálisis. Así, en pacientes de riesgo, la incidencia de recidivas en la fosa supraclavicular desciende del 29 % al 5 %, y en la pared costal, a menos del 10 %. La administración de radioterapia debe establecerse en función de que el riesgo de recidiva local sea mayor del 20 %, de acuerdo con las recomendaciones de sociedades internacionales (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) y de las guías clínicas existentes (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), que recomiendan la irradiación postmastectomía para pacientes con afectación de cuatro o más ganglios linfáticos, en tumores mayores de 5 cm, cualquiera que sea el estado ganglionar, así como en pacientes con tumores en estadio III operables.

Actualmente, existe un amplio debate en la comunidad de oncólogos radioterápicos acerca de la indicación de radioterapia postmastectomía en pacientes pN1 (1-3 ganglios afectados por tumor). Algunos grupos recomiendan la irradiación rutinaria postmastectomía en este subgrupo de pacientes (1-3 ganglios afectos), si bien, y al no existir una evidencia de nivel I, parece más sensato individualizar el tratamiento en función de los factores de riesgo.

Los factores de riesgo para la recidiva local tras una mastectomía son:

- Presencia de ganglios axilares afectados: es el factor de riesgo más importante, no solo de recidiva locorregional, sino sistémica. Se estima que en pN0 el porcentaje de recidivas locales se sitúa en torno al 6,5 %. Con 1-3 ganglios positivos (pN1) el promedio se eleva al 12-15 %; entre 4-7 (pN2) el riesgo sube al 30 %, y con más de 7 ganglios involucrados (pN3) alcanza más del 40 % de recidivas locales.
- Tamaño tumoral: el tamaño del tumor primario también predice la recidiva locorregional, siendo esta del 7, 16 y 30 % para tumores T1, T2 y T3, respectivamente.
- Tumores localmente avanzados al diagnóstico: las pacientes que se presentan con ulceraciones y edema cutáneo, linfadenopatía axilar superior a 2,5 cm, ganglios fijos a la pared, o tumor primario con afectación de la pared torácica, se asocian a un riesgo de recidiva local del 30-40 %. Del mismo modo, si tras la cirugía existe infiltración de la fascia del músculo pectoral, invasión de linfáticos dérmicos o márgenes positivos, el riesgo de recidiva local aumenta considerablemente.

El empleo de quimioterapia preoperatoria es cada vez más frecuente en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales. La justificación para su uso se fundamenta en:

- Facilita la cirugía en tumores localmente avanzados (estadio III).

- Aumenta la tasa de cirugía conservadora, disminuyendo la necesidad de mastectomía en estadios I y II.
- Permite la evaluación in vivo de la respuesta del tumor a la quimioterapia.
- Elimina posibles focos de micrometástasis a distancia.

Los datos existentes en la actualidad con la utilización creciente de la quimioterapia preoperatoria concluyen que aproximadamente el 30-50 % de las pacientes con tumores localmente avanzados, tratadas con esta intención, evitan la mastectomía, aunque algo menos del 5 % de las pacientes progresan durante el tratamiento. Un aspecto relevante de la irradiación tras quimioterapia neoadyuvante es la adecuada estadificación N. Actualmente, existen dos alternativas a este respecto: por un lado, proceder a una estadificación meramente clínica mediante una cuidadosa exploración física y/o ecográfica, pudiendo ampliar la rentabilidad de la misma realizando punción-aspiración con aguja fina de los ganglios sospechosos. Otra alternativa es la realización de una biopsia selectiva de ganglios centinelas previamente a la quimioterapia, como aconsejan las Guías Clínicas de la American Society of Clinical Oncology (ASCO). Numerosos estudios han demostrado que la realización de una biopsia selectiva de ganglios centinelas tras quimioterapia se asocia con una menor posibilidad de identificación de ganglios centinelas y con una mayor tasa de falsos negativos.

