

MANUAL DE PATOGENIA  
**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**  
DEL  
**CÁNCER**  
**DE MAMA**

**Dr. José Luis Grillet**

José Luis Grillet

**Título: Manual de patogenia, diagnóstico y tratamiento  
del cáncer de mama.**

**Autor: Dr. José Luis Grillet**

Primera Edición: Valencia, diciembre 2022.

ISBN: 978-980-18-2408-4

Depósito Legal: CA2021000188

© Reservados todos los derechos.

Este libro está protegido bajo la licencia Creative Commons Reconocimiento Internacional - No Comercial - Compartir Igual (CC BY-NC-SA), para copiar, distribuir y comunicar públicamente por terceras personas si se reconoce la autoría de la obra en los términos especificados por el propio autor o licenciante. Está permitido que se altere, transforme o genere una obra derivada a partir de esta obra, siempre deberá difundir sus contribuciones bajo la misma licencia que la creación original. No Puede utilizarse esta obra para fines comerciales. Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.

Diseño de Portada: Trotsky Vargas

Autoedición y corrección de textos: Luis García

Impresión: Signos Ediciones y Comunicaciones, C.A.

Valencia, diciembre 2022

Impreso en Valencia

Printed in Valencia - Venezuela

## *DEDICATORIA*

*A la memoria de mi madre, Lourdes Grillet, por ser mi ejemplo a seguir y por haberme recalado siempre que el estudio y el conocimiento es lo importante para poder progresar.*

*A mis hijos, que han sido siempre una inspiración para mejorar como persona y profesionalmente.*

José Luis Grillet

## *AGRADECIMIENTOS*

*A Dios, por darme salud y tiempo para escribir este libro.*

*A mi hijo Luis José, por la dedicación y colaboración que permitió concretarlo.*

*A Vanessa Green, por todo su apoyo y colaboración para la realización de esta obra.*

*A los Drs. Abraham Barrios y Ricardo López, por su apoyo y valiosa colaboración.*

*A mis pacientes, que representan la principal fuente de inspiración para consumir el objetivo.*

*A todas las personas que han colaborado para la culminación de este esfuerzo.*

José Luis Grillet

## NOTA

La Medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios en la terapéutica. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra, garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa. Tampoco son responsables de errores u omisiones ni de los resultados que con dicha información se obtengan.

Dados los permanentes cambios en las estrategias terapéuticas y disponibilidad de fármacos, es conveniente consultar otras fuentes de información al respecto. Esto es de particular importancia en el caso de los nuevos fármacos o de aquellos de uso poco frecuente.

José Luis Grillet



# INDICE

Dedicatoria	
Agradecimientos	
Nota	
Índice	
Introducción .....	19
<b>CAPÍTULO I. GENERALIDADES</b>	
Glándulas mamarias .....	23
Recuento anatómico .....	23
Irrigación .....	25
Drenaje venoso .....	25
Inervación .....	25
Drenaje linfático .....	25
Origen genético del cáncer .....	27
Principales alteraciones genéticas asociadas a cáncer de mama adquirido .....	28
Etiología del cáncer de mama .....	29
Cáncer de mama por agregación familiar .....	29
Hipótesis de Knudson .....	30
<b>CAPÍTULO II. PATOGENIA Y BIOLOGÍA MOLECULAR</b>	
Carcinogénesis mamaria .....	33
Principales genes relacionados con el desarrollo de cáncer de mama (Protooncogenes y Oncogenes) .....	36
Principales oncogenes implicados en el desarrollo de cáncer de mama .....	37
Oncogén HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2) .....	37
Oncogén c-MYC. ....	38
Oncogenes de Ciclinas D y E. ....	38

Factores de crecimiento .....	38
Principales factores de crecimiento secretados por las células tumorales .....	38
Genes supresores de tumores .....	39
Principales genes supresores relacionados al cáncer de mama	39
Genes BRCA1 y BRCA2 (Acronimos de Breast Cáncer o cáncer de mama 1 y 2) .....	39
BRCA1 .....	39
BRCA2 .....	40
PALB2 (Partner and Locator of BRCA2) .....	40
P53 .....	40
PTEN .....	40
Reparación del ADN .....	41
Principio de Letalidad Sintética .....	42
Vías de señalización .....	43
Vía PI3K-AKT (Fosfatidilinositol-3-Kinasa) .....	43
Regulación de la Vía PI3K-AKT .....	43
Vía MAP KINASA (Mitogen-Activated-Protein-Kinasa) .....	44
m-TOR (Mammalian Target of Rapamycin) .....	45
Ciclo celular .....	45
Fases del ciclo celular .....	45
Regulación del ciclo celular .....	47
Bloqueo del ciclo celular (Stop o Parada) .....	47
Bloqueo fisiológico .....	47
Bloqueo hipermitogénico .....	47
Apoptosis (muerte celular programada) .....	47
Angiogénesis .....	49
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) .....	49
Invasión y metástasis .....	50
Cascada metastásica. Etapas .....	51
Microambiente tumoral .....	52
Fibroblastos .....	52
Papel del colágeno en el desarrollo de cáncer de mama .....	52
Macrófagos .....	53
Tipos funcionales de macrófagos .....	53

Macrófagos M1 (Fenotipo M1) .....	53
Macrófagos M2 (Fenotipo M2) .....	54
Linfocitos T .....	54
Adipocitos (Células grasas) .....	55
Lipotransferencia mamaria y cáncer de mama .....	56
Inflamación crónica y cáncer .....	56
Inhibidores de la COX-2 .....	56
Atributos moleculares del cáncer de mama (Hallmarks o rasgos del cáncer) .....	57
Nuevas estrategias para el manejo del cáncer .....	60
Células madre del cáncer de mama ( <i>Breast cancer stem cells</i> o CSC).....	60
Epigenética en cáncer de mama .....	61
Secuenciación del genoma del cáncer de mama (Perfil genético del cáncer) .....	62
Otras pruebas genómicas .....	63
Oncodeep .....	63
FoundationOne CDx .....	63
Diferencias entre pruebas genéticas y pruebas genómicas en cáncer de mama .....	64
Pruebas o Test Genéticos .....	64
Pruebas o Test Genómicos .....	64
Proteómica en cáncer de mama .....	65
<b>CAPÍTULO III. RIESGO Y FACTORES DE RIESGO</b>	
Riesgo de desarrollar cáncer de mama .....	67
Clasificación de los factores de riesgo .....	67
No modificables .....	67
Modificables .....	68
Dieta Mediterránea .....	70
Antioxidantes exógenos y cáncer .....	71
Ejercicios físicos .....	72
Alcohol .....	73
Cigarrillos .....	74
Embarazo y lactancia .....	74
Terapias hormonales .....	74

Estimación del riesgo de desarrollar cáncer de mama .....	76
Cáncer Gene .....	77
Breca Risk .....	77
Mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama .....	78
Mujeres con riesgo promedio .....	78
Estrategias para la disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama. ....	79
Pruebas genéticas para cáncer de mama .....	82
Consejo o asesoramiento genético .....	83
Papel del mastólogo ante la paciente de alto riesgo .....	83
Cáncer de mama hereditario .....	84
Síndromes hereditarios de cáncer .....	84
Técnicas de Secuenciación de Nueva Generación (SNG). ....	85
Cáncer de mama adquirido o esporádico .....	85
Estrógenos y cáncer de mama .....	86
Estrógenos en la menopausia .....	87

#### **CAPÍTULO IV. DIAGNÓSTICO**

Signos y síntomas del cáncer de mama .....	89
Examen clínico en mastología .....	89
Autoexamen mamario .....	91
Estudios de imagen .....	92
Ecografía .....	92
Indicaciones .....	92
Ecografía para evaluación ganglionar axilar en cáncer de mama .....	93
Ecografía automatizada de mama ( <i>Automated Breast Ultrasound - ABUS</i> ) .....	94
Mamografía .....	94
Tomosíntesis (Mamografía 3D) .....	95
Resonancia Magnética Nuclear de Mama (RMN) .....	96
Mamografía con realce de contraste .....	96
Principales indicaciones .....	97
Clasificación de las imágenes mamarias (Sistema Birads) .....	97
Categorías y recomendación clínica .....	97
Recomendaciones .....	98

Detección temprana de cáncer de mama .....	99
Lesiones mamarias subclínicas (No palpables) .....	99
Mamas densas .....	100
Biopsia mamaria .....	102
Biopsias percutáneas guiadas por imágenes. ....	102
Biopsias quirúrgicas abiertas .....	102
Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) .....	103
Indicaciones .....	103
Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) .....	104
Instrumental y técnica .....	104
Biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía .....	105
Biopsia con aguja gruesa guiada por mamografía (Biopsia Estereotáxica) .....	105
Biopsia con aguja gruesa guiada por resonancia magnética .....	107
Biopsias quirúrgicas abiertas .....	107
Biopsia radioquirúrgica o de localización con arpón .....	108
Inmunohistoquímica en cáncer de mama .....	108
Receptores de estrógeno .....	109
Receptores de progesterona .....	109
Receptor HER 2 .....	109
Ki67 .....	110
Proteína P53 .....	111
Receptor de andrógeno RA .....	111
PDL-1 .....	112
Clasificación molecular del cáncer de mama .....	112
Cáncer de mama luminal A .....	113
Cáncer de mama luminal B .....	113
Cáncer de mama HER 2 Positivo .....	114
FISH (Hibridación In Situ con Fluorescencia) .....	114
Carcinoma de mama triple negativo .....	116
Diagnóstico integral del cáncer de mama. ....	117

## **CAPÍTULO V. ESTADIFICACIÓN. TIPOS DE CÁNCER DE MAMA**

Estadificación Sistema TNM .....	119
----------------------------------	-----

Carcinoma No Infiltrante / Infiltrante .....	121
Carcinoma Ductal In Situ .....	122
Diagnóstico .....	122
Tratamiento .....	123
Carcinoma in situ de bajo grado .....	124
Carcinoma in situ de alto grado .....	124
¿Cuál es el comportamiento del carcinoma in situ? .....	124
¿Es siempre necesaria la cirugía para el tratamiento del carcinoma ductal in situ? .....	125
Carcinoma lobulillar in situ .....	125
¿Qué hacer ante un diagnóstico de CLIS? .....	126
Opciones .....	126
Carcinomas infiltrantes .....	126
Carcinoma infiltrante Estadio I .....	127
Clínica .....	127
Diagnóstico .....	127
Tratamiento .....	127
Carcinoma infiltrante Estadio II .....	128
Tratamiento .....	128
Cáncer de Mama Localmente Avanzado (CLAM) Estadio III ...	128
Tratamiento .....	129
Cáncer de Mama Estadio IV (Metastásico o diseminado) (CMM) .....	129
Preguntas comunes .....	130
Cáncer de mama multicéntrico y multifocal .....	131
Cáncer de mama bilateral .....	132
Carcinoma oculto de la mama .....	132
Carcinoma Inflamatorio de la Mama (CIM) .....	133
Enfermedad de Paget de la mama .....	134
Cáncer de mama asociado al embarazo .....	135
Cáncer de mama en el hombre .....	136
Diagnóstico .....	136
Cáncer de mama papilar invasivo .....	137
Cáncer de mama en ancianas .....	137

Cáncer de mama en mujeres jóvenes .....	138
Pronóstico en cáncer de mama .....	139
Factor pronóstico .....	139
Factor predictivo .....	139
Tasa de supervivencia a 5 años .....	140
Supervivencia y curación .....	141
Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes Mamarios. LACG-AIM .....	141

## **CAPÍTULO VI. TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA. TERAPIA SISTÉMICA**

Terapia sistémica .....	144
Quimioterapia .....	145
Toxicidad (efectos adversos) .....	146
Principales efectos secundarios (tóxicos) de los quimioterápicos	146
Hematológicos .....	146
Efectos gastrointestinales .....	146
Alopecia .....	146
Efectos buco-faríngeos .....	146
Efectos adversos neurológicos .....	146
Efectos sobre la fertilidad .....	146
Terapia endocrina (Hormonoterapia) .....	147
Fármacos de terapia endocrina principalmente utilizados .....	149
Tamoxifen .....	149
Raloxifen .....	149
Fulvestran .....	149
Inhibidores de Aromatasa .....	150
Anastrozol .....	150
Letrozol .....	150
Exemestano .....	150
Bifosfonatos en cáncer de mama .....	151
Ácido Zoledrónico .....	151
Tratamiento Anti HER 2 .....	152
Principales medicamentos Anti HER 2 .....	152
Trastuzumab .....	152

Pertuzumab .....	153
Anticuerpos monoclonales conjugados .....	153
TDM1 o Trastuzumab – Emtansina .....	153
Deruxtecan – Trastuzumab .....	154
Inhibidores de Tirosin – Cinasa .....	154
Lapatinib .....	154
Neratinib .....	155
Estabilidad del subtipo HER 2 positivo .....	155
Terapia anti angiogénica .....	155
Medicamentos antiangiogénicos .....	156
Bevacizumab .....	156
Terapia dirigida al RFCE .....	156
Anticuerpos monoclonales dirigidos al RFCE .....	157
Cetuximab .....	157
Inhibidores de ciclina .....	157
Inhibidores de ciclina CDK4 y CDK6 .....	157
Ribociclib y Palbociclib .....	157
Inhibidores de las vías de señalización. Inhibidores de la m-TOR .....	158
Everolimus .....	158
Inhibidores de la PI3K .....	159
Taselisib .....	159
Inhibidores de la PARP .....	159
Olaparib .....	160
Anticuerpos Monoclonales – Definición .....	160
Inmunoterapias .....	161
Pembrolizumab .....	162
Ipilimumab .....	163
Terapia de Células T-Car .....	164
Vacunas con Células Dendríticas .....	165
Terapia con Linfocitos Infiltrantes de Tumores (TILs) .....	165
Vacunas para prevención del cáncer .....	166
Otras modalidades de inmunoterapia .....	167
Interferones .....	167



Interleucinas (Interleukinas) .....	167
-------------------------------------	-----

## **CAPÍTULO VII. TRATAMIENTO LOCAL Y REGIONAL**

Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama .....	169
Mastectomía preservadora de la mama (Cirugía preservadora de la mama) .....	169
Mastectomía total con reconstrucción mamaria (Cirugía oncoplástica) .....	169
Mastectomía total sin reconstrucción mamaria (Mastectomía radical convencional) .....	169
Cirugía preservadora de la mama .....	169
Márgenes quirúrgicos .....	170
Cirugía oncoplástica de la mama .....	171
Técnicas oncoplásticas .....	172
Cirugía para la mama sana (mama contralateral) .....	173
Mastectomía radical convencional .....	175
Indicaciones generales de mastectomía radical .....	175
Sistema linfático: Drenaje linfático de la mama .....	176
Biopsia del ganglio centinela .....	178
Linfedema de miembro superior .....	179
Tratamiento del linfedema .....	181
Manejo actual de la axila .....	181
Criterios de inclusión del Estudio ACOSOG Z0011 .....	182
Conclusiones .....	182
Cirugía oncológica mamaria: Cuidado de las heridas .....	183
Radioterapia en cáncer de mama .....	183
Efectos tóxicos de la radioterapia .....	184
Radioterapia intraoperatoria .....	185
Terapia One-Step .....	186

## **CAPÍTULO VIII. RECURRENCIAS Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA**

Recurrencia .....	189
Síntomas de una recurrencia local .....	190
Síntomas de recurrencia regional .....	190
Síntomas de recurrencia a distancia .....	190

Pruebas Genómicas .....	191
Oncotype Dx .....	192
MammaPrint .....	193
EndoPredict .....	193
Biomarcador HER 2DX .....	194
Seguimiento en cáncer de mama .....	195
Estudios para el seguimiento .....	195
Utilidad de los marcadores tumorales en cáncer de mama .....	196
Biopsia líquida .....	197
Nuevos biomarcadores en cáncer de mama .....	198
Estudios de imagen .....	199
Tomografía Axial Computarizada .....	199
Gammagrafía ósea .....	199
Metástasis óseas .....	200
Tomografía por Emisión de Positrones (PET) .....	201
Apoyo psicológico para pacientes con cáncer de mama .....	201
Sexualidad y cáncer de mama .....	202

## **CAPÍTULO IX. ENVEJECIMIENTO CELULAR Y CÁNCER**

Acortamiento de los telómeros y función de la telomerasa .....	206
Telómeros .....	206
Telomerasa .....	207
Longitud telomérica y carcinogénesis .....	207
Terapia génica con telomerasa .....	209
Inhibidores de telomerasa .....	209
Rasgos del envejecimiento celular .....	210
Principales teorías que explican el proceso de envejecimiento..	211
Metformina y cáncer de mama .....	211
Estudio Metten .....	212
Metformina como fármaco anti envejecimiento .....	212

## **LECTURAS SUGERIDAS**

Lecturas sugeridas .....	215
--------------------------	-----

# INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa un importante problema de salud pública, es el cáncer de la mujer más diagnosticado en el mundo. Su incidencia sigue en aumento. Gracias a los avances en el diagnóstico temprano y el desarrollo de nuevas terapias, las tasas de mortalidad han disminuido, se ha logrado avanzar en la supervivencia, mejorar las posibilidades de curación en más del 90% de los casos diagnosticados en estadios iniciales y se ha conseguido la cronificación de la enfermedad cuando esta es diagnosticada en estadios avanzados. Actualmente las pacientes viven más tiempo y con mejor calidad de vida. El cáncer de mama no es sinónimo de muerte.

El objetivo principal de esta obra es el de crear un puente que permita al lector tener acceso a información científica compleja y actualizada sobre cáncer de mama en forma clara y resumida. Espero que pueda ser de utilidad para estudiantes de medicina y, en general, para todas las personas interesadas en el tema.

En el texto se describen los aspectos básicos del cáncer de mama, sus causas, patogenia y su biología molecular. Se describe el proceso de carcinogénesis, se destaca la importancia de los oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN en el desarrollo del cáncer. El ciclo celular, la muerte celular programada o apoptosis, las vías de señalización intracelular como la PI3K<sup>1</sup>/AKT<sup>2</sup>, m-TOR<sup>3</sup> y MAPK<sup>4</sup>, su participación y determinante papel en el control de la proliferación celular.

Se destaca la interacción de las células del microambiente tumoral, como los fibroblastos, linfocitos T, macrófagos y adipocitos, con las células cancerosas en el desarrollo del cáncer.

1 PI3K: Fosfo-inositol 3 quinasa

2 AKT: Tipo de proteína quinasa B, codificada por los genes AKT1, AKT2 y AKT3.

3 mTOR: Siglas de mammalian target of rapamicina = Diana de rapamicina en células de mamíferos.

4 MAPK: Siglas de mitogen activated protein kinase = Proteína cinasa activada por mitógenos.

Se describen los principales atributos moleculares de las células cancerosas, descritos por Hanahan y Weinberg, resaltando el proceso de angiogénesis y la capacidad de invasión y metástasis. Señalamos algunos aspectos relacionados con las células madres del cáncer de mama (breast cancer stem cells) y su importancia dentro de la masa de células que conforman un tumor.

Se reseñan algunos aspectos de la epigenética, la influencia del entorno en la expresión y función de los genes, la secuenciación del genoma del cáncer, sus implicaciones pronóstico-predictivas y terapéuticas y la importancia de las pruebas genéticas del tumor en la selección de terapias personalizadas y más eficaces.

Se especifican los factores de riesgo modificables y no modificables, así como también, los modelos de riesgo y su aplicabilidad en la categorización de la mujer en grupos de alto riesgo, o riesgo promedio para desarrollar el cáncer de mama.

Se describen lo que son las pruebas genéticas (BRCA1<sup>5</sup>, BRCA2), sus indicaciones precisas, ventajas y desventajas de realizarlas. Se detallan las estrategias de reducción de riesgo de desarrollar cáncer de mama, desde los cambios en los estilos de vida, así como el manejo del sobrepeso, la alimentación, el ejercicio físico, el consumo de alcohol y de cigarrillos y las terapias hormonales e igualmente la reducción del riesgo de cáncer de mama utilizando fármacos anti-estrogénicos.

También se abordan las estrategias quirúrgicas para la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama, las indicaciones precisas y los tipos de cirugía a ese efecto. Se describen los diferentes estudios que se realizan para establecer el diagnóstico, los procedimientos percutáneos que permiten correlacionar las imágenes con las patologías mamarias tales como, la punción con aguja fina, las biopsias percutáneas, sus modalidades e indicaciones.

Se describen los estudios que permiten establecer la clasificación molecular y la estadificación del cáncer de mama. Se señalan los tipos más comunes de cáncer de mama, sus características y las pautas de tratamiento.

Con relación a los tratamientos se destaca la importancia del abordaje multidisciplinario de la enfermedad; el manejo por un equipo médico donde participan principalmente un cirujano mastó-

<sup>5</sup> BRCA1, BRCA2: Breast cancer 1, Breast cancer 2, nombre dado a genes cuya mutación está relacionada con el cáncer de mama hereditario o familiar. Le da nombre a las pruebas para detectarlas.

logo, un oncólogo médico, un cirujano plástico especialista en reconstrucción mamaria y un radioterapeuta oncólogo.

Se señalan algunos aspectos novedosos tanto del diagnóstico como del tratamiento y seguimiento de la enfermedad, como las pruebas genómicas y perfiles de secuenciación genómica de los tumores, la biopsia líquida y nuevas terapias biológicas o dirigidas.

Con relación a la cirugía, se describen las técnicas clásicas y oncológicas, sus indicaciones, la importancia del ganglio centinela y el manejo actual de la axila. Avances del tratamiento radioterápico como la radioterapia intraoperatoria. Se destaca la importancia del seguimiento de la paciente con cáncer de mama, el apoyo psicológico que debe tener una mujer diagnosticada y en tratamiento.