Aunque aún no existen estudios aleatorizados que analicen el papel de la radioterapia tras la quimioterapia preoperatoria, las recomendaciones de las Guías Clínicas internacionales son realizar la radioterapia de acuerdo con la estadificación prequimioterapia del tumor.

III.1.8.3 Radioterapia en cáncer de mama no operable: surgimiento del a radioterapia neoadyuvante.

El uso de radioterapia como tratamiento exclusivo del cáncer de mama se planteó durante las décadas de los años 60, 70 e inicios de los 80 del siglo pasado como alternativa a una cirugía considerada mutilante. Las tasas de control local que se obtenían en estadios iniciales eran superiores al 80 %. Del mismo modo, las pacientes con tumores localmente avanzados, considerados clínicamente inoperables, fueron tratadas con radioterapia, determinándose las dosis que permitían el mejor control locorregional. Con el advenimiento de la quimioterapia y la mejora en las técnicas quirúrgicas, la radioterapia entró a formar parte del tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama, abandonándose paulatinamente su empleo como terapéutica local única.

En los últimos años se asiste a un moderado repunte en el interés de la radioterapia como tratamiento local exclusivo en determinadas circunstancias:

- Pacientes ancianas frágiles, que presentan comorbilidades significativas. – Contraindicación para la cirugía o rechazo de la paciente a la misma.
- Tumores inoperables refractarios a tratamiento sistémico.
- Tumores en estadio IV al diagnóstico.
- Recidivas locales sintomáticas tras mastectomía no candidatas a cirugía de rescate.

IV.1.9. Radioterapia neoadyuvante de intención inicial

Alrededor de ocho de cada diez pacientes con cáncer de mama reciben tratamiento con radiación ionizante en algún momento. Los avances y mejoras en los tratamientos locorregionales del cáncer de mama, la cirugía y la radioterapia han contribuido decisivamente a disminuir las recurrencias locorregionales y a distancia, al tiempo que aumentan la supervivencia global. Los resultados del metanálisis del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), realizado en 17 estudios que incluyeron a 10801 mujeres, mostraron que la radioterapia disminuyó significativamente el riesgo de recurrencia, locorregional o a distancia, a los 10 años, y la mortalidad a los 15 años. En 2014, el mismo grupo publicó una actualización de resultados con un mayor seguimiento de más de 8135 mujeres; los resultados mostraron un significativo. reducción en la probabilidad de recurrencia locorregional y/o a distancia en aquellas mujeres con afectación de los ganglios linfáticos del tumor que fueron irradiadas. Estos beneficios se observaron en todos los grupos de pacientes, tanto en pacientes con uno a tres ganglios linfáticos afectados como en aquellos con metástasis en más de cuatro ganglios linfáticos. Los beneficios observados a los 10 años dieron como resultado un aumento significativo de la supervivencia del cáncer de mama a los 20 años y fueron independientes de la administración o no de tratamiento sistémico. Según los autores, “se evitó una muerte por cáncer de mama a los 20 años por cada 1,5 recidivas evitadas durante los primeros 10 años tras la radioterapia”.

Cabe señalar que estos análisis se relacionan con una época en que los tratamientos sistémicos no eran tan avanzados y generalizados, lo que podría afectar en cierta medida su traducción directa a la actualidad. Sin embargo, la incorporación de la radioterapia en el

tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama ofrece un beneficio significativo incluso en aquellas pacientes que consiguen una respuesta completa patológica.

Aunque no se suele considerar su uso antes de la cirugía, el uso de la radioterapia preoperatoria en el cáncer de mama localizado no es nuevo y ha demostrado que esta alternativa terapéutica es factible, bien tolerada y asociada a una tasa de respuesta patológica completa del 10-26%.

Otros grupos han publicado resultados que contribuyen tanto a reforzar la seguridad y utilidad de la radioterapia preoperatoria como a facilitar la identificación y selección de las pacientes con cáncer de mama que más se podrían beneficiar. Deng et al. publicaron un análisis de 41618 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado incluido en la Base de datos nacional de cáncer (NCDB) entre 2010 y 2014. Aunque un pequeño porcentaje de pacientes recibió radiación preoperatoria, los autores realizaron un análisis de coincidencia de puntuación de propensión entre pacientes que recibieron radioterapia preoperatoria o posoperatoria y observaron resultados similares sin diferencias relacionadas con el momento de la radioterapia.

Debido a los datos limitados, no se realizó un análisis de subgrupos adicional de la duración de la radioterapia y la dosis de los pacientes. Del mismo modo, Zhang et al. estudió a 411279 mujeres diagnosticadas con carcinoma de mama infiltrante en estadio I-III tratadas entre 1975 y 2016 e incluidas en la base de datos Surveillance Epidemiology and End Results (SEER).

Con las limitaciones inherentes a este tipo de análisis, la conclusión de los autores es que la radioterapia preoperatoria no ofrece ventajas de supervivencia sobre la radioterapia posoperatoria, pero podría tener otras ventajas que merecen una mayor exploración. A pesar de las diferencias entre ellos, el número desequilibrado de pacientes y el período de seguimiento desigual, los resultados finales de ambos estudios sugieren que la radioterapia preoperatoria es factible, con un perfil de toxicidad bajo y sin desventajas en comparación con la radioterapia adyuvante.

Poleszczuk et al. publicaron sus resultados basados en un análisis de la gran base de datos SEER, mostrando que la radioterapia preoperatoria en el cáncer de mama es segura y no disminuye la supervivencia general en pacientes con tumores localizados. Los autores señalaron, además, que la radioterapia administrada a un gran volumen tumoral activa una robusta inmunidad antitumoral, hecho que estaría ausente cuando la radioterapia se administra después de la cirugía, y que esta inmunidad radioinducida podría contribuir a eliminar no solo el tumor primario sino también focos microscópicos presentes en la mama ipsilateral y contralateral, además de disminuir el riesgo de micrometástasis a distancia, lo que lleva a un efecto abscopal de la radioterapia preoperatoria.

Los autores también especificaron que, en tumores más agresivos, la inmunidad inducida por la irradiación preoperatoria requeriría potenciación con agentes sistémicos, como la administración simultánea de taxanos, para maximizar la eficacia. Finalmente, Liu et al, también con base en datos de SEER, propusieron un nomograma para predecir la supervivencia específica del cáncer en pacientes con cáncer de mama que se someten a radioterapia preoperatoria.

Aunque no existen estudios específicos que analicen el fraccionamiento en radioterapia preoperatoria en cáncer de mama, los resultados clínicos que avalan el uso de esquemas moderados de hipofraccionamiento posquirúrgico también permiten su aplicación en el preoperatorio. Ciérvide et al. grupo publicó recientemente los resultados de un estudio de fase II de radioquimioterapia concurrente preoperatoria en pacientes con cáncer de mama HER2+ utilizando un programa hipofraccionado de 40,5 Gy en 15 fracciones sobre cadenas de mama y ganglios linfáticos con un refuerzo integrado simultáneo de hasta 56 Gy en 15 fracciones sobre áreas afectadas macroscópicamente en regiones de mama y ganglios linfáticos.

Estos estudios reportan un perfil de toxicidad aceptable con solo la presencia de toxicidad cutánea radioinducida leve (76% G1) o moderada (12% G2) y una tasa de complicaciones postoperatorias similares a las descritas en otros estudios con fraccionamiento más convencional. Vicente et al. han publicado los resultados del ensayo aleatorizado POP-ART comparando radioterapia preoperatoria seguida de quimioterapia y cirugía con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y radioterapia postoperatoria utilizando en ambos casos un esquema de ultrahipofraccionamiento de 28,5 Gy administrada en cinco fracciones en días alternos en 20 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en estadio I-II.