Como es un tema relevante y relacionado al cáncer, se señalan algunos aspectos relacionados al envejecimiento celular y cáncer.

Se incluye una extensa bibliografía. Esto debido a que la investigación sobre cáncer de mama en todas las áreas que abarca es muy abundante, y permanentemente aparecen nuevas publicaciones, con un dinamismo tal que se consideró necesario no escatimar en ese sentido y ofrecer al lector la posibilidad de acceder a las fuentes que se utilizaron para la producción del texto.



# CAPÍTULO I.

## GENERALIDADES

### Glándulas mamarias

Las mamas tienen como principal función la lactancia materna, para ello están compuestas por un conjunto de glándulas que se disponen en lóbulos, los cuales están conectados con un sistema de conductos que terminan en el pezón. En las células de los lóbulos se produce la leche materna por acción de la hormona prolactina, y a través de los conductos es transportada hacia el pezón para la lactancia.

Las mamas también contribuyen a integrar la imagen corporal de la mujer y tienen una función relacionada con la sensualidad, el erotismo y la sexualidad.

Las glándulas mamarias, desde el desarrollo (menarquía) hasta la menopausia, son estimuladas por hormonas, principalmente por estrógenos, progesterona y prolactina. La acción de estas hormonas regula su función. A lo largo de la vida, a partir de la menarquía, las células de la glándula mamaria, tanto las de los lóbulos o lobulillares, como las de los conductos o ductales, principalmente por efecto de los estrógenos, se mantienen en continua multiplicación celular (mitosis), el exceso de células formadas va a un proceso de muerte celular programada llamado apoptosis. La multiplicación celular y la apoptosis por lo general se mantienen en equilibrio; cuando se pierde este equilibrio y predominan los estímulos proliferativos o de multiplicación celular sobre los mecanismos reguladores como la apoptosis, se originan los tumores.

### Recuento anatómico

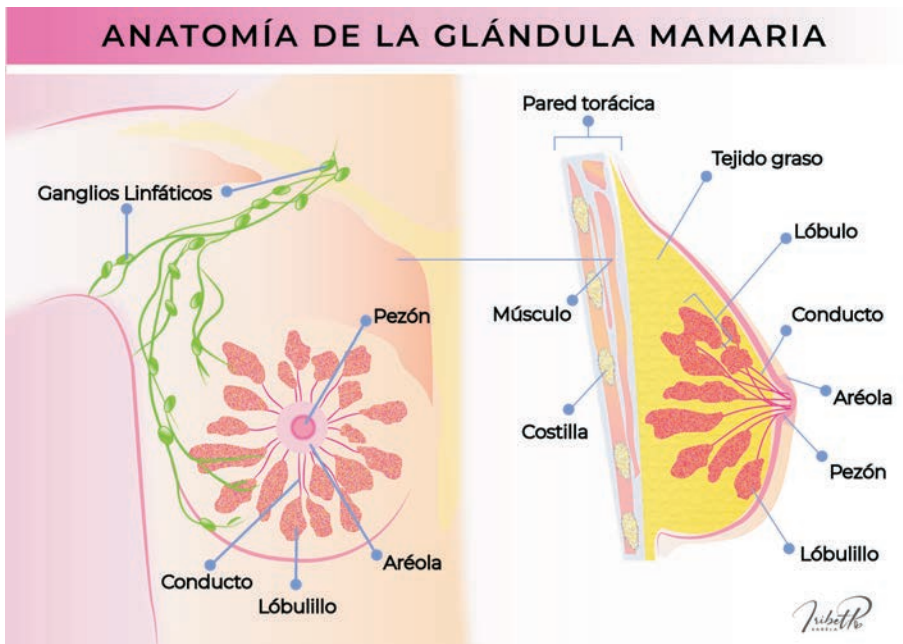
Las glándulas mamarias (mamas) están localizadas en la pared anterior del tórax, entre la segunda o tercera costilla y la séptima o sexta costilla, hacia la línea media llegan al borde lateral del esternón y lateralmente su extensión es variable, hasta el borde lateral del músculo dorsal ancho. Presentan una proyección hacia las axilas denominada cola de Spencer.

Están ubicadas entre 2 láminas de la fascia pectoral, la superficial, que está en contacto con una delgada capa de grasa y la piel, la

profunda en relación con la fascia que cubre al músculo pectoral mayor. Las glándulas mamarias están unidas a la piel por trabéculas de tejido conectivo, los ligamentos de Cooper, que son bandas de tejido conjuntivo ubicados en su parte superior que tienen una función suspensoria de las mamas.

La parte posterior de las mamas se relaciona con los músculos pectorales mayor y menor, serrato anterior, dorsal ancho, subescapular, oblicuo externo y recto anterior.

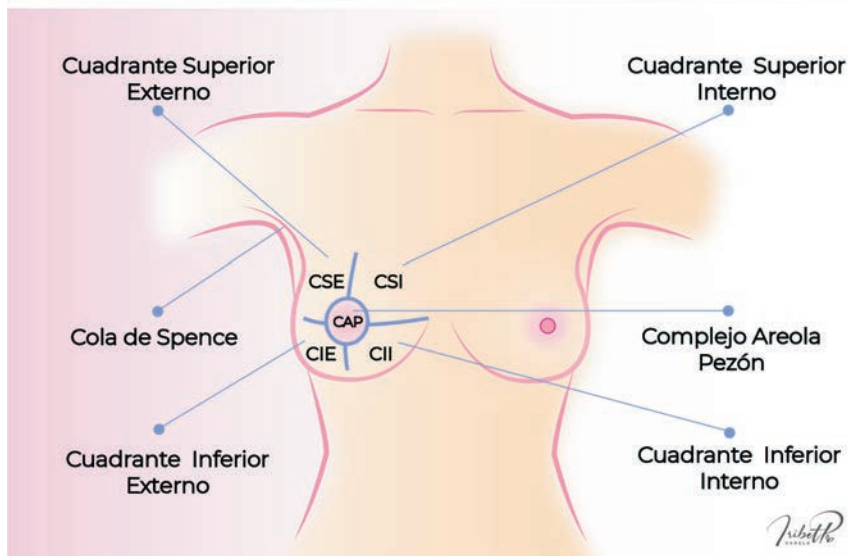
En la cara anterior de las mamas se encuentran la areola y el pezón. La areola es circular, mide entre 15 a 40 mm de diámetro, está rodeada de folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas. Estas glándulas areolares mantienen la areola y los pezones protegidos, se denominan glándulas de Montgomery. El pezón es una prominencia que se levanta en el centro de la areola, puede ser cilíndrico o cónico, mide alrededor de 11 mm de alto, con un diámetro en su base de aproximadamente 8 mm. Su forma es irregular y rugosa. En su vértice están las terminaciones de los conductos galactóforos.



En las mamas se describen topográficamente 4 cuadrantes: 2 superiores (interno y externo) y 2 inferiores (interno y externo).



## ANATOMÍA TOPOGRÁFICA DE LA MAMA



### Irrigación

Esta dada por 3 troncos arteriales: la arteria mamaria interna; rama de la arteria subclavia, irriga los cuadrantes internos; la arteria mamaria externa, rama de la arteria axilar, irriga los cuadrantes externos, y la irrigación se completa por ramos perforantes cortos y delgados que provienen de las arterias intercostales.

### Drenaje Venoso

Está formado por un sistema superficial que drena principalmente en la vena subclavia y un sistema profundo que drena hacia la mamaria interna, la vena axilar y al sistema ácigos.

### Inervación

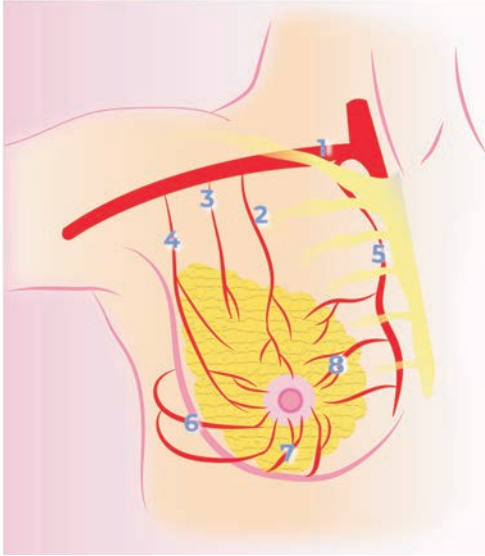
Esta dada principalmente por los nervios intercostales, la rama supraclavicular del plexo cervical y ramos torácicos del plexo braquial.

### Drenaje Linfático

Se describe un drenaje superficial que drena la piel y uno profundo que drena linfa de los lóbulos y los conductos. La mayor parte de la linfa de la mama drena hacia los ganglios axilares, un porcentaje

menor, sobre todo de los cuadrantes internos, drena hacia los ganglios de la mamaria interna.

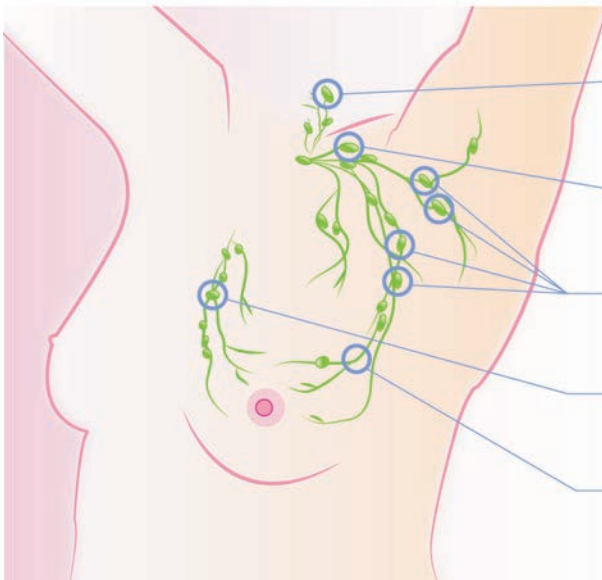
## IRRIGACIÓN DE LA GLÁNDULA MAMARIA



- 1 Arteria Subclavia
- 2 Arteria Torácica Superior
- 3 Arteria Acromiotorácica
- 4 Arteria Mamaria Externa
- 5 Arteria Mamaria Interna
- 6 Ramas Intercostales Posteriores
- 7 Ramas Intercostales Medias
- 8 Ramas perforantes internas

*Rubeth*

## DRENAJE LINFÁTICO DE LA MAMA



Ganglios  
Supraclaviculares

Ganglios  
Infraclaviculares

Ganglios Axilares

Ganglios de la  
mamaria interna

Canalículo linfático

*Rubeth*

## Cáncer de mama

Es una enfermedad celular compleja, que se origina por una alteración o mutación en la estructura y función de las células de la glándula mamaria. Si las mutaciones ocurren en las células de los lobulillos mamarios puede llevar a la formación de un cáncer lobulillar, si ocurren en las células de los conductos mamarios se puede formar un carcinoma ductal.

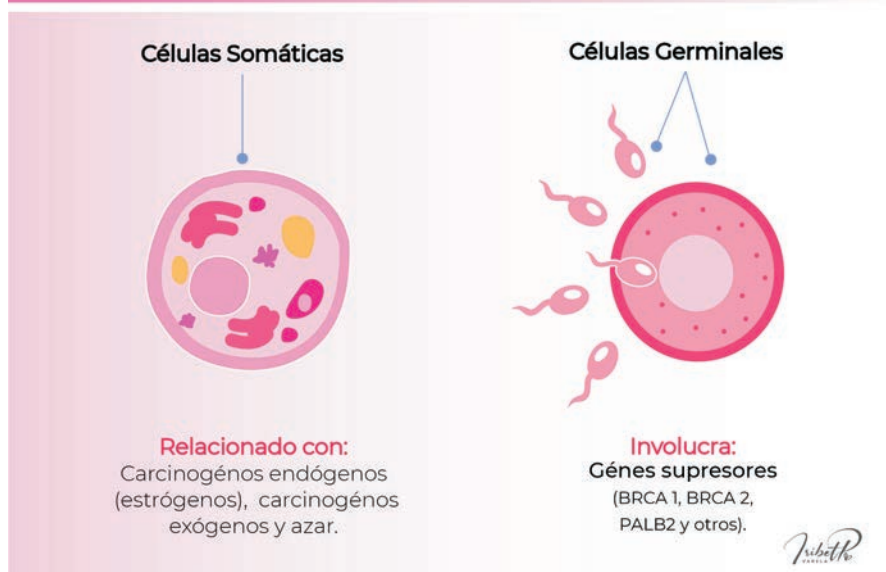
Aunque es poco frecuente, también se puede formar cáncer de mama por mutaciones en las células del estroma mamario, es decir, en células del tejido conjuntivo, tejido fibroso y tejido graso.

La principal característica de un tumor mamario maligno es la heterogeneidad, es decir que está formado por subpoblaciones celulares distintas unas de otras que difieren en sus características moleculares y en sus capacidades.

### Origen genético del cáncer

El cáncer de mama tiene un origen genético, la mayoría se produce por mutaciones en células somáticas, que ocurren a lo largo de la vida, a estos se les denomina adquiridos o esporádicos y representan el 70 a 80 por ciento de los casos. El 10 por ciento de los casos se produce por mutaciones en células germinales y se denominan hereditarios.

### MUTACIONES GERMINALES Y SOMÁTICAS



Las mutaciones en células somáticas son producto de la acción de carcinógenos o del azar. Estas alteran el ADN de las células mamarias y determinan que estas adquieran diferentes capacidades proliferativas que conllevan a la formación de un tumor, con propiedad de invadir tejidos vecinos, diseminarse a ganglios linfáticos y a otros lugares fuera de la mama para formar metástasis.

Cada día se descubren nuevos genes implicados en el desarrollo del cáncer de mama, así como nuevas funciones de estos e interacciones entre ellos. Esto ha llevado al desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico molecular y genético para combatir de manera más eficaz esta enfermedad.

### **Principales alteraciones genéticas asociadas a cáncer de mama adquirido**

Las alteraciones asociadas al cáncer de mama adquirido afectan a:

1. Factores de crecimiento y receptores (EGFR<sup>6</sup>, HER 2 NEU<sup>7</sup>).
2. Moléculas de señal intracelular (RAS<sup>8</sup>).
3. Reguladores del ciclo celular (TP53<sup>9</sup>, RB<sup>10</sup>, Ciclina D).
4. Moléculas de adhesión y proteasas (E-Caderina, P-Caderina, Catapsina D).
5. Otros genes (BCL2<sup>11</sup>, C-MYC<sup>12</sup>).

Estos genes asociados a cáncer de mama esporádico se encuentran alterados, algunos sobre expresados, amplificados, o mutados, otros inactivados o con reducida expresión o ausentes.

La mayoría de los casos de cáncer de mama adquirido se producen por efecto de los estrógenos y la progesterona, estas hormonas son estimulantes de la proliferación de las células mamarias. Esta continua proliferación vuelve a las células mamarias más susceptibles a errores genéticos, es decir, a mayor número de replicaciones mayor es la posibilidad de que se produzcan mutaciones en el ADN que pueden llevar a la formación del fenotipo maligno.

6 EGFR: Epidermal growth factor receptor = Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

7 HER2 NEU: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2

8 RAS: Proteína de la familia de las GTPasas, involucradas en el crecimiento y diferenciación celular

9 TP53: Tumoral protein 53 = Proteína tumoral 53

10 RB: Retinoblastom protein = Proteína del retinoblastoma.

11 BCL2: B-cells lymphoma 2 = Proteína asociada al linfoma de células B

12 C-Myc: Oncogen celular en humanos, homólogo al oncogen retroviral aviar v-Myc asociado a la mielocitomatosis aviar

Las mutaciones que se producen en las células germinales, afectan básicamente a genes supresores de tumores como los genes BRCA1, BRCA2, PALB2<sup>13</sup>, ATM, P53 y otros. Estas mutaciones se transmiten a la descendencia, de manera que si una persona hereda alguna de estas mutaciones tiene un aumento significativo del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

### **Etiología del cáncer de mama**

El cáncer de mama es una enfermedad que se produce por muchas causas (multifactorial). La aparición del cáncer de mama se debe a alteraciones genéticas o mutaciones en las células mamarias, estas son las responsables de que las células normales se transformen en cancerosas.

Las mutaciones pueden ocurrir en las células somáticas o en las células germinales.

Las mutaciones en las células somáticas pueden llevar a la formación de cáncer de mama esporádico o adquirido. Pueden ocurrir en genes proliferativos y supresores, son producidas por la acción de carcinógenos o por azar.

Los carcinógenos endógenos están representados principalmente por los estrógenos. Estas hormonas son consideradas carcinógenos completos, debido a que actúan en todas las fases del proceso de formación del cáncer de mama denominado carcinogénesis mamaria.

Los carcinógenos exógenos están representados por diversas sustancias químicas contenidas en alimentos y bebidas, también por agentes físicos como las radiaciones.

Las mutaciones en células germinales afectan fundamentalmente a genes supresores y pueden llevar a la formación de cáncer de mama hereditario.

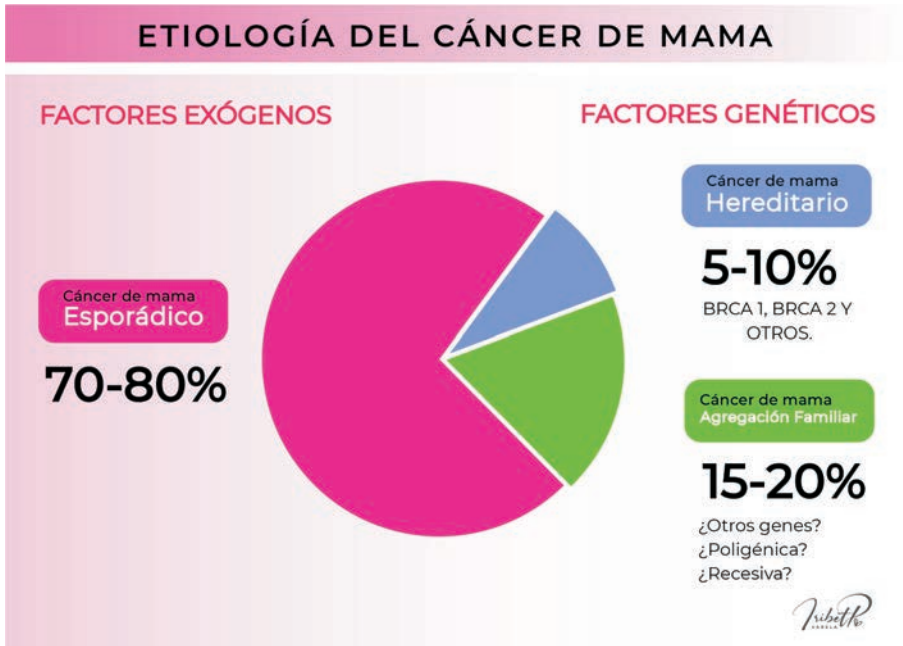
### **Cáncer de mama por agregación familiar.**

Son aquellos casos con cáncer de mama que tienen antecedentes familiares de esta patología (2 o más parientes de primer y segundo grado de consanguinidad) pero no tienen una mutación identificable de un gen conocido para causar predisposición hereditaria al cáncer de mama.

<sup>13</sup> PALB2: Partner and localizer of BRCA2 = Proteína localizadora y asociada a BRCA2

Estos casos son causados probablemente por una combinación de genes, factores externos y estilos de vida.

Representan hasta el 15 a 20 por ciento de los casos.



### Hipótesis de Knudson

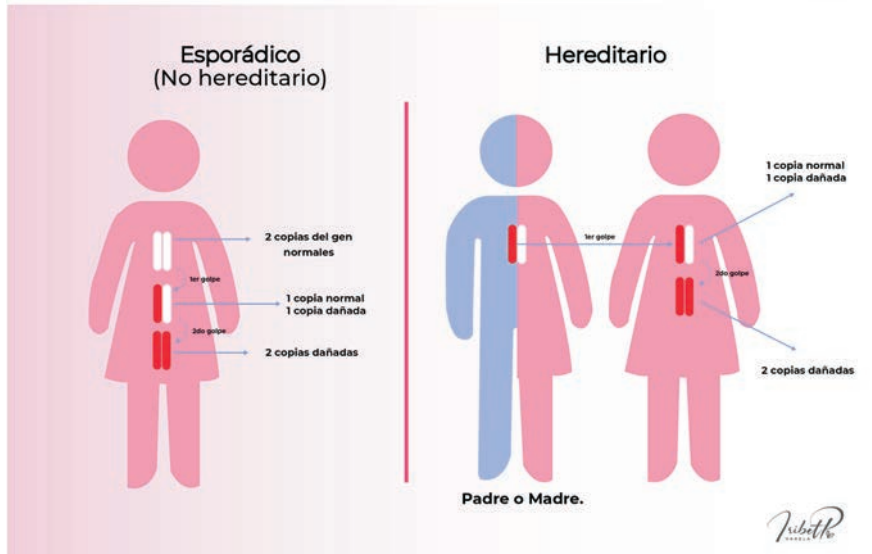
Se le llama teoría de los dos golpes o "*two hits*". Postula que para que se produzca el cáncer se necesitan dos eventos mutacionales que afecten a las dos copias o alelos del gen causante de la enfermedad.

En los casos de cáncer de mama esporádico las dos mutaciones ocurren en células somáticas a lo largo de la vida, por eso ese tipo de cáncer se presenta frecuentemente después de los 50 años.

En el cáncer de mama hereditario la primera mutación ocurre en una célula germinal y es heredada, es decir la persona tiene una predisposición al desarrollo de cáncer. La segunda mutación ocurrirá en una célula somática a más temprana edad.

Aunque el cáncer de mama no es prevenible, el conocimiento de sus causas es importante para establecer las medidas necesarias para reducir el riesgo de que este se desarrolle.

## HIPÓTESIS DE KNUDSON (EVENTO DE 2 GOLPES)



Para conocer más sobre la etiología del cáncer de mama, está en desarrollo en Estados Unidos el estudio de hermanas o "*Sister Study*", este es patrocinado por el National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). En dicho estudio están participando 50.000 mujeres con hermanas que tienen cáncer de mama, se hará un seguimiento de aproximadamente 10 años a estas mujeres con la finalidad de obtener información sobre la influencia de los factores genéticos, ambientales y estilos de vida en el desarrollo del cáncer de mama.





## **CAPÍTULO II.**

# **PATOGENIA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

El especialista en oncología mamaria tiene como objetivo establecer el diagnóstico oportuno del cáncer de mama, para ofrecer un tratamiento eficaz y mejorar el pronóstico, es decir, mejorar la supervivencia y lograr la curación de las pacientes.

Para lograr ese objetivo, se hace cada día más necesario el conocimiento y la comprensión de la biología molecular del cáncer de mama. Es fundamental conocer las principales vías que se encuentran alteradas en las células cancerosas, también conocer sobre procesos como el ciclo celular, la apoptosis, la angiogénesis, la invasión y la metástasis y otros atributos moleculares del cáncer.

Los avances en la biología molecular han permitido el desarrollo de pruebas pronóstico y predictivas, así como de nuevas terapias más específicas y eficaces.

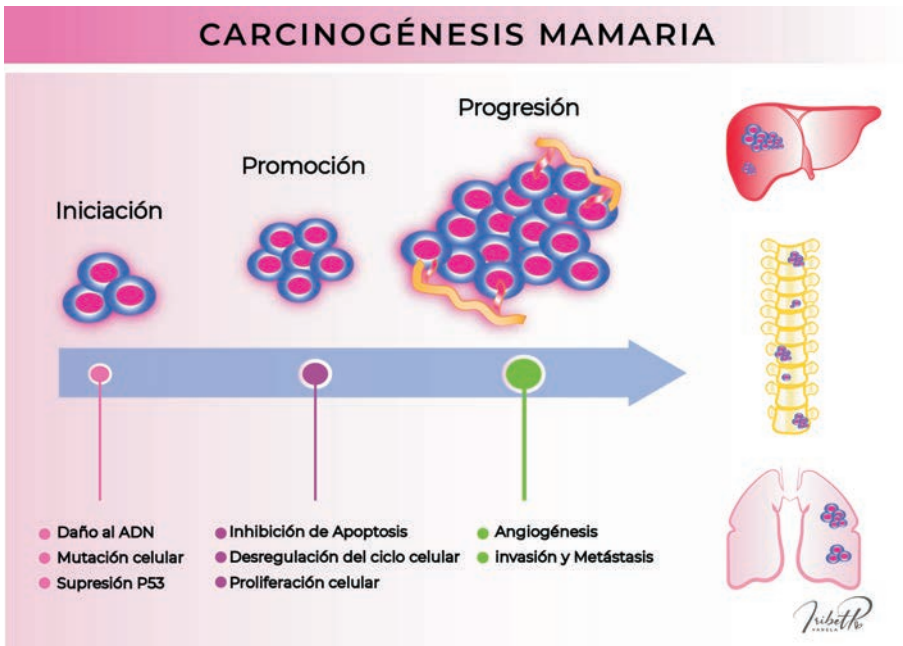
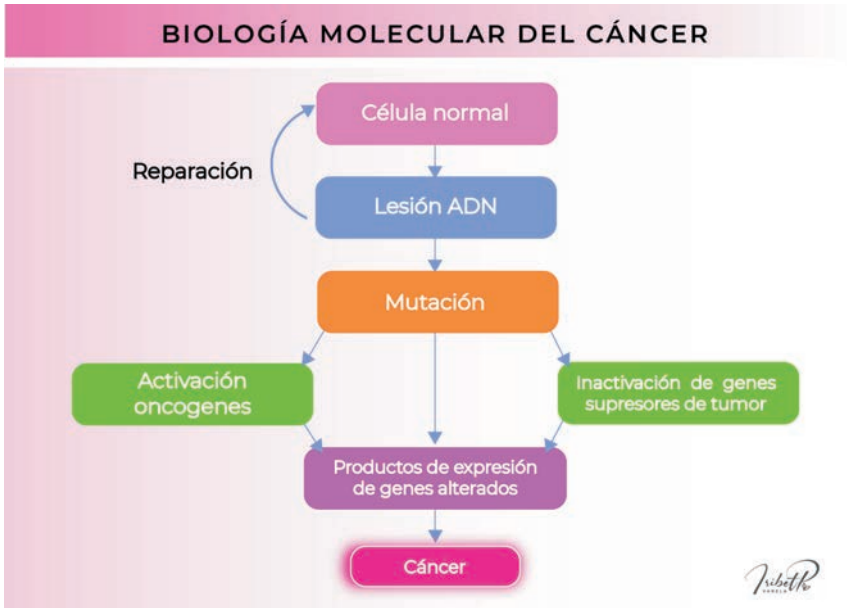
### **Carcinogénesis Mamaria**

Es el proceso mediante el cual se forma el cáncer de mama, es un mecanismo biológico-molecular a través del cual las células normales de la glándula mamaria se transforman en cancerosas. Se inicia por mutaciones en los genes que regulan los procesos de proliferación celular, de reparación del ADN y muerte celular programada o apoptosis.

Normalmente existe un equilibrio entre la multiplicación celular y la muerte celular, cuando se pierde ese equilibrio y predomina la proliferación se inicia la formación de los tumores.

La carcinogénesis mamaria es un proceso escalonado. En la etapa inicial, llamada fase de iniciación, en la célula mamaria normal ocurre una mutación en su ADN, a partir de esa célula mutada o iniciada, con las nuevas divisiones celulares, se forman nuevas clonas celulares diferentes unas de otras, que adquieren nuevas mutaciones, que les confieren nuevas capacidades que son necesarias para la transformación maligna. Esta fase se denomina promoción o progresión. Por un proceso de selección clonal, con las divisiones sucesi-

vas, se generan nuevas clonas más agresivas que van a llevar a la progresión tumoral y a la expresión del fenotipo maligno



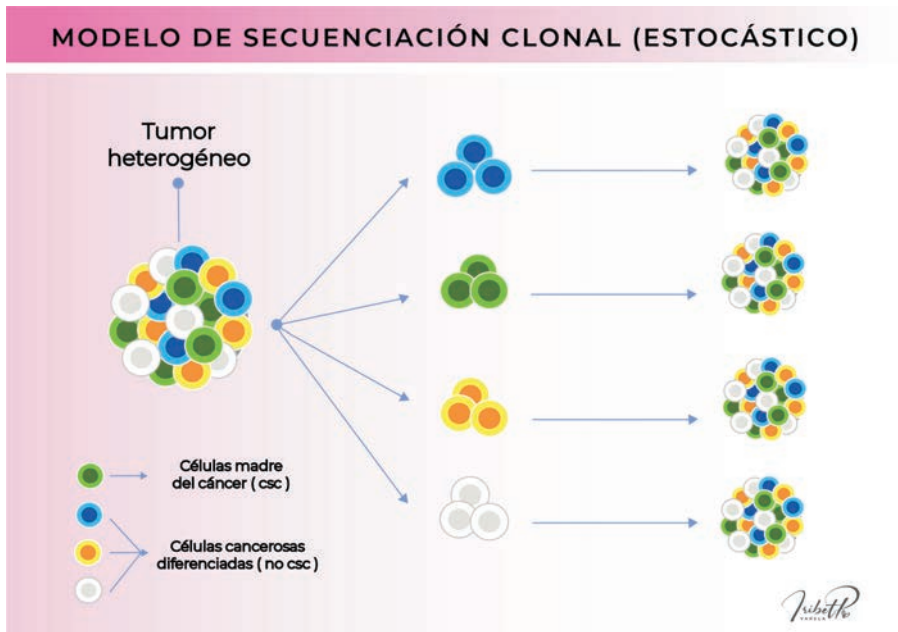
La investigación en oncología mamaria ha logrado un avance significativo en el conocimiento y la comprensión de las bases moleculares del cáncer de mama, es decir, de todos los mecanismos por los que las células mamarias normales se transforman en cancerosas; esto ha permitido mejoras en el diagnóstico, gracias al desarrollo de nuevos biomarcadores para el diagnóstico precoz. También se ha logrado establecer una mejor clasificación molecular de la enfermedad, lo que ha permitido desarrollar terapias más eficaces, mejorar las tasas de supervivencia y disminuir la mortalidad por cáncer de mama.

Los avances en la biología molecular, son la base del desarrollo de la llamada oncología personalizada que es un modelo de tratamiento del cáncer, en el que las decisiones terapéuticas son guiadas por las características moleculares del tumor de cada paciente.

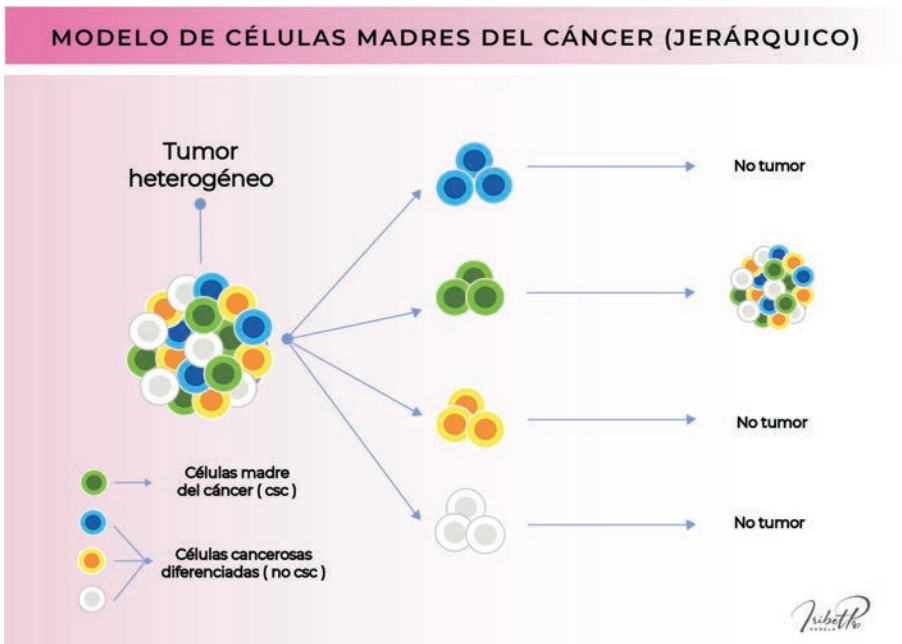
Se han descrito varios modelos de carcinogénesis mamaria:

1. **Modelo Estocástico o de Secuenciación Clonal:** Señala que a partir de una célula mutada se originan múltiples o diferentes clonas celulares que finalmente van a conformar la masa tumoral maligna. Según este modelo, todas las células de la masa tumoral tienen la capacidad de generar un nuevo tumor.

La existencia de diferentes subpoblaciones celulares dentro de la masa tumoral es debida a la acumulación de diferentes mutaciones a lo largo de la replicación.



2. **Modelo Jerárquico:** Este modelo es el de las células madre del cáncer de mama. Señala que a partir de una célula mutada se pueden generar células con capacidad pluripotencial o células madre del cáncer de mama (CSC o *Cancer Stem Cells*), y estas a su vez pueden dar origen a otras CSC y a células cancerosas diferenciadas o no CSC. Las CSC poseen la capacidad de autorrenovación, son más resistentes a la quimioterapia y a la radioterapia. Este modelo jerárquico postula, que solo la población de células CSC es responsable de la generación del tumor y su desarrollo.



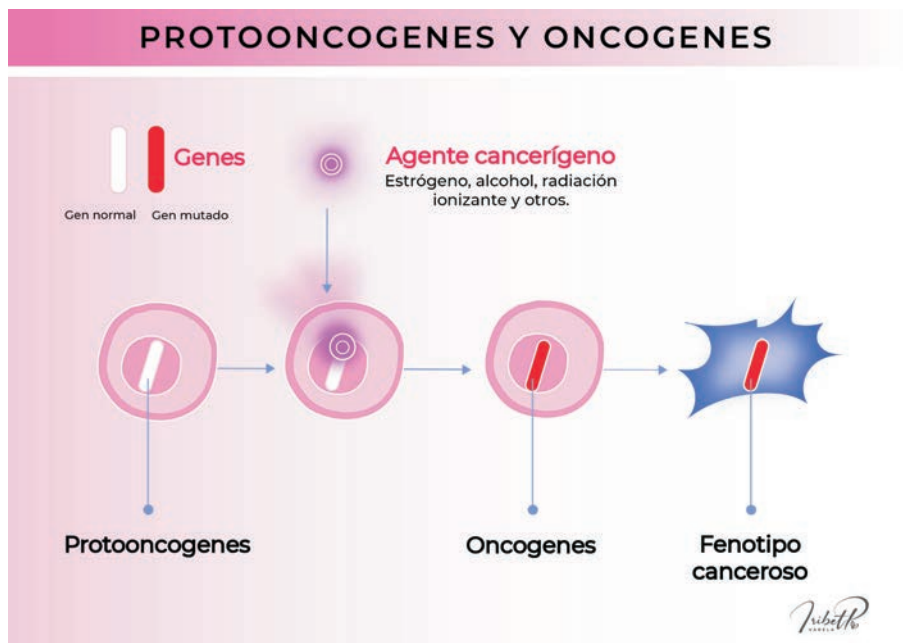
3. **Modelo Dinámico:** Postula que ambos tipos de células cancerosas, las diferenciadas y las CSC, tienen una enorme plasticidad; bajo condiciones específicas ellas pueden transformarse indistintamente entre sí.

### Principales genes relacionados con el desarrollo de cáncer de mama (Protooncogenes y Oncogenes).

Los protooncogenes son genes que cumplen la condición de participar en el crecimiento normal de las células, controlando los procesos de proliferación celular y de muerte celular programada o apoptosis.

Los oncogenes se forman por mutaciones de los protooncogenes. Si un protooncógeno muta o la célula hace copias adicionales de ese pro-

tooncogén, este puede superactivarse produciendo una proliferación descontrolada que puede llevar a la formación de cáncer. Existen diversos mecanismos por los cuales los protooncogenes se transforman en oncogenes, entre ellos tenemos: mutaciones cromosómicas, traslocación y amplificación. Los oncogenes codifican proteínas que activan la proliferación celular.



### Principales oncogenes implicados en el desarrollo de cáncer de mama:

#### ➤ Oncogén HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2).

Se encuentra ubicado en el cromosoma 17, pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmico, codifica una proteína-receptor (HER 2) que se encuentra en las membranas celulares, esta tiene un dominio extracelular, uno transmembrana y uno intracelular.

Se activa al dimerizarse con cualquiera de los otros receptores de la familia de receptores de crecimiento (HER 1, HER 3 y HER 4). La dimerización produce la activación de la enzima Tirosin quinasa intracelular y esta activa las vías de señalización como la PI3K, m-TOR y MAP-K, las cuales producen la activación de la proliferación celular y simultáneamente la inhibición de los mecanismos de muerte celular programada o apoptosis

El HER 2 se encuentra amplificado y sobre expresado hasta en el 30 % de los casos de cáncer de mama.

➤ **Oncogén c-MYC.**

Se encuentra amplificado en el 15% a 25% de las pacientes con cáncer de mama. Está ubicado en el cromosoma 8, codifica una proteína nuclear que actúa en la activación de la proliferación y en la inhibición de la apoptosis.

➤ **Oncogenes de Ciclinas D y E.**

Estos oncogenes están ubicados en el cromosoma 11, ellos actúan a nivel del ciclo celular. Estos genes inactivan la proteína de retinoblastoma (pRB).

La proteína de retinoblastoma es una proteína supresora de tumores; cuando esta activa (no fosforilada) bloquea al E2F que es un factor de transcripción necesario para el paso de la fase G1 a la fase S del ciclo celular, deteniendo así la proliferación celular. La pérdida de la función pRB lleva a la formación de varios tipos de cancer.

Estos oncogenes se encuentran amplificados en el 10% a 20% de los casos de cáncer de mama.

### **Factores de crecimiento**

Las células cancerosas producen sus propios factores de crecimiento, los cuales actúan sobre receptores en las mismas células y también sobre receptores de las membranas de las células vecinas (células del microambiente tumoral).

Estos factores ejercen un control autocrino (sobre la misma célula tumoral) y un control paracrino (sobre las células vecinas o del microambiente). Los factores de crecimiento, una vez unidos a sus receptores, activan vías de señalización intracelular que desencadenan la síntesis de ARNs mensajeros, que se encargan de la síntesis de proteínas responsables de la proliferación y crecimiento de las células tumorales.

### **Principales factores de crecimiento secretados por las células tumorales:**

- Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE o HER 1).
- Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF).
- Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF).
- Factor Transformador de Crecimiento (TGF).
- Factor Liberador de la Hormona de Crecimiento (GHRF).

## **Genes Supresores de Tumores**

Son los responsables de mantener la integridad del genoma y evitar que las células mutadas proliferen y se transformen en cancerosas.

Los genes supresores frenan la proliferación celular induciendo la apoptosis o deteniendo el ciclo celular. La alteración de la función de estos genes por mutaciones elimina estos mecanismos de protección y favorece el desarrollo de tumores.

### **Principales genes supresores relacionados al cáncer de mama:**

#### **➤ Genes BRCA1 y BRCA2 (Acrónimos de Breast Cáncer o cáncer de mama 1 y 2).**

Son genes supresores que están relacionados al desarrollo de cáncer de mama, de ovario y de otros tipos de cáncer; cuando se encuentran mutados se incrementan las posibilidades de desarrollar cáncer de mama y de ovario, principalmente. Las mutaciones de estos genes son de alta penetrancia ya que, en un elevado porcentaje, conllevan al desarrollo de cáncer de mama o de ovario.

#### **➤ BRCA1.**

Es un gen supresor de tumor, se haya ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21) y se encarga de codificar una proteína que regula el proceso de reparación del ADN.

La proteína BRCA1 interviene en la fase S y G2 del ciclo celular; cuando existe un daño en la molécula del ADN, esta proteína se hiperfosforila y se relocaliza en los sitios de síntesis del ADN, uniéndose a otras proteínas como la BRCA2 y la RAD51, todas encargadas de reparar el daño del ADN.

Así, el gen BRCA1 parece regular otros genes para encontrar y reparar el ADN dañado, y se cree que induce a la expresión de genes reparadores que ayudan a reducir el daño y a mantener una replicación normal del ADN. En modelos animales en ratas y ratones, se ha demostrado que la expresión normal del gen BRCA1 inhibe el crecimiento de células tumorales de mama y ovario, mientras que una alteración del mismo es suficiente para eliminar esta capacidad de inhibición tumoral.

Se han descrito aproximadamente 600 mutaciones en el gen BRCA1, y más del 75% de ellas originan una proteína alterada que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre los 40 y 50 años de edad; también cáncer de ovario, cáncer de próstata y de colon.

## ➤ **BRCA2**

Es un gen supresor de tumores, está localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12-13). La proteína que codifica está involucrada en el proceso de reparación del ADN, formando un complejo multiproteico con otras proteínas como la RAD51, BRD1 y BRCA1. También se ha descrito una acción sinérgica de BRCA2 con el gen P53, que es un importante supresor de tumores.

Cuando el gen BRCA2 está mutado, hay incremento del riesgo para el desarrollo de cánceres de mama en mujeres y hombres, de ovario, de próstata y de páncreas. Se han descrito hasta 450 mutaciones en el gen BRCA2.

## ➤ **PALB2 (Partner and Locator of BRCA2).**

Es un gen que se encuentra en el cromosoma 16. Es un supresor de tumores que induce a la síntesis de una proteína que trabaja junto con la proteína codificada por el BRCA2 para reparar el ADN dañado y evitar la proliferación tumoral.

Se le llama socio o localizador del BRCA2, también se le ha llamado BRCA3. Las mujeres con mutación del gen PALB2, tienen un incremento del riesgo de desarrollar cáncer pero menor en comparación con las que tienen mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2.

## ➤ **P53.**

Es un supresor de tumores, llamado guardián del genoma. P53 activa las enzimas de reparación del ADN, actúa en el ciclo celular y lo detiene en 2 puntos de control que son el paso de la fase G1 a la fase S y el paso de la fase G2 a la fase M.

Es fundamentalmente reparador del ADN; si la reparación no es realizada se activan los genes que inducen a la apoptosis.

El P53 se encuentra mutado hasta en el 30% de las pacientes con cáncer de mama. Heredar una mutación del P53 causa el síndrome de Li Fraumeni, las personas con este síndrome tienen un riesgo más alto de desarrollar cáncer de mama, leucemias, tumores cerebrales y sarcomas.

## ➤ **PTEN<sup>14</sup>.**

Es un importante gen supresor de tumores, su principal función es inhibir las vías de señalización intracelular que incrementan la proliferación, tales como la m-TOR, la PI3K y la MAP-quinasa.

<sup>14</sup> PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa.