Los objetivos principales del estudio comprendían un análisis de la viabilidad y seguridad del tratamiento preoperatorio y las diferencias con respecto al tiempo total de tratamiento (OTT) entre las dos modalidades. En los 19 pacientes analizados, los autores no encontraron diferencias

con respecto a la administración de quimioterapia, radioterapia o cirugía en los resultados y complicaciones. Sin embargo, la administración preoperatoria de radioterapia se asoció con un OTT más corto.

III.1.8.5 Radioterapia parcial acelerada neoadyuvante (APBI)

La terapia conservadora de la mama que consiste en cirugía conservadora de la mama (BSC) seguida de irradiación de toda la mama (WBI) es el tratamiento estándar para la enfermedad en etapa temprana. Dado que el riesgo de recurrencia local es bajo y la mayoría de las recurrencias locales se localizan cerca del lecho quirúrgico, la irradiación mamaria parcial acelerada (APBI, por sus siglas en inglés) se ha considerado como una alternativa a la WBI. En cuanto al volumen objetivo, la definición es más precisa antes de la cirugía y se puede lograr una reducción sustancial de los volúmenes de tratamiento con APBI preoperatorio, en comparación con un abordaje posoperatorio. La APBI preoperatoria se ha investigado en mujeres con cáncer de mama en etapa temprana y de bajo riesgo debido a su potencial para minimizar la duración y la toxicidad del tratamiento con RT. Se han publicado algunos estudios de APBI preoperatorio. Bondiau et al. estuvieron entre los primeros autores en demostrar que la SBRT se puede combinar de manera segura con NACT y obtuvieron resultados prometedores en términos de tasa de PCR (36 %) y porcentajes de conservación de la mama (92 %). Horton et al. investigó la radioterapia de dosis única (15, 18 o 21 Gy) en un estudio pequeño con 32 pacientes.

Después de una mediana de seguimiento de 23 meses, no se detectaron recurrencias y solo se informaron toxicidades de grado 1 a 2 y resultados cosméticos buenos a excelentes en todos los pacientes. Van der Leij et al. registraron buenos resultados en términos de fibrosis

limitada y excelentes resultados cosméticos con excelentes resultados a los 3 años de seguimiento. Nichols et al. también informaron toxicidad limitada y resultados estéticos buenos a excelentes después de una mediana de seguimiento de 3,6 años en 27 pacientes tratadas con APBI preoperatorio (38,5 Gy en fracciones de 3,85 Gy administradas dos veces al día), seguido de cirugía conservadora de mama después de 21 días.

Guidolín et al. no identificó ninguna toxicidad significativa y demostró excelentes resultados estéticos y de calidad de vida con una sola dosis de APBI. Weinfurtnner et al. mostró cómo la resonancia magnética podría ser una herramienta precisa para evaluar y predecir la respuesta del cáncer de mama después del tratamiento SABR preoperatorio. Bosma et al. concluyeron, en base a sus resultados, que la APBI preoperatoria es un método factible con una baja tasa de complicaciones postoperatorias, fibrosis limitada y un resultado estético bueno a excelente. Llama la atención la baja tasa de respuesta patológica completa en los estudios publicados. Aunque los resultados de supervivencia son buenos, en todos los estudios hubo un tumor residual en la pieza quirúrgica. Una de las posibles causas es el breve intervalo de tiempo entre la radioterapia y la cirugía, lo que sugiere que es posible que aún no se haya expresado el efecto antitumoral retardado de la radioterapia.

En resumen, la viabilidad y la eficacia de un abordaje radioablativo preoperatorio en pacientes con cáncer de mama temprano se han explorado en algunos estudios clínicos, utilizando diferentes técnicas, dosis/fracción, número de fracciones, dosis total y volúmenes irradiados.

Los informes preliminares actualizados parecen mostrar una toxicidad baja y una tasa aceptable de respuesta patológica.

IV. Variables

1. Radioterapia neoadyuvante
2. Cáncer de mama
3. Estadio o estadificación
4. Edad
5. Diagnóstico
6. Tratamiento

V. Material y Método

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la radioterapia neoadyuvante en cáncer de mama en la unidad de radioterapia y radiocirugía de la clínica Abreu durante el periodo 2022. La búsqueda de esta revisión bibliográfica no se limitó a artículos de texto completo escritos en inglés y publicados en revistas en el año 2020.

V.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con el objetivo de analizar revisión bibliográfica sobre la radioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama.

VI Ámbito de estudio

Se realizaron búsquedas bibliográficas, en libros, revista médicas especializadas y libros electrónicos virtuales actualizados sobre la radioterapia en cáncer de mama de forma inicial o neoadyuvante. Se realizaron búsquedas exhaustivas en las bases de datos PUBMED, Scielo, Medline de referencias y resúmenes sobre el tema. La búsqueda de esta revisión bibliográfica no se limitó a artículos de texto completo escritos en inglés y publicados en revistas en el 2020.

VII. Criterios de selección

Para la inclusión de los artículos en esta revisión bibliográfica debieron cumplir con criterios de elegibilidad como:

- Criterios de Inclusión: Artículos recientes que su contenido trate sobre radioterapia adyuvante en cáncer de mama.
- Criterios de exclusión: Artículos científicos que no se relacionen con el tema abordado o que no. fueran recientes.

VII REFERENCIAS

1) Sousa C, Cruz M, Neto A, et al. Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer. *ESMO Open* 2020;5: e000640. doi:10.1136/esmoopen-2019-000640.

2) F.G. Riet F. Fayard b, R. Arriagada a,h, M.A. Santos c, C. Bourcier d, M. Ferchiou e, S. Heymann, S. Delaloge f, C. Mazouni g, A. Dunant b, S. Rivera, Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up, *European Journal of Cancer* 76 (2017) 45-51.

3) Adrián Puello Guerrero, Gilberto Fernández, Braiam Peguero, *Indicadores Estadísticos y Epidemiológicos 2017-2018*, Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares Santo Domingo, República Dominicana, 2018.

4) Matuschek C., Nestle-Kraemling C., Kühn, Fehm T, Bölke E., Corradini S., Fastner G., Maas K., Seidel C., Budach W., Neoadjuvant Radio(chemo)therapy for Breast Cancer: An Old Concept Revisited, *Breast Care* 2020;15:112–117.

5) Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018;29:1634–57.

6) M. Coketek et al., Sequence Reversal: Neoadjuvant Radiation Therapy for Locally Advanced Breast Cancer, *International Journal of Radiation Oncology*, 1103, 2017.

7) Poleszczuk, J., Luddy, K., Chen, L. et al. Neoadjuvant radiotherapy of early-stage breast cancer and long-term disease-free survival. *Breast Cancer Res* 19, 75 (2017).

8) Fu W., Sun H., Zhao Y., Chen M., Yang L., Gao S., Li L., Jin W. Trends and outcomes of neoadjuvant radiotherapy compared with postoperative radiotherapy for malignant breast cancer. *Oncotarget*. 2018; 9: 24525-24536.

9) Asselain B, Barlow W, Bartlett J, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Bliss J, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39.