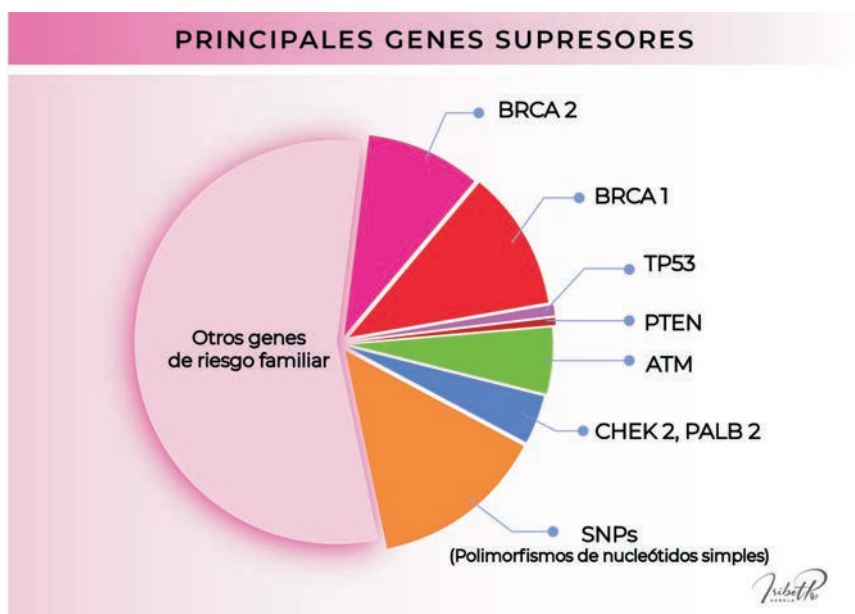


Una mutación del PTEN causa el síndrome de Cowden, raro desorden genético que incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama, cánceres digestivos, de tiroides, de útero y de ovarios.

El PTEN se encuentra mutado en el 2% a 3% de las pacientes con cáncer de mama.

Existen otros genes supresores de tumores asociados al desarrollo de cáncer de mama, que son poco comunes, entre ellos tenemos:

- pRB (Proteína de retinoblastoma)
- ATM (Gen de la enfermedad ataxia telangiectasia)
- SHEK2
- BARD1
- RAD51
- BRIP1



### Reparación del ADN.

Los genes reparadores del ADN se encargan de codificar proteínas (enzimas) que van a reparar los errores que se producen durante el proceso de replicación del ADN.

Entre los principales genes reparadores del ADN están BRCA1, BRCA2 y P53.

Una de las principales enzimas reparadoras del ADN es la PARP (Poli-Adenosil Ribosa Polimerasa).

Las enzimas PARP constituyen una familia de enzimas que actúan en los procesos de reparación del ADN. Existen hasta 17 tipos de polimerasas con estructuras y funciones diferentes.

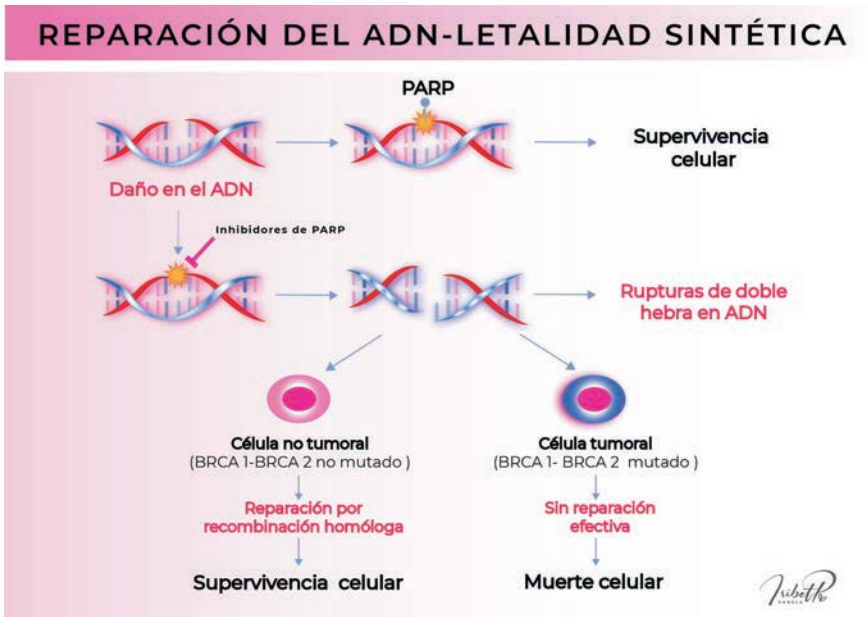
Las enzimas PARP1 y PARP2 son muy importantes en la reparación de los daños del ADN; deficiencias de estas dos enzimas están asociadas a deficientes procesos de reparación, aumento de la sensibilidad a carcinógenos y a muerte celular. Ellas se activan en respuesta al daño del ADN

### Principio de Letalidad Sintética

Se afirma que 2 genes están en letalidad sintética cuando la mutación de los dos es letal para la célula. El ejemplo clínico más notorio de letalidad sintética es el de los genes BRCA1 y BRCA2 con el gen que codifica las enzimas PARP. Este principio es utilizado como una modalidad de tratamiento antineoplásico.

Las células tumorales con mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 tienen deficiencias para reparar el ADN, pero se siguen replicando porque el daño del ADN es reparado por las enzimas PARP.

Estas células cancerosas tienen una sensibilidad aumentada al tratamiento con fármacos inhibidores de las enzimas PARP. Utilizando estos medicamentos se causa la muerte de las células cancerosas que tienen mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2.



Esta modalidad de tratamiento ha sido utilizada en casos de cáncer de mama triple negativo con mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 y también en cáncer de Ovario.

## **Vías de señalización.**

### **➤ Vía PI3K-AKT (Fosfatidilinositol-3-Kinasa).**

Es una vía fundamental para el crecimiento y supervivencia de las células. De manera normal es activada por varios factores de crecimiento.

La vía PI3K-AKT está compuesta fundamentalmente por:

**PI3K:** Es una enzima (Fosfatidil Inositol Kinasa) que pertenece al grupo de las proteínas kinasas de serina/treonina. Cataliza la reacción de fosforilación de PIP2.

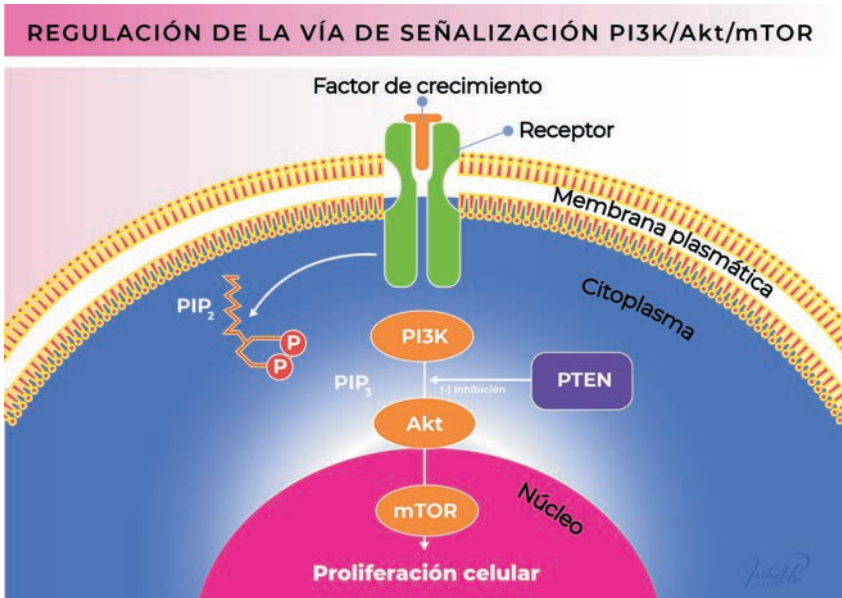
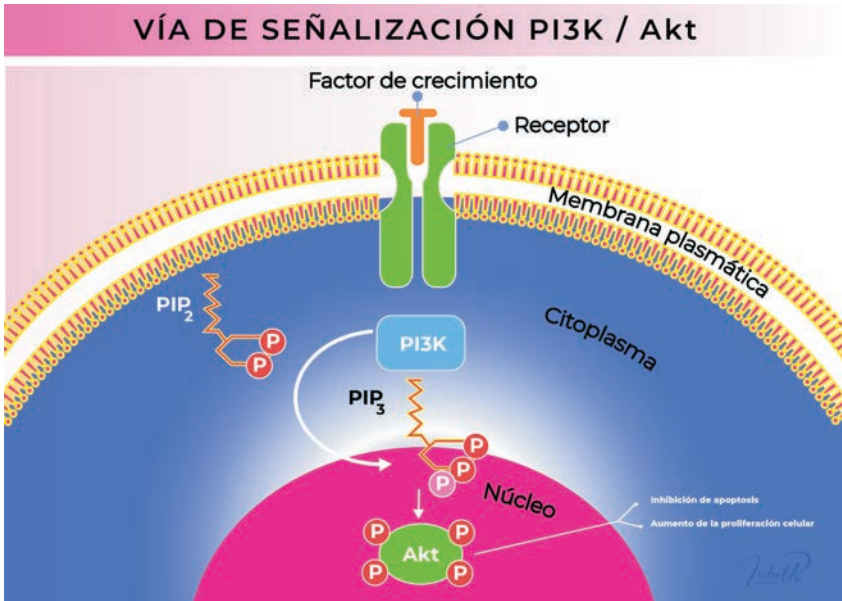
**AKT** es un conjunto de enzimas que participan en los procesos relacionados con el crecimiento y la supervivencia de las células, intervienen en la transferencia de las señales en el interior de las células. La enzima AKT es una cinasa de serina/treonina. Una vez que se activa la enzima PI3K, esta cataliza la reacción de fosforilación de su sustrato PIP2 (Fosfatidil Inositol Difosfato), resultando como producto final PIP3 (Fosfatidil Inositol Trifosfato).

El PIP3 lleva a la activación de una proteína intracelular denominada AKT, la cual tiene múltiples blancos responsables de la activación completa de la vía PI3K-AKT. La activación anormal de esta vía conduce a una proliferación exagerada y a una inhibición de la apoptosis, todo esto lleva al desarrollo de varios tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama. La activación anormal de esta vía se ha relacionado con el aumento en la resistencia a los tratamientos anticancerosos.

### **Regulación de la Vía PI3K-AKT.**

Es regulada por el gen supresor de tumores PTEN, el cual, mediante su actividad fosfatasa, desfosforila el PIP3, bloqueando la activación de la proteína AKT y el proceso de inactivación del gen supresor de tumores P53.

El PTEN favorece la estabilidad del P53, lo cual permite que este mantenga su actividad de inhibir la proliferación e inducir a la apoptosis manteniendo la integridad del genoma y de las células.



➤ **Vía MAP KINASA (Mito Gen-Activated-Protein-Kinasa).**

Es una vía de señalización que parte de la activación de enzimas cinasas intracelulares. Estas participan en cascadas de señalización que regulan la proliferación y la muerte celular.

La vía de la MAP KINASA se inicia cuando un factor de crecimiento se une al receptor de Tirosin-quinasa localizado en la membrana celular, el resultado final de la cascada de señalización es un aumento de la proliferación y de la supervivencia celular.

La vía MAP K es activada por el oncogén RAS.

El oncogén RAS codifica proteínas que participan en las vías de señalización que controlan el crecimiento celular. La mutación del RAS lleva a la formación de algunos tipos de cáncer entre ellos de colon y también cáncer de mama.

### ➤ **mTOR (Mammalian Target of Rapamycin).**

Es una importante vía de señalización intracelular; es activada por varios factores a través de sus receptores de membrana.

Cuando se activa la mTOR, se generan señales de transducción que culminan en el núcleo de la célula, con un aumento en la síntesis proteica y la supervivencia celular.

Uno de los principales reguladores de esta vía, es el PTEN, por eso las mutaciones en este gen supresor están asociadas a sobre activación de la vía mTOR y al desarrollo de cáncer.

La mTOR puede interactuar con los receptores de estrógeno generando resistencia a la terapia hormonal.

## **Ciclo Celular**

Es un conjunto ordenado de procesos que conducen al crecimiento de la célula y su división en 2 células hijas.

Comprende 4 fases; para pasar de una fase a otra se depende de la activación o inactivación de unas moléculas llamadas ciclinas y de unas enzimas llamadas cinasas.

### **Fases del Ciclo Celular**

#### **Fase G.**

**G1.** en esta fase hay un incremento del tamaño celular, hay síntesis de ARN y proteínas con formación de organelas.

Es una fase de preparación para la fase S y es regulada por ciclinas.

**G0.** Es una condición especial en la que las células permanecen en estado de reposo o de latencia durante días, meses o años.

### Fase S (Síntesis del ADN).

En esta fase ocurre la replicación del ADN, cada cromosoma es copiado con exactitud. Cada cadena individual de la doble cadena se usa como molde para la producción de la cadena complementaria. El resultado es la producción de 2 copias idénticas del material genético.

Los errores en esta fase pueden originar células con genes mutados. La acumulación de estas mutaciones puede llevar a la aparición de un cáncer.

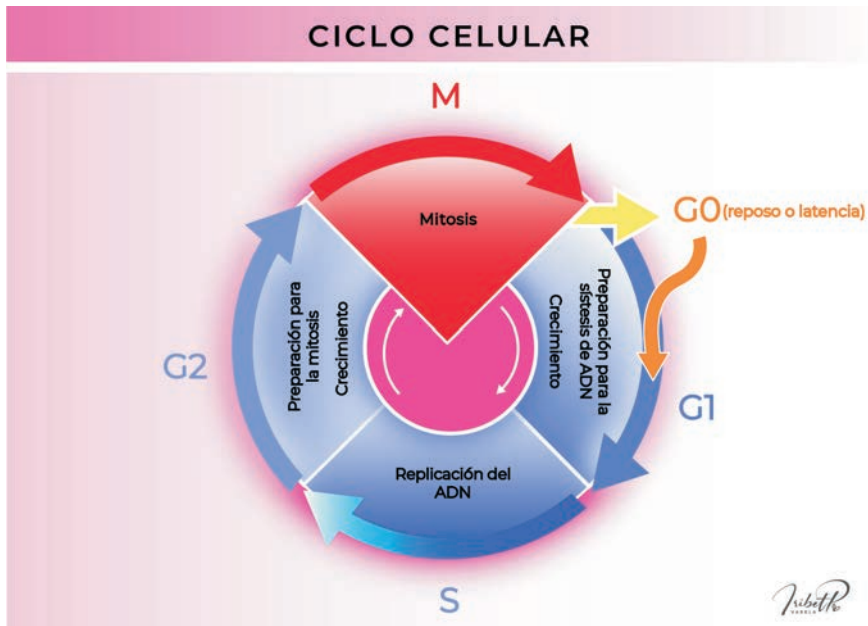
Todas las células que alcancen una división celular deben pasar por esta fase de replicación del ADN. Debido a que las células cancerosas se multiplican muy rápido, esta fase es blanco de acción de algunos medicamentos quimioterápicos como la doxorrubicina, ciclofosfamida y platinos.

### Fase G2.

Es la fase de preparación para la mitosis, en esta fase, ya con el ADN replicado, la célula aumenta su tamaño. En esta fase se fosforilan proteínas (histonas) y se condensan los filamentos de cromatina. La célula está lista para dividirse.

### FASE M (Mitosis).

En esta fase la célula se divide en 2 células hijas con el mismo contenido genético que la célula madre.



## Regulación del Ciclo Celular

El ciclo celular está regulado por unas enzimas llamadas cinasas, cuya función es fosforilar a otras moléculas. Estas cinasas para funcionar dependen de unas moléculas llamadas ciclinas, por tal motivo, se les denomina cinasas dependientes de ciclinas o CDK (cyclin-dependent kinasas).

Para que ocurra el paso de una fase a otra del ciclo celular se requieren niveles adecuados de las ciclinas correspondientes. Las ciclinas aceleradoras son las D y E, ellas actúan en la fase G1 y son necesarias para la progresión a la fase S. Sin concentraciones adecuadas de estas ciclinas se detiene el ciclo celular en fase G1 es decir no hay progresión a fase S.

## Bloqueo del Ciclo Celular (Stop o Parada)

### ➤ Bloqueo fisiológico:

Es cuando la célula permanece en fase G0, en reposo y no progresa a las siguientes fases.

### ➤ Bloqueo hipermitogénico:

Es cuando el freno se produce en respuesta a un estímulo de proliferación exagerada (oncogénico); en este caso se inhiben las cinasas dependientes de ciclinas.

Los genes supresores de tumores P53 y PTEN también producen un bloqueo o parada del ciclo celular.

Los inhibidores de las ciclinas son fármacos anticancerosos que producen bloqueo del ciclo celular en fase G1, por inhibición de las ciclinas CDK4<sup>15</sup> y CDK6<sup>16</sup>.

## Apoptosis (muerte celular programada)

Es el proceso mediante el cual el organismo elimina las células innecesarias como las células viejas, dañadas y también las células cancerosas.

Es un proceso fisiológico activo, es regulado, y es muy eficaz para disminuir el número de células sobrantes o indeseables. Este proceso en condiciones normales contribuye a mantener la homeostasis celular.

Normalmente el número de células de la glándula mamaria resulta de un equilibrio entre la proliferación y la apoptosis

15 CDK4: Quinasa dependiente de ciclina 4.

16 CDK6: Quinasa dependiente de ciclina 6.

Generalmente cuando en una célula se altera la estructura de su ADN o cuando experimenta una proliferación excesiva, debería ser eliminada por apoptosis, pero las células cancerosas tienen capacidad de evadir la apoptosis. Se ha demostrado que los oncogenes suprimen la apoptosis conduciendo a la iniciación y progresión del cáncer.

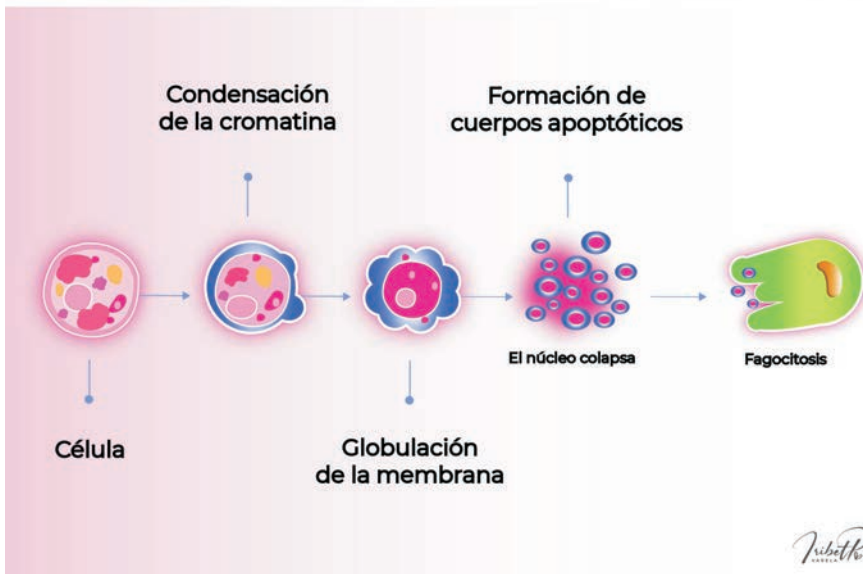
El proceso se inicia por la activación de una familia de enzimas proteasas conocidas como caspasas. Estas enzimas son las responsables de la degradación y muerte celular.

El proceso implica una cascada proteolítica que hace que la célula se encoja y se condense para desmontar su citoesqueleto y alterar su superficie para que un macrófago o célula fagocítica se le pueda unir a la membrana y la digiera. Es un proceso limpio que no genera reacción inflamatoria como la muerte celular por necrosis.

Los genes supresores de tumores inducen a la apoptosis, es decir son proapoptóticos, mientras que los oncogenes inhiben la apoptosis, son antiapoptóticos.

Para que se forme un cáncer se requiere una mayor proliferación celular y una menor apoptosis, es decir, un predominio de la actividad de los oncogenes en relación a la actividad de los supresores de tumores.

## APOPTOSIS O MUERTE CELULAR PROGRAMADA



*Rubette*



## **Angiogénesis**

Es el proceso mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos ya existentes.

Este proceso es fisiológico, y ocurre durante el desarrollo embrionario y la cicatrización de las heridas, es regulado, hay un equilibrio entre factores que lo activan y factores que lo inhiben.

En el desarrollo de un tumor maligno se pierde ese equilibrio y predominan los factores activadores de la angiogénesis. Este proceso es vital para un tumor, ya que por medio de la sangre llegan los nutrientes necesarios para el crecimiento.

Las células cancerosas secretan factores de crecimiento al microambiente tumoral, entre esos factores destaca el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (FCEV) o VEGF en inglés.

### **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).**

Es una glicoproteína. La familia del VEGF está compuesta por 5 miembros (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PlGF). El VEGF-A es el que tiene un papel importante en la angiogénesis.

El VEGF-A tiene la capacidad de unirse a receptores en las membranas de las células endoteliales. Se describen 2 tipos de receptores (VEGFR1 y VEGFR2), la mayoría de los efectos son mediados por el VEGFR2, la interacción con este receptor produce un mayor efecto angiogénico, incrementa la permeabilidad vascular, la supervivencia de las células cancerosas y su proliferación. En cáncer de mama se encuentran muy elevados los niveles de VEGF-A.