- 10) Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al.; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct;351(17):1731–40.
- 11) Thiruchelvam P, Hadjiminias D, Cleator S, Wood S, Leff D, Jallali N, et al. Neoadjuvant radiotherapy in mastectomy and immediate autologous free flap reconstruction: findings from the primary radiotherapy and DIEP flap (PRADA) pilot study. *Cancer Res*. 2017;77:P3.
- 12) Lipa JE, Qiu W, Huang N, Alman BA, Pang CY. Pathogenesis of radiation-induced capsular contracture in tissue expander and implant breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Feb;125(2):437–45.
- 13) Ho AL, Tyldesley S, Macadam SA, Lennox PA. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction in locally advanced breast cancer patients: a UBC perspective. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):892–900.
- 14) Calitchi E, Kirova YM, Otmezguine Y, Feuilhade F, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. Long-term results of neoadjuvant radiation therapy for breast cancer. *Int J Cancer*. 2001;96(4):253–9.
- 15) Burnette B, Weichselbaum RR. Radiation as an immune modulator. *Semin Radiat Oncol*. 2013;23(4):273–80.
- 16) Ricci JA, Epstein S, Momoh AO, Lin SJ, Singhal D, Lee BT. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J Surg Res*. 2017 Oct;218:108–16.
- 17) Kuehlmann B, Burkhardt R, Kosaric N, Prantl L. Capsular fibrosis in aesthetic and reconstructive-cancer patients: A retrospective analysis of 319 cases. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(2):191–200.
- 18) Multhoff G, Radons J. Radiation, inflammation, and immune responses in cancer. *Front Oncol*. 2012;2:58.

19) Formenti SC, Demaria S. Radiation therapy to convert the tumor into an in situ vaccine. *Int J Radiat Oncol.* 2012;84(4):879–80.

20) Poleszczuk JT, Luddy KA, Prokopiou S, Robertson-Tessi M, Moros EG, Fishman M, et al. Abscopal benefits of localized radiotherapy depend on activated T-cell trafficking and distribution between metastatic lesions. *Cancer Res.* 2016;76(5):1009–18.

21) Vatner RE, Cooper BT, Vanpouille-Box C, Demaria S, Formenti SC. Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy. *Front Oncol.* 2014;4:325.

22) Sato K, Uematsu M, Saito T, Tsuda H, Takeuchi H, Shigekawa T, et al. Efficacy of accelerated partial breast irradiation as a neoadjuvant treatment for patients with breast cancer: a pilot study. *Surgery.* 2006;139(5):617–23.

23) Brody JD, Ai WZ, Czerwinski DK, Torchia JA, Levy M, Advani RH, et al. In situ vaccination with a TLR9 agonist induces systemic lymphoma regression: a phase I/II study. *J Clin Oncol.* 2010;28(28):4324–32.

24) Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med.* 2012;366(10):925–31.

25) Stamell EF, Wolchok JD, Gnjatic S, Lee NY, Brownell I. The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response. *Int J Radiat Oncol.* 2013;85(2):293–5.

26) DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008; 68:8643–53.

27) Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res.* 2006; 66:9339–44.

28) Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, et al, and 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.

29) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, MacKinnon E, McGale P, McHugh T, et al, and Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 366:2087–106.

30) De Velasco G PJ. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? [Internet]. Seom.org. [citado el 23 de abril de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>.

31) Pronóstico del Cáncer de Mama: Mortalidad y Esperanza de vida [Internet]. Aecc.es. [citado el 23 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>

32) Sanchez JD. Cáncer de mama [Internet]. Paho.org. [citado el 23 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5041:2011-breast-cancer&Itemid=3639&lang=es

33) Cirugía para el cáncer de seno [Internet]. Cancer.org. [citado el 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/cirugia-del-cancer-de-seno.html>

34) Sistema Hormonoterapia - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [citado el 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/163-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/hormonoterapia>

35) Kagkiouzis J, Platoni K, Kantzou I, Dilvoi M, Patatoukas G, Kypraiou E, et al. Review of the three-field techniques in breast cancer radiotherapy. *J BUON*. 2017; 22(3):599–605.

9. Marinko T. Pericardial disease after breast cancer radiotherapy. *Radiol Oncol.* 2018; 53(1):1–5.

36) García Novoa A, Acea Nebriil B, Díaz I, Builes Ramírez S, Varela C, Cereijo C, et al. Axillary radiotherapy in conservative surgery for early-stage breast cancer (stage I and II). *Cir Esp.* 2016; 94(6):331–8.