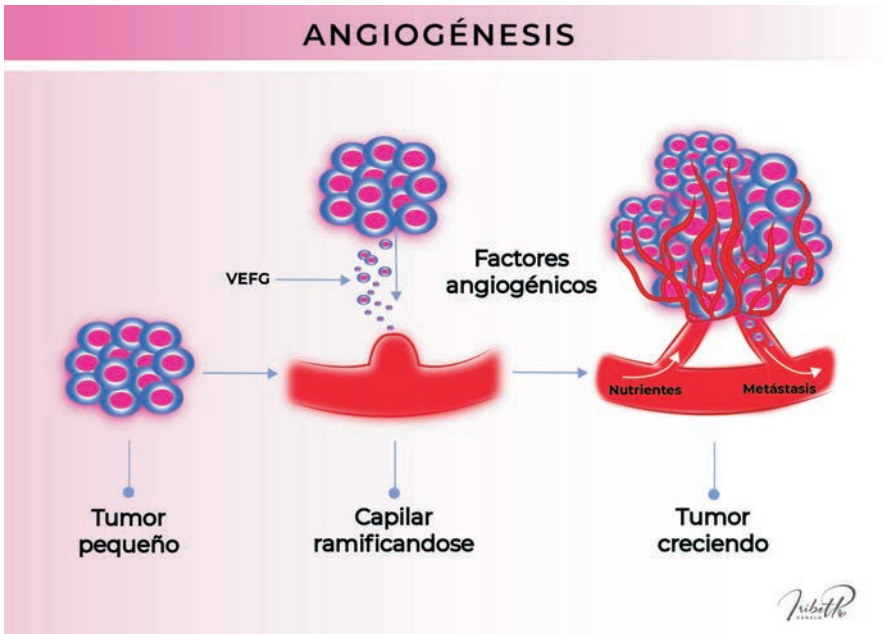
La angiogénesis inicia con un estímulo para la secreción de VEGF, esto va seguido de la degradación enzimática de la membrana basal de los vasos y continua con la proliferación y migración de las células endoteliales en dirección al estímulo angiogénico; el proceso finaliza con la organización de las células endoteliales y células de soporte que dan lugar a nuevos vasos sanguíneos funcionales.

Se describe que la angiogénesis es vital para que los tumores malignos puedan aumentar de tamaño más allá de 2 a 3 mm, también el proceso permite que las células con capacidad de metástasis, puedan salir fuera de la mama.

Las células cancerosas son capaces de crear un microambiente inflamatorio donde predominen los factores activadores de la angiogénesis. Diversos tipos de células del microambiente tumoral como los linfocitos, macrófagos y adipocitos, estimulan la angiogénesis.

La angiogénesis comienza desde los primeros estadios del desarrollo de un tumor. La hipoxia es el principal estímulo inductor de la angiogénesis.

Como los tumores cancerosos dependen de la angiogénesis para su crecimiento y diseminación, detener la angiogénesis puede representar una alternativa terapéutica contra el cáncer.



### Invasión y Metástasis

Es un proceso complejo mediante el cual las células cancerosas consiguen desprenderse del tumor, modificar la matriz extracelular, alcanzar los vasos linfáticos y sanguíneos, para llegar a tejidos fuera de la mama donde pueden multiplicarse y formar nuevos tumores.

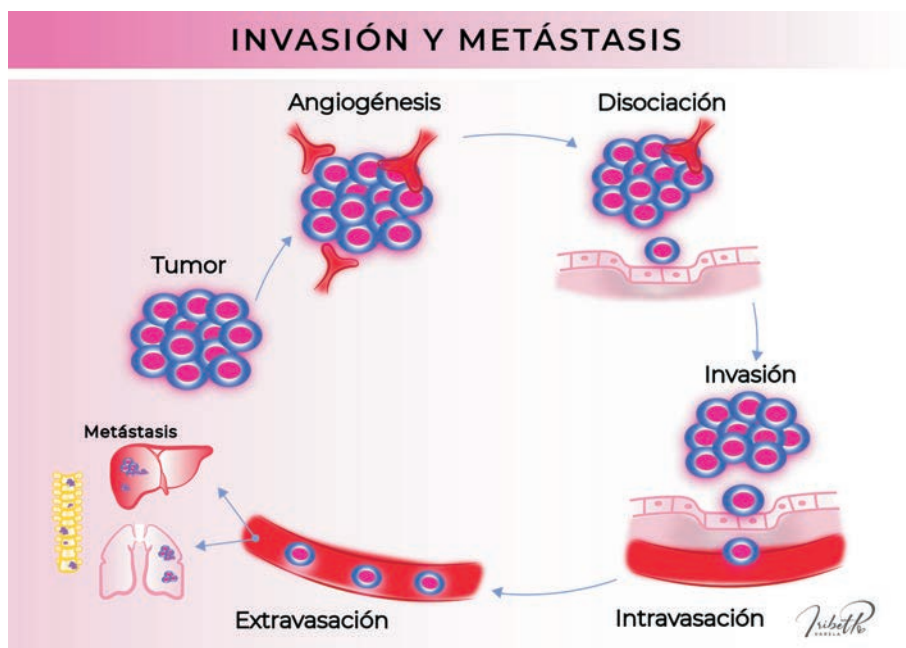
No todas las células de un tumor tienen capacidad de invasión y metástasis, solo un pequeño grupo tienen esa capacidad. Las células con buen potencial metastásico son las que tienen mayor capacidad de modificar el microambiente tumoral para la diseminación, las que tienen mayor capacidad de evadir las células del sistema inmune, las más proliferativas, las más inductoras de angiogénesis y las más resistentes a los tratamientos anticancerosos.

En la fase inicial las células cancerosas degradan la matriz extracelular por medio de enzimas como la catepsina D y las elastasas. Estas enzimas se encuentran amplificadas en pacientes con cáncer de mama.

## Cascada Metastásica. Etapas.

La cascada metastásica es un proceso activo, continuo, complejo y multiescalonado que transcurre a través de las siguientes etapas:

1. Proliferación de las células cancerosas en respuesta a factores de crecimiento.
2. Angiogénesis aumentada; predominan los estímulos y factores proangiogénicos sobre los antiangiogénicos.
3. Pérdida de la adhesión celular, con desprendimiento de las células de la masa tumoral compacta, estas células invaden los tejidos circundantes (microambiente tumoral). Las E-cadherinas son proteínas que mantienen la adhesión celular, cuando estas proteínas pierden su función se produce el desprendimiento de las células de la masa tumoral.
4. Degradación proteolítica de la matriz extracelular del microambiente tumoral, esto se logra por la acción de enzimas metaloproteasas que producen las células cancerosas y los macrófagos tipo M2.
5. Intravasación de las células cancerosas a vasos sanguíneos y linfáticos.
6. Extravasación o salida de las células cancerosas a un tejido u órgano diana, para iniciar un nuevo proceso de crecimiento y formar nuevos tumores.



## **Microambiente Tumoral**

Es el ambiente donde se desarrolla el cáncer, el que rodea a las células cancerosas y está formado por células del estroma mamario, vasos sanguíneos y linfáticos.

Las células cancerosas pueden cambiar su microambiente afectando la forma en que el tumor crece y se disemina, hay mucha interacción entre las células cancerosas y las células del microambiente.

Entre las principales células que forman el microambiente están las células del sistema inmune (macrófagos y linfocitos), los fibroblastos y las células grasas o adipocitos.

Es importante comprender los mecanismos de interacción entre las células cancerosas y las del microambiente, también el papel que desempeñan las células del microambiente en el desarrollo del cáncer.

## **Fibroblastos**

Son células del estroma mamario cuya principal función es la producción de una proteína estructural llamada colágeno, las fibras de colágeno forman parte importante de la matriz extracelular.

Existe una subpoblación de Fibroblastos Asociados al Cáncer (CAF), ellos promueven el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la diseminación, además contribuyen a la remodelación de la matriz extracelular y activan un estado inflamatorio que crea las condiciones para la progresión del cáncer. También se ha descrito que promueven la resistencia a ciertos tratamientos anticancerosos como los quimioterápicos, al aumentar la producción de colágeno tipo 1, el cual impide que el fármaco llegue a la célula tumoral. También se ha descrito que inducen a la resistencia al tratamiento hormonal.

Los Fibroblastos Asociados a Cáncer (CAF) pueden ser activados por el Factor de Crecimiento Tumoral Beta (FGTB), el cual es secretado por las células cancerosas, o por una disminución de actividad de los genes supresores de tumores P53 y PTEN. Estos fibroblastos secretan enzimas metaloproteasas que degradan la matriz extracelular favoreciendo el crecimiento, la invasión y la metástasis.

## **Papel del colágeno en el desarrollo de cáncer de mama.**

El colágeno es la proteína más abundante de nuestro cuerpo y el principal componente de la matriz extracelular, que es la red que mantiene unidas a las células, tejidos y órganos.

La matriz extracelular es el componente predominante del microambiente tumoral.

El colágeno regula la remodelación de la matriz extracelular y puede promover la infiltración tumoral, la angiogénesis, la invasión y las metástasis.

El colágeno participa en la progresión tumoral por medio de las firmas de colágeno asociadas a tumor (TACS).

TACS. (*Tumor associated collagen signature*).

TACS 1. Determina la proliferación del colágeno y la remodelación de sus fibras.

TACS 2. Determina la alineación del colágeno.

TACS 3. Establece el ordenamiento en forma de avenida por donde se desplaza la célula tumoral.

Estas firmas de colágeno promueven la migración y la metástasis.

Estudios recientes señalan que las pacientes con mamas densas son más propensas a desarrollar cáncer de mama agresivos, con tendencia a la diseminación y a la metástasis. La densidad mamaria aumentada (mamas densas) en parte, es causada por aumento del colágeno.

## **Macrófagos**

Son células que forman parte de nuestro sistema inmunitario, participan en la respuesta inmune innata y adaptativa. Su principal función es la fagocitosis.

Los macrófagos son la fracción predominante de los leucocitos del microambiente tumoral. Estos se activan por una variedad de estímulos y pueden diferenciarse en subtipos funcionalmente diferentes favoreciendo o no la progresión tumoral.

Las funciones de los macrófagos pueden variar dependiendo de su localización y las señales químicas que reciban.

## **Tipos funcionales de macrófagos**

### **➤ Macrófagos M1 (Fenotipo M1)**

Estos macrófagos fagocitan bacterias, células extrañas y células tumorales, también presentan los antígenos de las células tumorales a los linfocitos T, para poner en marcha una respuesta inmune adaptativa específica.

Los macrófagos M1 secretan moléculas antitumorales como las interleucinas, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y expresan en su superficie el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y tipo II.

### ➤ **Macrófagos M2 (Fenotipo M2)**

Son estimulados por un tipo de interleucinas de carácter inflamatorio como las IL6-IL8 y por glucocorticoides. Estos macrófagos producen interleucinas y otros componentes involucrados en la respuesta inmune humoral y en el proceso de cicatrización.

Su activación genera un microambiente inflamatorio que favorece la proliferación y diseminación tumoral. En la mayoría de los tumores malignos predominan estos macrófagos M2, debido, en parte, a la ausencia de señales de activación de los macrófagos M1.

Los macrófagos M2 secretan muchas citocinas, proteasas y factores de crecimiento que promueven la angiogénesis, la diseminación y la metástasis.

Estudios recientes sobre el microambiente tumoral se centran en entender la plasticidad de la función de los macrófagos ya que estos juegan un papel importante en el inicio y la progresión de los tumores malignos.

## **Linfocitos T**

Son células del sistema inmunitario que constituyen los principales elementos de defensa contra el cáncer.

Cuando los linfocitos T reconocen antígenos de superficie de las células cancerosas se activan para eliminarlas. Fisiológicamente posterior a la activación y acción del linfocito T, es necesario una señal de freno para que se mantenga un equilibrio y no se produzca sobre activación, para ello los linfocitos T presentan en su superficie unas proteínas receptoras denominadas puntos de control inmunológico (*check-point*).

Los receptores de inhibición de la superficie de los linfocitos T son PD-1 (receptor de muerte programada 1) y CTLA-4 (receptor del antígeno 4 del linfocito T citotóxico), cuando estos receptores son activados se pone freno a la actividad citotóxica de los linfocitos T. Estas proteínas modulan la respuesta de los linfocitos T.

Las células cancerosas expresan en su superficie proteínas PD-L1 y PD-L2; estos son ligandos de los receptores PD-1 de los lin-

focitos T, cuando los ligandos se unen al receptor PD-1, se produce la señal inhibitoria que lleva a la inactivación del linfocito T, de esta forma las células cancerosas logran escapar de la acción citotóxica del linfocito T.

La acción de los linfocitos T constituye la base de la inmunoterapia en el tratamiento contra el cáncer. Se han desarrollado fármacos (anticuerpos monoclonales) que inhiben los puntos de control inmunológico, liberando el freno de los linfocitos T, de tal manera que estos puedan mantener su actividad citotóxica antitumoral.

También se ha desarrollado una terapia con células T-CAR, donde se extraen linfocitos de un paciente, se modifican y cultivan en laboratorio para luego ser inyectados al paciente.

Mantener y potenciar la acción de los linfocitos T, es una inmunoterapia innovadora en el tratamiento del cáncer.

### **Adipocitos (Células grasas)**

Las células del tejido graso o adipocitos forman parte importante del microambiente tumoral. Ellas interactúan con las células cancerosas, producen unas moléculas que actúan como mediadores inflamatorios y favorecen el crecimiento, progresión y diseminación del cáncer de mama.

Los adipocitos activados liberan las interleucinas (IL6-IL8), que regulan la función de otras células del microambiente tumoral, inducen la activación de receptores de membrana, de la quimiotaxis, la proliferación celular y el crecimiento. Estas interleucinas generan una respuesta inflamatoria que favorece la carcinogénesis.

Comprender y controlar la comunicación (interacción) entre las células cancerosas y los adipocitos del microambiente, pudiera ser una estrategia terapéutica futura contra el cáncer de mama.

En el tejido graso intramamario también se realiza la síntesis de estrógenos (estradiol) por el mecanismo de reconversión periférica mediado por la enzima aromatasas; esto incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer de mama y el riesgo de recurrencia.

El papel de los adipocitos en la progresión del cáncer de mama, puede explicar porque el sobrepeso o la obesidad son considerados un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama y de su recurrencia. La obesidad es un factor de pronóstico negativo.

Los principales eventos moleculares que ocurren en los adipocitos y están relacionados con la carcinogénesis mamaria son:

1. Aumento de la síntesis de estrógenos por acción de las enzimas aromatasas.
2. Aumento de los niveles de la hormona Leptina.
3. Disminución de la hormona Adiponectina.
4. Aumento de la hormona Resistina.
5. Aumento de los niveles de factores relacionados con la inflamación que se producen en los fibroblastos que infiltran el tejido adiposo.

### **Lipotransferencia mamaria y cáncer de mama**

La lipotransferencia mamaria o lipoinyección mamaria consiste en inyectar grasa autóloga de otra parte del cuerpo en la mama, con la finalidad de corregir defectos cosméticos que son consecuencias del tratamiento quirúrgico y radioterápico del cáncer de mama.

Algunas investigaciones señalan que la lipotransferencia mamaria podría incrementar la carcinogénesis mamaria y promover la recurrencia local de la enfermedad.

### **Inflamación crónica y cáncer**

La inflamación crónica es la que se mantiene durante un período prolongado de tiempo (semanas, meses o años).

Esta inflamación también ocurre en el microambiente tumoral. En la respuesta inflamatoria participan células del sistema inmunitario, células del microambiente y mediadores de inflamación denominados citocinas. El ambiente celular inflamatorio es esencial para el desarrollo del cáncer, las citocinas producidas por células del microambiente promueven la angiogénesis necesaria para el crecimiento tumoral.

### **Inhibidores de la COX-2**

La COX-2 es una isoenzima que cataliza la reacción de síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Las prostaglandinas están relacionadas con el dolor, la inflamación y el desarrollo de cáncer.

La COX-2 está aumentada en procesos patológicos y en respuesta a mediadores inflamatorios. Muchos estudios experimentales han demostrado que las células cancerosas sobreexpresan la COX-2, esta se encuentra aumentada en cáncer de mama y en otros cánceres.



Los inhibidores de la COX-2 son fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que inhiben selectivamente la COX-2, mejorando el dolor y la inflamación.

Los inhibidores de la COX-2 pudieran ser utilizados en el tratamiento del cáncer en combinación con otros tratamientos como la quimioterapia y la radioterapia.

Entre los principales efectos tóxicos de los inhibidores de la COX-2 tenemos: la cardiotoxicidad y su efecto protrombótico. Estos efectos limitan su utilización en el tratamiento del cáncer de mama.

### **Atributos moleculares del cáncer de mama (*Hallmarks* o rasgos del cáncer)**

El cáncer de mama es una enfermedad celular de origen genético. La comprensión de las características de las células cancerosas ha sido clave para mejorar las tasas de supervivencia y curación de esta enfermedad. Desde el 2000, Hanahan y Weinberg describieron los *hallmarks* o rasgos del cáncer como las capacidades que van adquiriendo las células cancerosas durante el desarrollo y progresión del cáncer; entre ellas tenemos:

#### **1. Autosuficiencia en las señales de crecimiento.**

Las células cancerosas generan sus propias señales de crecimiento por acción de genes que activan la proliferación como el oncogén HER 2 y otros factores de crecimiento que actúan por mecanismos autocrinos y paracrinos.

#### **2. Insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento.**

Debido a mutaciones de genes supresores como el P53, PTEN y los BRCA, las células cancerosas no tienen inhibición en su proliferación y crecimiento.

Estos genes cuando están mutados se inactivan y pierden sus funciones reguladoras del ciclo celular, de reparación del ADN y de inducir la apoptosis

#### **3. Evasión del mecanismo de muerte celular programada (apoptosis).**

Por diversos mecanismos las células cancerosas evaden la muerte celular programada o apoptosis. La ausencia de función del PTEN Y P53 inactivan la apoptosis.

#### **4. Inducción de la angiogénesis.**

Las células cancerosas secretan de manera significativa el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (FCEV), lo cual incrementa la

angiogénesis. Por este mecanismo las células cancerosas se aseguran un aporte de sangre suficiente y con ello los nutrientes necesarios para su crecimiento y diseminación.

### **5. Capacidad de invasión y metástasis.**

La invasión y metástasis es un proceso complejo mediante el cual las células cancerosas se desprenden de la masa tumoral, logran modificar la matriz extracelular, alcanzan los vasos sanguíneos y linfáticos para llegar a tejidos fuera de la mama donde se desarrollarán para formar nuevos tumores. Solo un pequeño grupo de células tienen capacidad de metastatizar o buen potencial metastático. Estas células tienen mayor capacidad de modificar el microambiente tumoral, mayor capacidad de evadir los linfocitos y macrófagos, mayor capacidad proliferativa, mayor capacidad de angiogénesis y son más resistentes a los tratamientos anticancerosos.

Las células con capacidad metastásica tienen mayor capacidad de degradar la matriz extracelular por medio de enzimas como las elastasas y la catepsina D.

### **6. Evasión de la destrucción mediada por el sistema inmunitario.**

Por diversos mecanismos, las células cancerosas evaden la acción de las células del sistema inmunitario, principalmente de los linfocitos T y de los macrófagos. En algunos casos no presentan antígenos en su superficie para no ser reconocidos, en otras oportunidades activan los puntos de control inmunológicos de los linfocitos T (PD1 y CTL4), o también emiten señales que inactivan a los macrófagos.

### **7. Heterogeneidad tumoral e inestabilidad genómica.**

En un tumor existen diferentes subpoblaciones celulares con diferencias en antigenicidad, velocidad de crecimiento, sensibilidad a fármacos y capacidad de diseminación y metástasis.

Las células con capacidad de metastatizar son genéticamente inestables, ellas se encuentran en equilibrio con otras subpoblaciones celulares, cuando este equilibrio se pierde, se generan las nuevas variantes de células tumorales más agresivas, con mayor capacidad de proliferación y metástasis.

La masa tumoral tiene inestabilidad genómica con una mayor capacidad de error en la replicación del ADN, que asociado a las defi-

ciencias en los mecanismos de reparación, conlleva al crecimiento, diseminación y metástasis.

### 8. Alteración del metabolismo celular.

Las células cancerosas tienen un metabolismo elevado con alta demanda de glucosa. Utilizan el metabolismo anaerobio y otras vías alternativas del metabolismo de carbohidratos para generar ATP en el ciclo de Krebs.

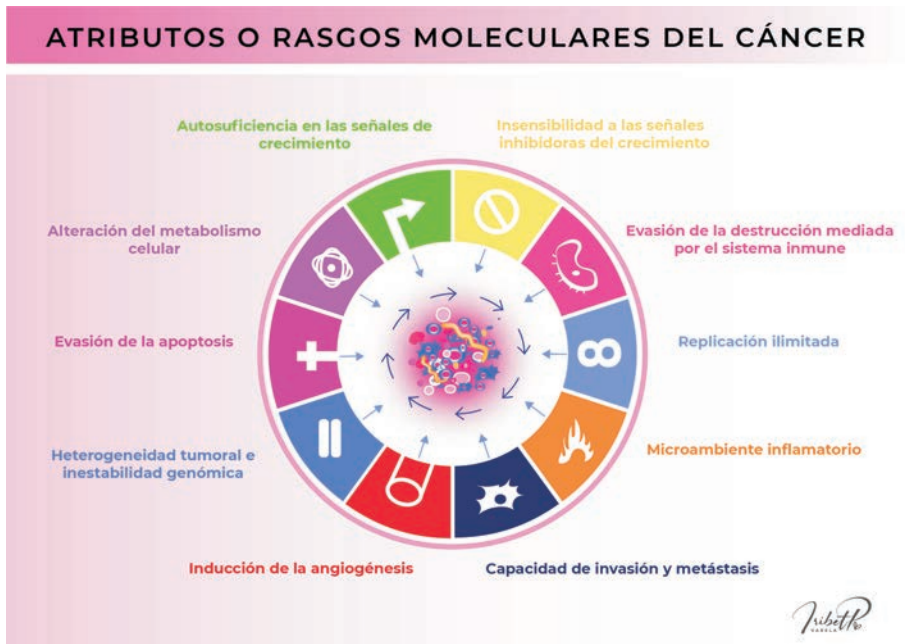
### 9. Microambiente inflamatorio.

Las células cancerosas se desarrollan en un ambiente celular inflamatorio y envían señales a las células del microambiente tumoral como los fibroblastos, macrófagos y adipocitos para que favorezcan su crecimiento, diseminación y metástasis.

### 10. Inmortalidad y replicación sin fin.

Las células cancerosas activan las enzimas telomerasas que evitan el acortamiento de los telómeros de los cromosomas y hacen que las células cancerosas tengan una capacidad de replicación ilimitada.

La telomerasa está inactiva en la mayoría de las células maduras del organismo.



## **Nuevas estrategias para el manejo del cáncer**

El conocimiento y la comprensión de los atributos moleculares de las células cancerosas han permitido el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento del cáncer de mama. Algunas de ellas ya están establecidas con indicaciones basadas en evidencias, como los anti angiogénicos, inhibidores de la PARP, inhibidores de ciclinas, terapias dirigidas al factor de crecimiento epidérmico (HER 1), inhibidores de los puntos de control inmunológico y otras inmunoterapias.

Otras terapias están en desarrollo en fases experimentales. Hoy en día todos estos rasgos o atributos moleculares siguen siendo objeto de muchas investigaciones con la finalidad de caracterizar molecularmente al cáncer y desarrollar biomarcadores pronóstico predictivos, y tratamientos dirigidos a controlar los mecanismos celulares y las vías de señalización que se encuentran alteradas en el cáncer de mama.

La investigación molecular y genética representa el presente y el futuro del tratamiento del cáncer de mama.

### **Células madre del cáncer de mama (*Breast cancer stem cells* o CSC)**

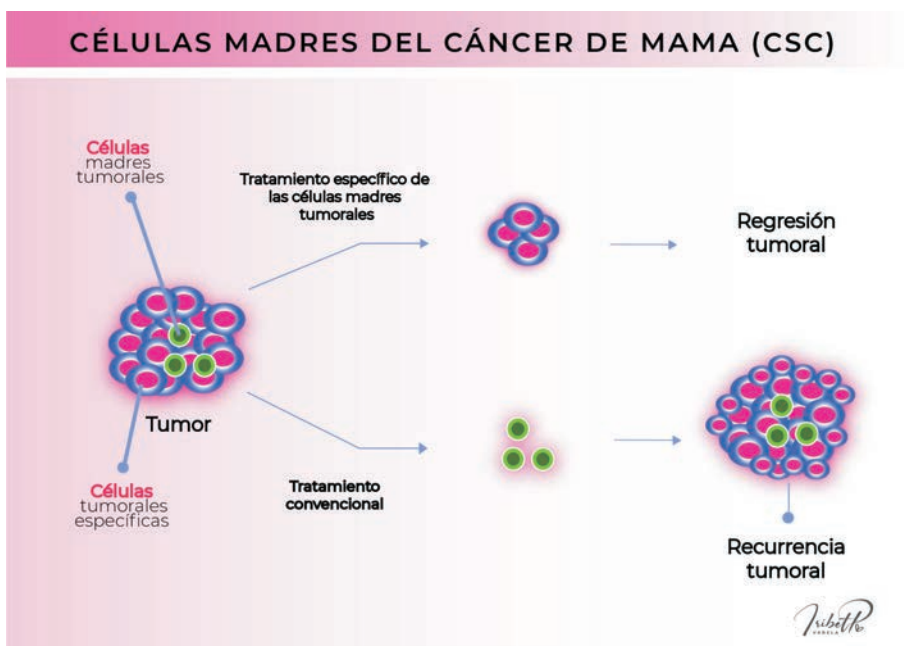
Es una subpoblación de células del cáncer de mama con alta capacidad de formación de tumores. Son pluripotenciales, tienen capacidad proliferativa aumentada y pueden dar origen a tumores al ser trasplantadas.

Elas pueden dar origen a otras células CSC y a células no CSC, las CSC son resistentes a los tratamientos anticancerosos como la quimioterapia y también resistentes a radioterapia. Son las que mantienen vivo al tumor después de los tratamientos y garantizan la permanencia tumoral.

Las células madre del cáncer de mama (CSC) representan solo un pequeño grupo del total de células de un tumor canceroso, tienen elevado potencial para la diseminación y la metástasis.

Los marcadores que identifican las CSC son: CD44, CD24 y ALDH1.

Es de gran importancia detectar las células madre que componen un tumor mamario maligno. La caracterización molecular de estas CSC se ha convertido en uno de los campos más activos de la investigación oncológica, ya que los tratamientos dirigidos a ellas podrían dar lugar a la eliminación completa del tumor y a la curación de la enfermedad.



## Epigénética en cáncer de mama

En el desarrollo del cáncer de mama participan carcinógenos tanto endógenos como exógenos, mutaciones hereditarias y el azar.

Los mecanismos endógenos se dividen en genéticos y epigénéticos. Los genéticos están relacionados con mutaciones de los genes, estas mutaciones alteran la estructura molecular o secuencia de la molécula de ADN.

Los cambios epigénéticos corresponden a una alteración de la expresión de los genes, que no se acompaña de modificaciones en la secuencia del ADN, pero que sí afecta su función. La epigénética estudia los factores del entorno, su interacción con los genes y su posible transmisión hereditaria.

Principales mecanismos epigénéticos

- Metilación del ADN.
- Modificación de las histonas.
- Expresión de pequeños ARN no codificantes (miRNA).
- Factores moduladores de la cromatina.
- Ubiquitinación y fosforilación.

La metilación del ADN es el cambio epigenético más común. Los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles, la FDA ha aprobado drogas que revierten la metilación del ADN (agentes desmetilantes) e inhibidores de histonas desacetilasas, ambos han mostrado buena acción antitumoral. El potencial terapéutico de la epigenética amerita más investigación.

### **Secuenciación del genoma del cáncer de mama (Perfil genético del cáncer)**

El cáncer de mama es una enfermedad de origen genético producida por alteraciones en los genes que regulan la proliferación de las células mamarias. Estas mutaciones pueden ser heredadas de los padres o se pueden adquirir a lo largo del tiempo, por efecto de carcinógenos o por errores espontáneos de la replicación del ADN (azar).

Un tumor mamario maligno tiene una combinación única de mutaciones, la secuenciación del ADN es un análisis para identificar esas mutaciones. Esto es muy importante ya que se pueden identificar las mutaciones de los genes implicados en el desarrollo y progresión de un tumor mamario maligno.

Identificar estas mutaciones por medio de un estudio genómico es de mucha utilidad en la oncología mamaria, por los siguientes motivos:

Permite predecir el pronóstico de la enfermedad, las pruebas genómicas o firmas genéticas, analizan el comportamiento de un grupo de genes relacionados con la proliferación celular, la invasión, la angiogénesis, la diseminación y la metástasis. Pruebas como Oncotype Dx, Mammaprint y Endopredict estiman el riesgo de recurrencia que tiene un grupo de pacientes con cáncer de mama, con receptores hormonales positivos (Luminal A y B), en estadios tempranos I y II y con pocos ganglios linfáticos afectados (2 o 3).

Si el riesgo de recurrencia es bajo, la paciente solo amerita tratamiento hormonoterápico. Mientras que, si el riesgo de recurrencia es alto, la paciente amerita quimioterapia adicional al tratamiento hormonoterápico. Con el uso de estas pruebas se pueden evitar tratamientos innecesarios.

En la actualidad, el uso de estas pruebas no está estandarizada, son pruebas de mucha tecnología y alto costo. No todos los centros oncológicos disponen de estas pruebas.

El estudio de las mutaciones de un tumor mamario maligno también es importante para determinar nuevos blancos terapéuticos más selectivos y eficaces para el tratamiento contra el cáncer de mama.

### **Otras Pruebas Genómicas**

La necesidad de manejar el cáncer de mama ha llevado al desarrollo de nuevos estudios para la identificación de nuevas dianas terapéuticas entre los cuales mencionaremos:

#### **Oncodeep**

Es un estudio genómico, que analiza hasta 313 genes que están relacionados con la proliferación celular, el crecimiento y la diseminación del cáncer. El test permite detectar mutaciones de los genes más importantes implicados en la carcinogénesis. Secuencia en su totalidad genes como:

- KRAS
- BRAF
- EFGR
- PTEN
- CDK4
- C-MYC
- PIK3/CA
- HER 2
- AKT y otros

El estudio incluye pruebas moleculares especiales como la inmunohistoquímica, también proporciona información sobre la sensibilidad a diferentes tratamientos anticancerosos como las quimioterapias y terapias dirigidas. Este test ayuda al equipo médico tratante a tomar mejores decisiones terapéuticas que estén basadas en las alteraciones genéticas y moleculares presentes en el tumor.

#### **FoundationOne CDx**

Es un estudio genómico que permite detectar mutaciones y alteraciones moleculares de un tumor maligno.

La FDA ha aprobado la prueba FoundationOne CDx, para obtener el perfil genómico completo de tumores sólidos.

La prueba proporciona un informe que incluye el perfil genómico completo del tumor en cada paciente, las terapias disponibles asociadas a ese perfil y también información sobre ensayos clínicos relacionados.

Esta prueba ya puede ser utilizada como un sistema de diagnóstico complementario en pacientes con tumores sólidos, para la selección de terapias dirigidas. La prueba analiza 324 genes causantes de tumores sólidos, puede utilizarse en cáncer de pulmón, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y de mama.

### **Diferencias entre pruebas genéticas y pruebas genómicas en cáncer de mama**

Las pruebas genéticas y genómicas se utilizan para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Al identificar genes mutados se puede establecer el diagnóstico de susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama o a tener una recurrencia, así como también, permite encontrar nuevas terapias más efectivas y eficaces.

### **Pruebas o Test Genéticos**

Se realizan en sangre o saliva. Permiten detectar mutaciones en genes que aumentan el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer, lo cual ayuda a establecer estrategias para la disminución de el riesgo y la selección de terapias en algunos casos. Ejemplo: Las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama, ovario y otros. También son útiles para la selección de terapias con inhibidores de la PARP en cáncer de mama triple negativo debido a estas mutaciones.

### **Pruebas o Test Genómicas**

Se realizan con una muestra de tumor, identifica mutaciones en genes relacionados con la proliferación celular, angiogénesis, invasión y metástasis. Son útiles en:

1. Predecir el comportamiento biológico del tumor y establecer el riesgo de recurrencia. (Oncotype, Mammaprint, Endopredict, Prosigna y otras).
2. Útil en la selección de terapias personalizadas en base a mutaciones específicas, valoración de la sensibilidad a tratamientos anticancerosos. (OncoDeep, FoundationOne CDx).



## **Proteómica en cáncer de mama**

La proteómica estudia las proteínas que desempeñan las funciones claves para la supervivencia tanto de las células normales como de las cancerosas.

La mayoría de los tratamientos se dirigen a las proteínas, por lo tanto, una buena manera de conocer si un tratamiento es eficaz es analizar de manera directa la proteína a la cual se dirige. Para mejorar la sobrevida y lograr la curación del cáncer de mama es muy importante el estudio, tanto de los genes como de las proteínas implicadas en los procesos claves para la supervivencia de las células cancerosas.



## CAPÍTULO III. RIESGO Y FACTORES DE RIESGO

### Riesgo de desarrollar cáncer de mama

El riesgo de desarrollar cáncer de mama es la probabilidad que tiene una persona, mujer u hombre, de desarrollar la enfermedad. En el hombre el cáncer de mama es muy infrecuente, representa el 1% a 2% del total de los casos, mientras que en las mujeres es el más frecuentemente diagnosticado. El riesgo de desarrollar cáncer de mama en una mujer puede ser bajo, moderado o alto, dependiendo de la cantidad y el tipo de factores de riesgo que cada una tenga.

Un factor de riesgo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es cualquier rasgo, característica, o exposición de una persona, que aumente su probabilidad de sufrir de una enfermedad o lesión.

### Clasificación de los factores de riesgo

- **No modificables:** Son aquellos que no se pueden cambiar, entre ellos tenemos: el sexo, la edad, antecedentes personales patológicos de cáncer, antecedentes reproductivos, hormonales y antecedentes familiares de cáncer.
  - **Sexo:** El cáncer de mama es poco frecuente en hombres.
  - **Edad:** El riesgo aumenta con la edad, es más frecuente a partir de los 40 a 45 años de edad. Las nuevas investigaciones señalan que el cáncer podría ser la consecuencia del envejecimiento celular.
  - **Antecedentes personales de cáncer de mama:** Es uno de los principales factores que incrementa el riesgo. La mujer que se diagnóstica y se trata de un cáncer de mama queda en riesgo aumentado de reaparición de la enfermedad y de desarrollar otro cáncer en la mama contralateral.
  - **Edad de la menarquía y la menopausia:** Al tiempo comprendido entre la menarquía (primera menstruación) y la menopausia (cese de la menstruación) se le denomina ventana hormonal o estrogénica, mientras más larga sea esta ventana,

mayor será el riesgo, ya que hay más tiempo de exposición a los estrógenos, es decir, si la menarquía es temprana (antes de los 12 años) y la menopausia es tardía (después de los 55 años), mayor será el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

➤ **Patologías mamarias con atipias:** si la mujer ha presentado una lesión y esta ha sido extraída para análisis histológico y reporta una lesión proliferativa con atipias celulares como la hiperplasia ductal atípica, esto es un factor que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

➤ **Antecedentes familiares de cáncer de mama:** El riesgo aumenta si se tiene familiares en primer grado de consanguinidad como padre, madre, hermana o una hija, así como también, el riesgo es mayor si se tiene varios integrantes de la familia con cáncer de mama, bien sea del lado de la madre o del padre. Si se tiene uno o más familiares masculinos con cáncer de mama; también si hay algún miembro de la familia con cáncer de mama bilateral que se haya presentado a temprana edad (antes de los 50 años), habrá un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Estos factores incrementan la posibilidad de que se tenga una mutación de los genes BRCA

➤ **Modificables:** Son aquellos que las personas pueden cambiar, tienen que ver con hábitos o estilos de vida; cambiar algunos hábitos como la alimentación inadecuada y su consecuencia que es el sobrepeso y la obesidad, disminuye significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama en la mujer sana y también disminuye el riesgo de recurrencia en la mujer ya tratada por cáncer de mama.

➤ **Sobrepeso y obesidad:** El sobrepeso y la obesidad están asociados a un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama. En las mujeres antes de la menopausia los ovarios producen la mayor cantidad de estrógenos, y el tejido adiposo solo una pequeña cantidad, después de la menopausia, los ovarios dejan de producir estrógenos y la mayor parte de estos se producen en el tejido adiposo, por un mecanismo de conversión periférica de precursores androgénicos en estrógenos, este proceso se denomina aromatización.

El exceso de tejido adiposo después de la menopausia puede elevar los niveles de estrógenos y aumentar la probabilidad de que se desarrolle cáncer de mama. También las mujeres con so-

brepeso y obesidad presentan niveles altos de insulina en sangre, los cuales están asociados al desarrollo de cáncer de mama. Mantener un peso adecuado es una de las principales medidas o estrategias de reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres sanas y de reducir el riesgo de que el cáncer reaparezca (recurrencia o recaída) en las pacientes ya tratadas por cáncer de mama.

El peso debe ser equilibrado y constante, se entiende por equilibrado o adecuado, aquel peso en el cual la persona se ve y se siente bien, siempre acorde con el índice de masa corporal (IMC).

El índice de masa corporal es una relación numérica entre el peso y la talla de la persona, se calcula dividiendo el peso (en kilogramos), entre la talla (en metros) al cuadrado.

$$IMC = \frac{Peso(kg)}{(Talla)^2}$$

- Si el valor obtenido está entre 20-25, se tiene un peso óptimo.
- Si el valor obtenido está entre 25-30, se encuentra en sobrepeso.
- Si el valor obtenido está por encima de 30 se considera obesidad.

➤ **Alimentación.** Ningún alimento o dieta puede prevenir el desarrollo de cáncer de mama, algunos alimentos hacen que nuestro organismo este más sano, fortalecen nuestro sistema inmunológico y ayudan a reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres sanas y el riesgo de que reaparezca en mujeres tratadas o en tratamiento por cáncer de mama.

Ciertos alimentos pueden ayudar a disminuir los efectos secundarios de los tratamientos para el cáncer y también ayudan a que el tratamiento sea más eficaz, permiten al cuerpo recuperarse con mayor rapidez. Numerosas investigaciones sobre la relación entre la alimentación y el riesgo de recaída en pacientes ya tratadas han analizado los hábitos alimentarios, se ha demostrado que consumir una dieta rica en vegetales, frutas, granos, proteínas como el pescado y pollo, están asociadas a una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama, en comparación con personas que tienen dietas ricas en azúcares refinados, grasas saturadas, carnes rojas (res, cerdo), carnes procesadas como los tocinos, salchichas y embutidos.

El Índice de Inflamación Dietética (DII), refleja el potencial inflamatorio de una dieta. Un estudio de un grupo en España (GEICAN), examina la asociación entre el Índice de Inflamación Dietética y el desarrollo de cáncer. La inflamación se ha relacionado con el cáncer por medio de dos vías:

1. Daño celular oxidativo por radicales libres.
2. El ambiente inflamatorio que es necesario para el crecimiento tumoral maligno.

Una dieta que incluya alimentos ricos en nutrientes antiinflamatorios podría reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Algunos de los alimentos y nutrientes con efectos antiinflamatorios son:

- Ajo.
- Cebolla.
- Orégano.
- Jengibre.
- Cúrcuma.
- Frutas y verduras (ricas en vitamina A, C, D, E y otros antioxidantes).
- Pescados con alto contenido de ácidos grasos Omega 3.
- Aceite de Oliva.

## **Dieta Mediterránea**

Es una forma de alimentación equilibrada basada en verduras, vegetales, frutas, cereales, legumbres, aceite de oliva y una preferencia del pescado por encima de las carnes rojas. Esta dieta es baja en grasas saturadas, alta en grasas monoinsaturadas (el aceite de oliva es la principal fuente de grasa), es rica en antioxidantes y fibras (provenientes de las frutas, vegetales, verduras y frutos secos) y baja en proteína animal. Esta dieta fortalece el sistema inmunológico y se asocia a una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama, retrasa el envejecimiento celular y la aparición de enfermedades crónicas como las cardiovasculares, metabólicas y neurodegenerativas.

Numerosos estudios han mostrado una fuerte correlación entre el consumo de grasa animal (grasas saturadas) y el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, así como también, el consumo de carnes rojas de manera inadecuada (abundante cantidad, fritas o

asadas) causa el mismo efecto, esto se debe a que las carnes rojas contienen unas sustancias químicas llamadas aminas heterocíclicas que son potencialmente carcinógenas.

La dieta mediterránea parece tener un importante efecto protector contra el cáncer.

### **Antioxidantes exógenos y cáncer**

Los antioxidantes exógenos se comercializan en formas de tabletas, capsulas, comprimidos, etc. Estudios experimentales han mostrado que los antioxidantes que se han utilizado con la creencia de que pueden ayudar a reducir el riesgo de aparición de enfermedades crónicas y de cáncer, pueden en realidad promover el crecimiento de tumores y el desarrollo de metástasis. Durante mucho tiempo se ha presentado la hipótesis de que los antioxidantes prevenían el desarrollo de cáncer ya que neutralizan los radicales libres que se generan en el metabolismo celular (oxidaciones biológicas), y que estos pueden dañar el ADN de las células. Algunos estudios señalaban que con mayores concentraciones de antioxidantes exógenos se impide el daño que los radicales libres producen al ADN de las células y se evita el desarrollo de cáncer, sin embargo, múltiples estudios clínicos grandes aleatorizados de prevención, controlados con placebo, mostraron resultados que fallan en apoyar esta hipótesis; algunos de los estudios más grandes tuvieron que suspenderse porque los pacientes que recibían antioxidantes exógenos tuvieron una incidencia mayor de cáncer y metástasis, en comparación con los pacientes que no recibían antioxidantes exógenos.

Los datos de los estudios sugieren que el uso de antioxidantes exógenos podría ser peligroso en pacientes con cáncer. Como no hay una clara evidencia de que estos sean beneficiosos se debe sugerir a las pacientes con cáncer que eviten el uso de suplementos nutricionales.

Es importante plantear la siguiente interrogante, ¿Los suplementos nutricionales ayudan a reducir el riesgo de cáncer de mama? Hasta el momento ningún suplemento nutricional (incluyendo vitaminas, minerales y productos herbarios) ha demostrado claramente que ayuda a reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama o de que este progrese o reaparezca. Como ningún estudio ha demostrado que tomar suplementos vitamínicos reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama, se sugiere que los requerimientos de vitaminas y antioxidantes provengan solo de los alimentos.

Es conveniente hablar también, del selenio y su relación con el cáncer, empezando por su definición, es un oligoelemento antioxidante, está relacionado a la vitamina D. Se le considera un elemento anti envejecimiento celular con efecto protector contra enfermedades crónicas ligadas al envejecimiento y cáncer por su acción antioxidante. Las células requieren una mínima cantidad de selenio para su funcionamiento normal y este oligoelemento se obtiene de los siguientes alimentos: pescado, vegetales, nueces, mariscos, pollo, huevo, granos, ajo, champiñón, cereales, pastas, carnes rojas y otros. Actualmente no existen pruebas o estudios concluyentes de que la administración de suplementos de selenio disminuya el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

### **Ejercicios Físicos**

Realizar ejercicios físicos trae muchos beneficios para la salud en general, mejora el sistema cardiovascular, inmunológico y el metabolismo. Muchos estudios han reportado que realizar ejercicios físicos aeróbicos de manera regular está asociado a una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama, dicha disminución es variable y depende de la regularidad e intensidad con la cual se realizan los ejercicios físicos. Estudios grandes y a largo plazo demuestran que las mujeres que realizan ejercicios físicos moderados o intensos, durante 3 a 4 horas a la semana, tienen entre un 30 a 40% menos riesgo de desarrollar cáncer de mama, esto aplica para todas las mujeres y a cualquier edad.