37) Wei N-N, Li F, Cai P, Yin H-M, Zhu C-M, Zhang Q, et al. Progress of clinical study on hypofractionated radiotherapy after breast-conserving surgery. *Ann Palliat Med.* 2020; 9(2):463–71.

38) Sousa C, Cruz M, Neto A, Pereira K, Peixoto M, Bastos J, et al. Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer. *ESMO Open.* 2020; 4(Suppl 2):e000640.

39) Bautista-Hernández Y, Rubio-Nava O, Pérez-Villanueva H, González-Avenidaño J de J, Portillo-Reyes J, Lujan-Castilla PJ. Resultados en el tratamiento de Cáncer de Mama localmente avanzado en la Unidad de Oncología del Hospital General de México OD. *Gac mex oncol.* 2012; 11(1):5–17.

40) Guerrero, E., Ballesteros, H., & Torres, L. F. (2018). Respuesta clínica en pacientes con tumores de mama tratadas con radioterapia conformacional postmastectomía en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. *Revista colombiana de cancerología*, 22(4), 132–137.

41) Bayo Lozano, E., Domínguez Rodríguez, M., Fernández Cordero, M. J., Mar Delgado Gil, M., Ortega Rodríguez, M. J., García-Salazar, M. M., & Muñoz Carmona, D. (2012). Resultados del tratamiento conservador del cáncer de mama con radioterapia hipofraccionada en mujeres de riesgo bajo. *Revista de senología y patología mamaria*, 25(3), 101–106.

42) Vicini FA, Cecchini RS, White JR, Arthur DW, Julian TB, Rabinovitch RA, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet.* 2019; 394(10215):2155–64.

43) Oliveira LAA de, Pádua Filho AF de, Medeiros E Melo MA, Galvão ER de CGN, Vieira MC, Ibiapina JO, et al. Radiation-induced angiosarcoma: case report. *Einstein (Sao Paulo).* 2020; 18:eRC5439.

44) Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(11):987–98.

45) Suesada MM, Carvalho H de A, Albuquerque ALP de, Salge JM, Stuart SR, Takagaki TY. Impact of thoracic radiotherapy on respiratory function and exercise capacity in patients with breast cancer. *J Bras Pneumol.* 2018; 44(6):469–76.

46) Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, Bölke E, Njanang FJD, Tamaskovics B, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiat Oncol.* 2020; 15(1):71.

VIII. ANEXOS

VIII.1 Cronograma

	Diciembre 2022-enero2023.	
Selección del tema	2022-2023	Noviembre
Búsqueda de referencias		Diciembre
Elaboración del anteproyecto		Diciembre
Sometimiento y aprobación		Enero
Tabulación y análisis de la información		Enero
Redacción del informe		Enero
Revisión del informe		Enero

Encuadernación		Enero
Presentación		Enero

VIII.2 Comparaciones de estudios de radioterapia neoadyuvante en cáncer de mama.

Tabla #1: Efectividad de la radioterapia oncológica como tratamiento inicial en pacientes con cáncer de mama (n =3)

Estudio	Año	n	Tratamientos de c	Porcentaje de sobrevida
Bautista-Hernández, Y. et al	2012	508	RT-QX-QT	62.8%
			RT-QT	84,3%
			QT-QX-RT	74,4%
Guerrero. E. et al	2018	82	Radioterapia adyuvante	87,8%
García Novoa, A. et al	2016	541	Radioterapia axilar	89,7%

RT (radioterapia) QX (cirugía) QT (quimioterapia)

Tabla #2: Comparación de la efectividad de la radioterapia neoadyuvante con la radioterapia adyuvante según los estadios del cáncer de mama (n=3)