La modalidad de caminar a paso rápido (*power-walking*), es una actividad física que por lo general puede ser realizada por mujeres a cualquier edad y condición física y es recomendable realizarla durante 40 a 60 minutos, 3 a 4 veces por semana. Un estudio de la *Women's Health Initiative* demostró que el caminar a paso rápido disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mamá hasta en un 18%.

Las pacientes con cáncer de mama pueden hacer distintos tipos de ejercicios físicos; es importante que ellas mantengan una rutina a ese respecto. Estos mejoran los síntomas y efectos secundarios de los tratamientos y disminuyen el riesgo de que el cáncer reaparezca, también reducen la fatiga crónica, ayudan a prevenir la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, mejorando las limitaciones funcionales provocadas por los tratamientos antitumorales.



También producen bienestar y mejoran la autoestima de la mujer; sin embargo, no existe un tipo de ejercicio físico perfecto, por lo cual se recomienda combinar ejercicios cardiovasculares (aeróbicos) y de fuerza (pesas) en base a la condición de cada paciente. El mínimo de ejercicios físico recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las pacientes con cáncer es de 30 minutos por 5 días a la semana.

Cabe destacar que los ejercicios físicos son una de las estrategias más importantes de disminución de riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres sanas y de disminución del riesgo de que reaparezca con mujeres ya tratadas por cáncer de mama.

## **Alcohol**

Numerosos estudios han demostrado que las bebidas alcohólicas aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres sanas al igual que el riesgo de recurrencia en mujeres ya tratadas por cáncer de mama. Entre los mecanismos que han sido propuestos para explicar cómo el alcohol induce al desarrollo de cáncer (carcinogénesis) tenemos:

1. El alcohol produce daño directo al ADN de las células mamarias mediado por las sustancias tóxicas que se derivan de la metabolización del etanol, como el acetaldehído.
2. El alcohol incrementa la permeabilidad de la membrana celular de las células mamarias a sustancias carcinogénicas.
3. El alcohol incrementa los niveles de estrógenos y estos son potencialmente carcinogénicos.

Las bebidas alcohólicas pueden contener una cantidad de contaminantes cancerígenos tales como las nitrosaminas, fenoles e hidrocarburos. Las investigaciones más recientes revelan sistemáticamente que las bebidas alcohólicas como las cervezas, los vinos y los licores, aumentan el riesgo de las mujeres de desarrollar cáncer de mama. En comparación con las mujeres que no beben, las mujeres que consumen bebidas alcohólicas tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de mama.

Debido a esta problemática, es importante plantearse la siguiente interrogante ¿Existe un consumo de alcohol mínimo saludable? Una importante investigación publicada en la revista THE LANCET relaciona la ingesta de alcohol con muchos problemas de salud tales como cáncer, cirrosis hepática, pancreatitis, enfermedad úlcero péptica y

otras. Las conclusiones más relevantes de este estudio es que no hay un nivel de consumo saludable de alcohol, el nivel más seguro es cero bebidas con alcohol. Los investigadores señalan que, aunque se han visto algunos efectos beneficiosos en enfermedades isquémicas y en la diabetes en las mujeres, estos efectos se ven solapados cuando se toman en cuenta los riesgos globales, especialmente por la fuerte asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de padecer cáncer y otras enfermedades.

## **Cigarrillos**

En el cigarrillo se encuentran sustancias como hidrocarburos policíclicos, aminos heterocíclicas y otros compuestos potencialmente carcinogénicos. Las investigaciones acerca de la relación entre el hábito de fumar y el riesgo de desarrollar cáncer de mama han mostrado los siguientes resultados:

1. Aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en fumadoras de larga data (aquellas que tienen más de 15 años fumando).
2. Aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, en aquellas que tienen antecedentes familiares de cáncer de mama y de ovario.
3. Aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en fumadoras antes del primer embarazo a término.
4. Aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en fumadoras pasivas.

El hábito de fumar es un factor de riesgo para cáncer de mama y muchas otras patologías y es un factor que puede ser modificado por la persona.

## **Embarazo y lactancia**

El embarazo antes de los 30 años y la lactancia tienen un efecto protector a la glándula mamaria. Se han relacionado con una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

## **Terapias hormonales**

Los estrógenos son considerados como sustancias carcinógenas capaces de inducir el desarrollo de cáncer de mama. Las diversas terapias hormonales como la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), terapias hormonales para la fertilidad y terapias de anticoncepción de larga data se han relacionado con un grado variable de incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

La terapia de reemplazo hormonal o TRH es el tratamiento más utilizado para los síntomas vasomotores (calorones) y de atrofia urogenital que se presentan en el período de menopausia. Esta mejora síntomas como las mialgias, artralgias, alteraciones del sueño, cambios de humor y disfunción sexual que se pueden presentar en la menopausia. También previene el deterioro de la masa ósea (osteoporosis). Con la TRH se produce un aumento de la densidad mamaria y un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama y es por esto que toda mujer debe ser valorada con mamografía digital y ecografía de alta resolución (buena calidad) antes de iniciar la terapia de reemplazo hormonal.

Se sugiere el primer control mamográfico a los 6 meses de iniciada la TRH; luego el control debe ser anual. Ante cualquier cambio en los estudios de imagen, esté acompañado o no de sintomatología, se debe suspender la TRH y estudiar la imagen, categorizarla, y realizar biopsia, de ser esto necesario.

Toda paciente debe ser evaluada por un especialista (mastólogo) antes de iniciar la terapia de reemplazo hormonal y durante el tiempo en que esta se mantenga.

Las terapias hormonales para la fertilidad también incrementan la densidad mamaria, es decir el volumen y cantidad de tejido glandular de la mama. La densidad mamaria aumentada o mamas densas, se han asociado a mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Hasta ahora los estudios en relación a si los tratamientos hormonales para aumentar la fertilidad incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama no son concluyentes, sin embargo, se sugiere hacer un seguimiento exhaustivo con estudios de imagen a las mujeres que reciben estos tratamientos.

Por último, pero no menos importante debido a su popularidad, está la terapia de anticoncepción con anticonceptivos orales (ACO); las terapias con anticonceptivos orales por largo tiempo (más de 10 años) se han correlacionado con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

En conclusión, los factores de riesgo modificables tienen que ver con el estilo de vida (hábitos), están relacionados a conductas como la alimentación, sobrepeso y obesidad, ejercicios físicos, consumo de bebidas alcohólicas, cigarrillos, decisión de tener hijos y lactar, uso de anticonceptivos orales durante un largo tiempo y terapias estrogénicas como las de fertilidad y las de reemplazo hormonal. Numerosos son los estudios que soportan la relación entre estos factores y el incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama. Estos facto-

res son modificables, una mujer puede disminuir su riesgo de desarrollar cáncer de mama al cambiar o modificar dichos factores.

### Estimación del riesgo de desarrollar cáncer de mama

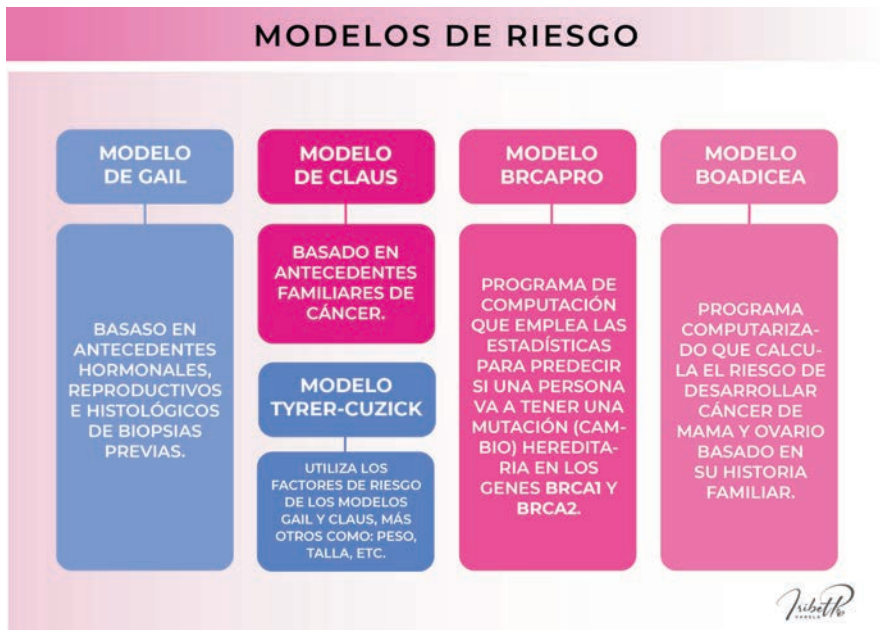
El médico mastólogo puede estimar el riesgo de desarrollar cáncer de mama mediante la aplicación de herramientas computarizadas llamadas modelos de riesgo, estos permiten calcular el riesgo de desarrollar cáncer de mama que tiene una mujer a lo largo de su vida, dichos modelos de riesgo se basan en la combinación de diferentes factores de riesgo. Entre los más utilizados tenemos:

**Modelo de Gail:** está basado en antecedentes reproductivos, hormonales, e histológicos de biopsias previas.

**Modelo de Claus:** Está basado en antecedentes familiares de cáncer de mama.

**Modelo de Tyrer-Cuzick:** Utiliza los factores de riesgo de los modelos de Gail y Claus, más otros factores como el peso, estatura, terapia de reemplazo hormonal, bilateralidad, edad de la menopausia y antecedentes familiares de cáncer de ovario.

**Otros Modelos:** BRCAPRO, BOADICEA, Modelos Myriad I y Myriad II.



Los resultados de la aplicación de alguno de estos modelos dan un puntaje o porcentaje, que permite categorizar las pacientes en grupos de riesgo (bajo riesgo, moderado riesgo o riesgo promedio y alto riesgo). Todas las mujeres tienen riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida, el riesgo varía dependiendo de sus factores de riesgo. Toda mujer debe conocer su riesgo, así como trabajar en cambiar los factores de riesgo modificables (estilos de vida, hábitos) con la finalidad de disminuir su riesgo de desarrollar cáncer de mama.

No existe un modelo ideal. El médico mastólogo tiene un papel fundamental en la aplicación e interpretación de los resultados de los modelos de riesgo.

### **Cáncer Gene**

Es un programa computarizado que incorpora varios modelos de riesgo. Incorpora la información clínica y epidemiológica de cada mujer y calcula el riesgo según cada modelo de forma separada.

La principal ventaja es que permite visualizar el riesgo que tiene una mujer calculado según cada modelo en forma simultánea.

### **Breca Risk**

Breca Risk, por las palabras en inglés *Breast cancer risk* (riesgo de cáncer de mama), es una prueba personalizada de predisposición al desarrollo de cáncer de mama, que establece el riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida de una mujer.

La prueba consta de:

1. Una muestra de sangre para un análisis de ADN.
2. Una mamografía.
3. Un test o cuestionario diseñado para conocer los antecedentes personales de cáncer de mama.

Se une la genética, la imagen (mamografía) y los factores clínicos con el objetivo de impulsar la detección temprana de cáncer de mama y el seguimiento personalizado.

La prueba ha sido desarrollada por un grupo científico de España, avalado por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid (CNIO), el Centro Nacional de Genotipado (CENGEN) y la Universidad de Valencia de España.

Este modelo biocomputarizado estratifica a las mujeres en grupos de bajo, mediano y alto riesgo. Se recomienda su utilización en mujeres desde los 20 hasta los 80 años.

### **Mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama**

La Sociedad Americana contra el Cáncer (*American Cancer Society*) estratifica las mujeres en 2 grupos de riesgo (alto riesgo y riesgo promedio).

Son mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama las que presentan las siguientes condiciones:

1. Mujeres que tienen un riesgo de padecer cáncer de mama durante su vida de 20 a 25% o más, según el modelo de Claus (antecedentes familiares).
2. Mujeres que presentan una mutación del gen BRCA1 o BRCA2.
3. Mujeres que tienen un familiar en primer grado de consanguinidad (madre, padre, hermano, hermana, hijo o hija) con una mutación del gen BRCA1 o BRCA2.
4. Mujeres que han recibido tratamiento con radioterapia en el tórax, cuando tenían una edad entre los 10 y 30 años.
5. Mujeres con síndromes hereditarios de cáncer de mama como el Li-Fraumeni, Cowden o las que tienen parientes de primer grado de consanguinidad con estos síndromes.
6. Mujeres con antecedente personal de cáncer de mama, carcinoma in situ, hiperplasia ductal o lobulillar atípica.
7. Mujeres con mamas extremadamente densas.

### **Mujeres con riesgo promedio**

La sociedad americana contra el cáncer considera que son mujeres con riesgo promedio las que presentan las siguientes condiciones:

1. Tienen un riesgo menor de 20% por el modelo de Claus.
2. No presentan mutación de los genes BRCA.
3. No tienen familiares en primer grado de consanguinidad con mutaciones de los genes BRCA.
4. No recibieron tratamiento con radiación en el tórax antes de los 30 años.

5. No tienen síndromes hereditarios como el LI-FRAUMENI o COW-DEN, ni familiares en primer grado de consanguinidad con estos síndromes.

El uso de cualquier modelo de riesgo y su resultado deben ser discutidos y analizados entre la paciente y su equipo médico.

### **Estrategias para la disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama.**

Existen una serie de medidas para la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama, las cuales enumeramos a continuación:

#### **1. Cambios en los estilos de vida.**

Esta estrategia es eficaz y aplicable a todas las mujeres, independientemente de su riesgo. Mantenerse en un peso adecuado, con una alimentación sana, realizar ejercicios físicos regularmente, no consumir bebidas alcohólicas, no fumar, evitar o restringir los tratamientos con hormonas (estrógenos), tener hijos y desarrollar la lactancia.

#### **2. Reducción del riesgo con medicamentos.**

Esta estrategia solo es aplicable a un grupo de pacientes categorizadas como de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Para estas se pueden utilizar medicamentos antiestrogénicos que pueden ser bloqueantes de la acción de los estrógenos como el Tamoxifen y Raloxifen o medicamentos que inhiben la síntesis de estrógenos como los inhibidores de aromatasa, entre ellos Anastrozol, Letrozole y Exemestano.

#### **3. Cirugía reductora de riesgo de desarrollar cáncer de mama.**

Se debe realizar a mujeres consideradas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad y que tengan una prueba genética BRCA1 o BRCA2 positiva.

La intervención quirúrgica más empleada para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama es la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata. Esta tiene 2 variantes:

- Mastectomía total ahorradora de piel sin preservación del complejo areola pezón (CAP). Se extirpa todo el tejido mamario y el complejo areola pezón.
- Mastectomía total ahorradora de piel con preservación del complejo areola pezón (CAP). Se extirpa el tejido mamario y se preservan la areola y el pezón).

De estas dos variantes, la mastectomía preservadora del complejo areola pezón permite que las mamas se vean más naturales al preservar la areola y el pezón. La mastectomía total sin preservación del CAP reduce más el riesgo porque extirpa mayor cantidad de tejido mamario, aunque ninguna de las dos técnicas reduce el riesgo por completo ya que ninguna extirpa totalmente el tejido mamario. La mujer, en consenso con su equipo médico tratante, elegirá cual intervención realizar para reducir su riesgo de desarrollar cáncer de mama; la mastectomía preservadora del complejo areola pezón es la técnica más utilizada.

Otra intervención que reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama es la ooforectomía bilateral (extirpación de los ovarios). Cuando se realiza esta cirugía se reduce la síntesis de estrógenos que son hormonas consideradas como carcinógenos ya que estimulan la proliferación de las células mamarias y están relacionados con el crecimiento tumoral.

Las mastectomías reducen el riesgo de desarrollar cáncer de mama aproximadamente en un 90 %, la ooforectomía reduce el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en un 90% y el riesgo de desarrollar cáncer de mama en aproximadamente un 50%.

Algunas pacientes que son diagnosticadas con cáncer en una sola mama, optan por el tratamiento quirúrgico de la mama sana (contralateral); con esto se logra la simetrización y un mejor resultado estético de la cirugía, y también se reduce el riesgo a futuro de desarrollar cáncer en dicha mama, en esta cirugía no se trata la axila.

La indicación principal de mastectomía de la mama sana como reductora de riesgo es cuando la paciente tiene mutaciones de genes BRCA1 o BRCA2.

La mastectomía de reducción de riesgo de desarrollar cáncer de mama tiene indicaciones precisas para mujeres consideradas de alto riesgo, no es una cirugía cosmética, por lo general, no está indicada como tratamiento de afecciones benignas como la condición fibroquística mamaria, los fibroadenomas mamarios y tampoco indicada para pacientes con riesgo promedio o bajo riesgo de desarrollar cáncer de mama. Es una cirugía compleja que puede presentar complicaciones postoperatorias como hemorragias, hematomas, infecciones, y defectos de cicatrización, son cirugías irreversibles que



pueden afectar la autoestima de la mujer, ya que produce cambios en la imagen corporal y pérdida de la función de la mama.

Estos cambios en las mamas pueden traer consecuencias en la sexualidad de la mujer y en su relación de pareja. Por lo tanto, el equipo médico tratante, principalmente el cirujano mastólogo, debe suministrar a la paciente una información detallada y precisa de su riesgo, explicar los detalles de las cirugías, sus complicaciones y posibles resultados estéticos insatisfactorios que puedan llevar a las pacientes a nuevas intervenciones quirúrgicas para corregirlos.

La ooforectomía bilateral produce una disminución inmediata de la producción de estrógenos llevando a la paciente joven a una menopausia quirúrgica con sintomatología a corto plazo como los bochornos (calorones), insomnio, ansiedad y depresión.

A mediano o largo plazo, la mujer experimenta disminución de la libido, sequedad vaginal y disminución de la densidad de los huesos, por lo tanto, la paciente debe ser informada de las consecuencias de la ooforectomía bilateral antes de tomar una decisión de elegir esta cirugía como estrategia de reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama.



## **Pruebas genéticas para cáncer de mama**

Son pruebas que permiten identificar algunas personas que han heredado mutaciones en genes supresores de tumores como los BRCA1, BRCA2, PALB2 y otros menos frecuentes.

Las más comúnmente utilizadas son las pruebas para BRCA1 y BRCA2, las cuales se realizan con una muestra de sangre o saliva con la finalidad de detectar alguna mutación en estos genes vinculados al desarrollo del cáncer de mama o de ovario, estas pruebas deben ser realizadas a personas con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario y el resultado puede ser: positivo, negativo o incierto.

El resultado positivo indica que la persona ha heredado una mutación en el gen BRCA1 o en el gen BRCA2, y, por lo tanto, tendrá un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama, de ovario y otros cánceres. Este resultado positivo tiene implicaciones importantes para la salud de la afectada, para los demás miembros de la familia y para las futuras generaciones. Las pacientes con resultados positivos pueden adoptar medidas de reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario, u optar por un seguimiento riguroso con estudios de imagen de alta resolución como la resonancia magnética de mama.

El resultado negativo es más complejo de interpretar, depende de los antecedentes familiares de cáncer de mama y si en estos familiares han sido identificadas mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2. Si el resultado es negativo y hay un familiar con una mutación de genes BRCA1 o BRCA2 confirmada, significa que la persona tiene el mismo riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario que el resto de la población general, el programa de control y estudios (mamografía y ecografía) será el mismo que se aplique a la población general. Mientras que, si es negativo y no se ha confirmado una mutación en el resto de la familia que ya tiene cáncer de mama, la mujer se sigue considerando de alto riesgo y debe seguir los protocolos de estudios para pacientes de alto riesgo.

Por último, en el resultado incierto o ambiguo, las pruebas arrojan resultados confusos y difíciles de interpretar. Pueden provocar mucha ansiedad tanto en la paciente como en los otros miembros de la familia. La mujer con estos resultados se considera de alto riesgo en base a los antecedentes familiares.

Las mujeres portadoras de una mutación de los genes BRCA1 o BRCA2 pueden optar por las siguientes alternativas:

1. Programas de detección precoz basados en estudios de imagen de alta resolución como la resonancia magnética mamaria.
2. Reducción de riesgo con tratamiento farmacológico (fármacos con acción antiestrogénica como el Tamoxifen o inhibidores de la síntesis de estrógeno como el Anastrozol).
3. Cirugías de reducción de riesgo de cáncer de mama

La manera más eficaz de reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres portadoras de mutaciones de BRCA1 o BRCA2 es la cirugía.

### **Consejo o asesoramiento genético**

Se recomienda antes de la indicación de una prueba genética. Debe ser obligatorio para las pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y que están contemplando realizarse pruebas genéticas.

La consulta o asesoramiento genético debe ser realizada por un médico especialista en genética médica. La persona ideal para la prueba genética inicial es un familiar con cáncer de mama, sobre todo si este se ha diagnosticado a edad temprana y pertenece a la línea directa de la descendencia.

El asesoramiento genético implica:

- Evaluación del riesgo hereditario de cáncer en los antecedentes médicos familiares y personales.
- Consideraciones sobre las pruebas genéticas.
- Implicaciones médicas de los resultados.
- Riesgos y beneficios psicológicos de los resultados.
- Riesgo de pasar la mutación a la descendencia (hijos).