Estudio	Año	No. de pacientes	Estadios	RT neoadyuvante (efectividad)	RT adyuvante (efectividad)
Garcia Novoa, A. et al	2016	541	I y II (T2N1M0)	RT Axilar (22,8%)	RT Axilar (77,2%)
Vicini Frank, A. et al	2019	2020-2089	0, I y II (T2N1M0)	WBI (51%)	APBI (49%)
Bayo Lozano, E. et al	2012	122	(I y II) T2N1M0	RT externa (50%)	RT hipofraccionada (50%)

RT- Radioterapia WBI- Whole breast irradiation APBI- Accelerated partial breast irradiation

Tabla #3: Frecuencia de efectos adversos asociados con la radioterapia oncológica en pacientes con cáncer de mama. (n = 5)

Estudio	Año	n	Efecto adverso	Frecuencia
Marinko T.	2018	1	Pericarditis	20%
	2020		Angiosarcoma radiológico de la mama(RASB)	15,9 %
Oliveira et al		1		
Darby, S et al	2013	963 1205 controles	Isquemia miocárdica	7,4%*
Guerrero, E et al	2018	82	Neumonitis	3,6%
			Linfedema	7,3%
			Fibrosis Pulmonar	8,5%
			Fibrosis	3,6%
			Telangiectasias	1,2%
			Cardiomegalia	3,6%
			Isquemia miocárdica	1,2%
			Pericarditis	1,2%
Suesada, M.M. et al	2018	37	Toxicidad cutánea	89%
			Neumonitis	78%

*7.4% por Gy (Gray)

IX Conclusiones

La evidencia disponible sobre la RT preoperatoria en cáncer de mama es aún pobre, aunque varias revisiones indican que puede mejorar la supervivencia y reducir la toxicidad a largo plazo en pacientes con un mayor riesgo de recurrencia, pero falta evidencia que utilice tecnología de radiación moderna, por consiguiente las guías e indicaciones de su uso no están bien definidas ni estandarizadas.

El propósito de esta revisión es brindar un fácil acceso de calidad sobre este tema en particular, proporcionando un punto de partida para que se lleven a cabo investigaciones en esta vieja rutina que se está retomando en tiempos modernos; en la era de la inmunoterapia y el descubrimiento del papel de la radioterapia en este sentido hay dos vertientes muy diferentes en cuanto al aporte que tiene de forma preoperatoria: ¿genera inmunidad o puede renovar la estimulación de células madres cancerosas, dando un peor resultado a largo plazo? Al usar radioterapia preoperatoria, ¿cuál subgrupo de pacientes se beneficia más?

En las investigaciones mencionadas se aplicaron diferentes esquemas de dosis, diferentes técnicas de radiación; la mayoría de estos estudios son retrospectivos observando grandes cantidades de pacientes, en intervalos de tiempo distantes. ¿Cuál sería la mejor dosis y el mejor fraccionamiento? Por último, pero no menos importante, ¿cuál es el papel de las técnicas modernas de radiación como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), arco volumétrico (RapidArc)?

Aunque a través de los años la radioterapia ha comprobado ser una piedra angular en el tratamiento del cáncer de mama para control local y sobrevida libre de enfermedad, nos quedan muchas preguntas por hacer en cuanto a su secuencia dentro del tratamiento, pudiendo ser la radioterapia preoperatoria un esquema aceptable tanto para estadios iniciales o localmente avanzados de esta enfermedad.

Sustentante:

Dra. Nathalie González Cazaño

Asesores:

Dra. Felisa Reynoso
(Clínico)

Dra. Isabel Reyes
(Clínico)

Dra. Claridania Rodríguez Berroa
(Metodológico)

Jurado:

Dr. Moisés Diéguez

Dra. María Vásquez

Autoridades:

Dr. Víctor Moreno
Coord. Residencia Oncología
Radioterápica

Dr. Víctor Moreno
Jefe de Enseñanza

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias De la Salud UNPHU

Fecha de Presentación: _____ Calificación: _____