### **Papel del mastólogo ante la paciente de alto riesgo**

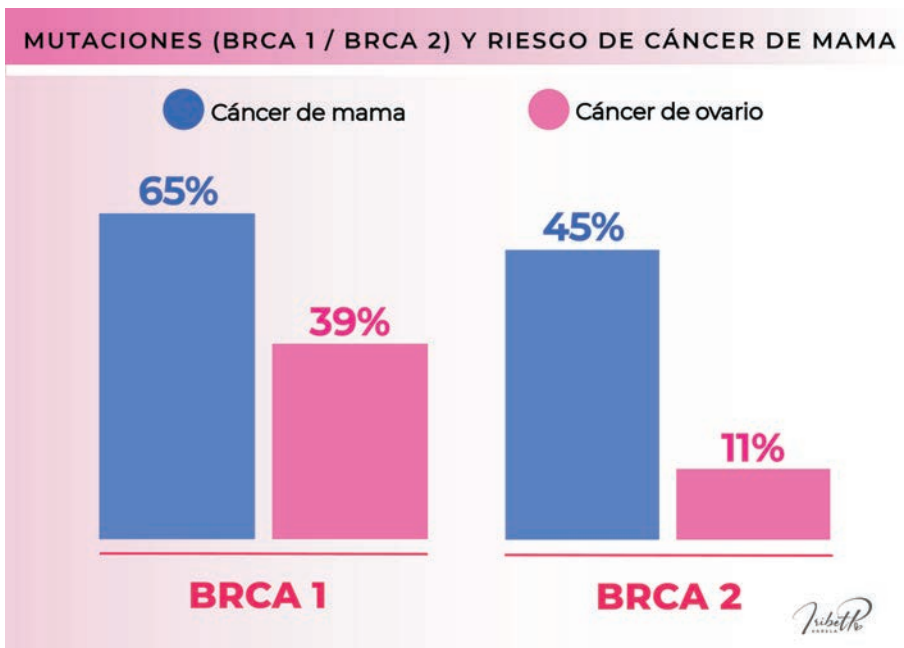
El mastólogo debe documentar la historia familiar de cáncer, proporcionar información sobre el riesgo de cáncer que tiene la mujer a lo largo de su vida, estimar el riesgo de cada mujer, sugerir el asesoramiento genético cuando esté indicado para la realización de las pruebas genéticas y por último, informar las opciones para la reducción de riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres sanas y medidas de reducción de desarrollo de recurrencia en las mujeres ya tratadas por cáncer de mama. El mastólogo también debe informar sobre los programas de detección precoz.

## Cáncer de mama hereditario

Es aquel que se origina por mutaciones que se heredan de los padres, es decir, mutaciones de las células germinales. Los genes más frecuentemente mutados asociados a cáncer de mama hereditario son el BRCA1 y BRCA2. Estas mutaciones se heredan por un patrón autosómico dominante. Las personas con mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, ovario y otros cánceres.

La Sociedad Americana Contra el Cáncer señala que el riesgo de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida es de 12%, este riesgo aumenta considerablemente si la mujer hereda una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2.

El cáncer de mama hereditario representa entre un 5 hasta un 10% de todos los casos de cáncer de mama, es importante señalar que es menos frecuente que el cáncer de mama adquirido o esporádico.



## Síndromes hereditarios de cáncer

Son aquellos que se producen por mutaciones en genes implicados en el control de la proliferación celular, estas mutaciones son potencialmente heredables. Uno de los más frecuentes es el síndrome here-

ditario de cáncer de mama y de ovario, que se produce cuando hay mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA1 o BRCA2. Otros síndromes hereditarios de cáncer menos frecuentes son:

- Síndrome de Li Fraumeni: Producido por mutaciones del gen P53.
- Síndrome de Cowden: Originado por mutaciones del PTEN.

Actualmente se dispone de pruebas genéticas para identificar mutaciones de cada uno de estos genes. Estas pueden ser útiles en algunos casos, se deben evaluar sus ventajas y desventajas antes de someterse a ellas. Se recomienda una consulta de asesoramiento genético antes de tomar la decisión de someterse a estas pruebas.

### **Técnicas de Secuenciación de Nueva Generación (SNG).**

La secuenciación de nueva generación (*New Generation Sequencing - NGS*) es un conjunto de tecnologías que permiten la secuenciación de gran cantidad de segmentos de ADN, en forma masiva, y en paralelo, en menor tiempo y con un menor costo, optimizando el uso de los recursos en comparación con los análisis de solo BRCA1 y BRCA2, que son laboriosos, alargan el tiempo de diagnóstico y tienen un alto costo.

Estas técnicas han revolucionado el estudio del genoma. Ya tienen un valor establecido como herramientas diagnósticas en la detección de variantes patogénicas relacionadas con varios tipos de cáncer hereditario, entre ellos el cáncer de mama y de ovario.

### **Cáncer de mama adquirido o esporádico**

Es aquel que se origina por mutaciones adquiridas, es decir, mutaciones en las células somáticas, la mayoría de estas mutaciones del ADN de las células mamarias ocurren durante el transcurso de la vida de la mujer. Las mutaciones ocurren principalmente en los genes que intervienen en los procesos de proliferación celular como lo son los oncogenes y genes supresores de tumores. Las mutaciones se producen por la exposición a carcinógenos endógenos como los estrógenos o a carcinógenos exógenos como ciertas sustancias químicas o agentes físicos como las radiaciones y también por azar. El cáncer de mama esporádico es más frecuente que el hereditario, este representa hasta un 80% de todos los casos de cáncer de mama y se presenta en mujeres que no tienen antecedentes familiares de cáncer de mama.

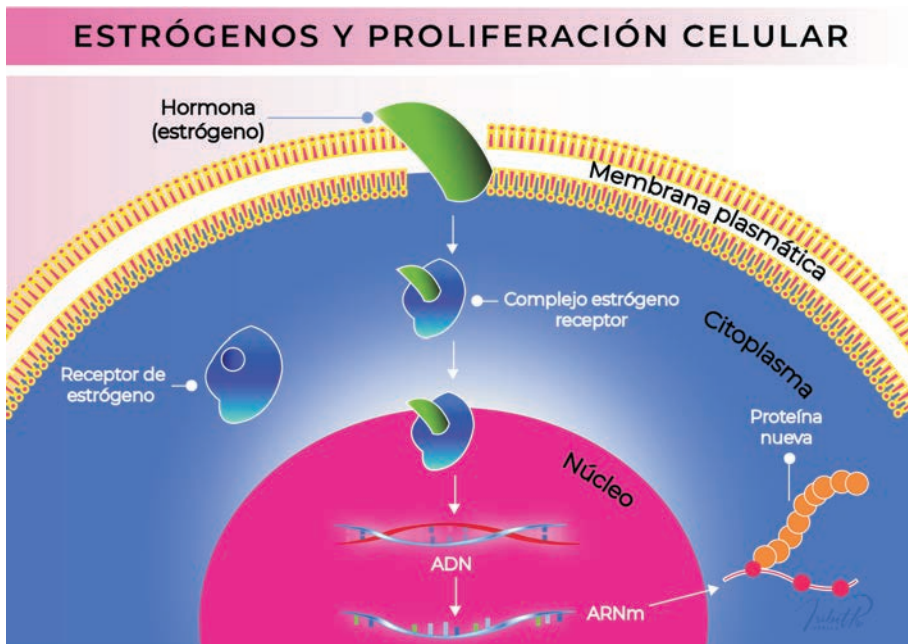
## Estrógenos y cáncer de mama

Los estrógenos son hormonas consideradas como los principales agentes del desarrollo del cáncer de mama, se señala que estos son carcinógenos endógenos que intervienen en las fases de iniciación y promoción del proceso de carcinogénesis mamaria.

El aumento en los niveles de estrógenos (hiperestrogenismo) se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de mama. Durante la vida de una mujer desde la menarquía hasta la menopausia, en cada ciclo menstrual los estrógenos estimulan la proliferación de las células del tejido glandular; si no ocurre el embarazo los niveles de estrógenos bajan y las células en exceso, viejas o dañadas, mueren por apoptosis. Este ciclo se repite cada mes durante años.

Durante esos ciclos se producen errores en la replicación del ADN de las células mamarias, los cuales deben ser reparados, si no son reparados esas células mutadas deben ser eliminadas por apoptosis.

Cuando hay falla en los mecanismos de reparación del ADN y de la apoptosis, estas células mutadas siguen la proliferación, originando nuevas mutaciones; la acumulación de mutaciones conduce al desarrollo de cáncer de mama.



Muchos estudios evidencian que la exposición del tejido mamario a niveles altos de estrógenos son un desencadenante para el desarrollo de cáncer de mama.

El mecanismo de carcinogénesis producido por estrógenos incluye:

1. Actividad derivada de su unión a receptores, lo cual induce a la proliferación celular y oportunidades de daño del ADN.
2. Activación de metabolitos tóxicos mediada por el citocromo-P450, que producen daño directo a los genes.
3. Inducción de aneuploidías.

El conocimiento y la comprensión de los mecanismos relacionados al ambiente hormonal intramamario, han permitido desarrollar estrategias terapéuticas específicas y eficaces para el tratamiento de un subtipo de cáncer de mama, que es hormonodependiente y se le denomina luminal, el tratamiento puede ser antes de la cirugía, después de la cirugía, en estadios precoces, en enfermedad avanzada y en estadios metastásicos.

También se utilizan tratamientos antiestrogénicos para la disminución de riesgo en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

### **Estrógenos en la menopausia**

Antes de la menopausia la fuente principal de producción de estrógenos son los ovarios, a partir de los 50 años los ovarios disminuyen la producción de estrógenos y se produce un hipoenestrogenismo con todos sus síntomas.

En la menopausia la fuente principal de producción de estrógenos son los tejidos periféricos, principalmente el tejido adiposo y la glándula mamaria. Este mecanismo periférico de producción de estrógenos se denomina aromatización y consiste en la transformación de sustratos androgénicos normalmente producidos en las glándulas suprarrenales en estrógenos, por acción de un enzima denominada aromatasa.

El potencial carcinogénico de los estrógenos se mantiene durante toda la vida de la mujer tanto antes como después de la menopausia.

José Luis Grillet



## CAPÍTULO IV. DIAGNÓSTICO

### Signos y síntomas del cáncer de mama

El síntoma más común del cáncer de mama es la presencia de una masa (nódulo) que no es dolorosa, es dura y tiene bordes irregulares. Es importante señalar que la mayoría de los nódulos o bultos en las mamas no son cáncer, se corresponden a tumores benignos.

Otros síntomas incluyen:

- Inflamación o enrojecimiento de una parte de la mama o de toda la mama.
- Irritación o hendiduras de la piel de la mama.
- Retracción del pezón, o cualquier otra deformidad de la areola o pezón.
- Secreción no láctea por el pezón que puede ser amarillenta, marrón oscura o sanguinolenta.
- Masa o bulto en la axila.

Conocer los signos y síntomas del cáncer de mama es importante para las mujeres, pero nunca deben reemplazar a los estudios de imagen (ecografía mamaria, mamografía digital o resonancia magnética) que se utilizan para la detección temprana de la enfermedad. Los estudios de imagen deben ser de buena calidad, es decir, que las imágenes sean de alta resolución, para permitir al médico especialista (mastólogo) detectar el cáncer en etapas iniciales antes de que aparezcan los signos y síntomas. Detectar el cáncer de mama en etapas iniciales le dará a la paciente más probabilidades de que las estrategias de tratamiento sean más eficaces y se logre una mayor supervivencia y así, aumentar las probabilidades de curación de la enfermedad.

### Examen clínico en mastología

El protocolo de diagnóstico se inicia realizando una historia clínica con énfasis en el motivo de consulta, la enfermedad actual y los antecedentes personales y familiares. Es fundamental la estimación del riesgo de desarrollar cáncer de mama, categorizar a la paciente en grupos de riesgo, bien sea, si está en riesgo promedio o tiene alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

El examen clínico de las mamas debe estar orientado tanto al diagnóstico de las afecciones benignas como al de cáncer de mama. La patología mamaria benigna es más frecuente que el cáncer de mama, es muy variada y produce sintomatología que amerita un diagnóstico y tratamiento oportuno. Las patologías benignas, a pesar de no tener el mismo pronóstico que el cáncer de mama, producen una gran ansiedad por la creencia o temor que tienen las mujeres de padecer cáncer de mama. El examen clínico de las mamas es apropiado practicarlo en fase postmenstrual (6 a 8 días después de la menstruación) cuando los cambios en las mamas en respuesta a la acción de las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona) son mínimos.

El examen clínico mastológico consta de 2 etapas o fases: inspección y palpación. La inspección se realiza en una sala de examen, con buena iluminación y con la paciente con tórax descubierto, se buscan signos visibles en las mamas, en el complejo areola-pezón y en las axilas. Se pueden apreciar asimetrías, protuberancias o bultos, retracciones y cambios en la piel, mientras que la palpación se realiza por cuadrantes, región retroareolar, axilas, regiones supra e infraclaviculares y en la cadena de la mamaria interna. También se realiza compresión del complejo areola pezón para descartar secreciones. Esta palpación debe ser minuciosa, ordenada, generalmente se realiza en forma circular en sentido horario (siguiendo las agujas del reloj).

### EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA MAMA (PALPACIÓN)



Los médicos dedicados a una consulta de Mastología deben tener conocimientos sólidos tanto de la mama normal, como de toda la patología mamaria benigna y del cáncer de mama, que le permitan orientar y tranquilizar a las pacientes. Es muy importante resaltar que el examen clínico en alto porcentaje de los casos es normal. Por eso es indispensable que en la consulta mastológica se evalúen los estudios de imagen que debe tener la paciente en base a su categoría de riesgo. La única manera de realizar diagnósticos tempranos (detectar lesiones subclínicas o no palpables, muy pequeñas) es con estudios de imagen de buena calidad.

### **Autoexamen mamario**

Consiste en que la mujer explore sus mamas. Algunos consejos para realizar el autoexamen mamario son:

- Hacer un hábito el auto explorarse las mamas de manera regular una vez al mes. Esto permite a la mujer familiarizarse con sus mamas (como se ven y se sienten normalmente).
- Examinarse 6 a 8 días posterior a la menstruación cuando las mamas tienen menos probabilidades de estar inflamadas o sensibles. Si la mujer ya no tiene menstruaciones debe elegir un día al mes que sea fácil de recordar.
- Aprender a conocer las regiones de sus mamas. La superior y externa que está cercana a la axila suele tener bultos y protuberancias más prominentes y ser más irregular en consistencia.

Los cuadrantes o regiones internas por lo general son de menor consistencia, por lo tanto, se palpan más suaves. Si la mujer nota un cambio persistente (más de 1 mes) debe consultar con su médico mastólogo. No es infrecuente que aparezcan bultos en momentos específicos del mes y que desaparezcan después, acompañando los cambios que ocurren en las mamas con el ciclo menstrual.

El autoexamen mamario no es el método ideal para la detección de patologías, pero es un paso importante que debe realizar toda mujer.

Es muy importante destacar que el autoexamen nunca debe sustituir la consulta mastológica y a los estudios de imagen para la detección precoz.

## Estudios de Imagen

### Ecografía

La ecografía mamaria es un estudio de imagen que tiene un papel muy importante en el diagnóstico y caracterización de las lesiones mamarias, sirve de guía para procedimientos percutáneos como la Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) y la Biopsia con Aguja Gruesa (BAG), también sirve de guía para procedimientos terapéuticos como los drenajes de quistes, abscesos, hematomas y seromas postoperatorios. Es utilizada como guía para la localización prequirúrgica o intraoperatoria de lesiones mamarias y también para el marcaje de lesiones previo a las terapias sistémicas neoadyuvantes.

La ecografía debe ser un estudio de calidad que aporte imágenes de alta resolución, para ello se requiere de un ecógrafo tecnológicamente adecuado (equipo con transductor lineal y multifrecuencial), lo ideal es que sea realizado por un médico especializado y entrenado. Una de las principales limitaciones de la ecografía mamaria es que es un estudio operador dependiente, es decir, para que una ecografía sea de buena calidad depende en parte de la experiencia y conocimiento del operador. Cabe destacar que la ecografía mamaria es un estudio de imagen sencillo y de poco costo.

### Indicaciones:

- Caracterizar las masas o nódulos detectados en una mamografía.
- Evaluar los nódulos palpables, definir las características: si son sólidos o líquidos, su forma, márgenes, etc.
- Evaluar pacientes con procesos inflamatorios, identificar abscesos.
- Evaluar lesiones subclínicas (no palpables), donde la imagen obtenida por mamografía no es clara y no permite orientar el diagnóstico.
- Evaluar las axilas, regiones supra e infraclavicular y sus ganglios linfáticos.
- Evaluar pacientes en postoperatorio, sobre todo a las que se les realiza mamoplastia de aumento o reconstrucciones mamarias con implantes.
- Sirve de guía para procedimientos intervencionistas tales como la aspiración de quistes, drenajes de abscesos, drenajes de hematomas y seromas.

- Sirve de guía para procedimientos percutáneos diagnósticos como la Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) y la Biopsia Asistida por Vacío (BAV).
- Permite la localización prequirúrgica de las lesiones (Tinción con azul de metileno).
- Guía para la colocación de marcaje metálico (clip) en sitio donde se realizó una biopsia con aguja gruesa.
- Guía para realizar punción-aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos.

Los avances en la ecografía mamaria hacen que este estudio de imagen tenga un papel cada vez más importante en el diagnóstico de las diferentes lesiones mamarias. Actualmente constituye un estudio fundamental para el diagnóstico, por la caracterización de las imágenes, por el apoyo que brinda como método de guía para realizar los procedimientos percutáneos intervencionistas como la punción aspiración con aguja fina (PAAF), las biopsias con aguja gruesa (BAG) y las asistidas por vacío (BAV); también como guía para los procedimientos de localización prequirúrgica de lesiones como son la colocación de arpones, clips y tinciones con colorantes.

### **Ecografía para evaluación ganglionar axilar en cáncer de mama**

El estudio de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico que determina las estrategias terapéuticas en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

La ecografía es una excelente herramienta para evaluar el estado de los ganglios linfáticos, permite categorizarlos por su morfología, en ganglios de apariencia normal y en sospechosos de infiltración por células cancerosas.

La técnica ecográfica sirve de guía para realizar procedimientos percutáneos como la PAAF y BAG, que permiten tomar muestras para estudio citológico o histológico que confirman si hay infiltración por células cancerosas en los ganglios axilares.

La ecografía también permite marcar los ganglios con carbono o clip y es útil para evaluar la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante.

La evaluación ganglionar por ecografía es una técnica sencilla y económica que aporta especificidad para constatar el estado ganglionar.

Toda paciente diagnosticada con cáncer de mama requiere una ecografía axilar para una correcta categorización y estudio de los ganglios linfáticos.

### **Ecografía Automatizada de Mama (*Automated Breast Ultrasound - ABUS*)**

Es una técnica de ultrasonido que utiliza un transductor más grande, que toma cientos de imágenes que abarcan casi toda la mama.

ABUS ofrece un examen volumétrico de ultrasonido que utiliza un transductor de curva inversa, de alta frecuencia y algoritmos avanzados que automatizan el proceso de toma de imágenes.

Una ecografía de mama automatizada puede evaluar el tejido denso y detectar cánceres pequeños, que no pueden verse en las mamografías por estar ocultos en el tejido fibro-glandular. ABUS es un sistema novedoso que mejora notoriamente las tasas de detección de cáncer en mujeres con mamas densas, podría sustituir a la ecografía manual como complemento de la mamografía en la detección de cáncer en mujeres con mamas densas.

### **Mamografía**

Es el método de imagen más importante y el más utilizado en el diagnóstico de cáncer de mama, su sensibilidad para el diagnóstico de cáncer de mama es alta, entre 75-90%; es un poco más baja en mujeres con mamas densas. Es el único método aceptado en los programas de despistaje o pesquisa de cáncer de mama. La mamografía ha experimentado un avance tecnológico importante que comprendió el paso de las mamografías clásicas analógicas al uso de mamografías digitales, estas últimas han mejorado notablemente la calidad de las imágenes, sobre todo en pacientes con mucho tejido fibroglandular (mamas densas), facilitando así la detección de lesiones de difícil diagnóstico como los micronódulos, asimetrías de densidad, microcalcificaciones y distorsiones de la arquitectura glandular; la mamografía digital permite la aplicación de otras tecnologías como la tomosíntesis, la mamografía con contraste y la detección asistida por computadora (CAD o *Computer Aided Diagnosis*).

La mamografía se puede utilizar como parte de un programa de despistaje de cáncer de mama (mamografía de pesquisa) y como estudio de imagen para diagnóstico (mamografía diagnóstica), aunque también, se utiliza como estudio de imagen de control en muje-

res sanas acorde a su edad, en mujeres que inician terapias hormonales por fertilidad o reemplazo hormonal postmenopáusico y en pacientes tratadas por cáncer de mama.

La mamografía de pesquisa es la que se realiza a mujeres sanas con la finalidad de realizar diagnósticos tempranos y disminuir la mortalidad por cáncer de mama, ya que, detectar cáncer de mama en estadios iniciales incrementa las probabilidades de curación. Con mamografías digitales de alta resolución se pueden detectar diferentes lesiones menores de 5 milímetros. La controversia y el debate se han centrado en la edad del comienzo de estos programas de pesquisa o despistaje de cáncer de mama y la periodicidad con la cual se debe realizar la mamografía.

En Venezuela hay un aumento en la incidencia de cáncer de mama y no existen programas de pesquisa poblacional.

En una reunión de la Sociedad Venezolana de Mastología en el 2017, no se logró un consenso para establecer a qué edad se debe realizar la primera mamografía, quedando a criterio del médico tratante comenzar entre los 35 años o a partir de los 40 años de edad, siempre con controles anuales y acompañado de una ecografía mamaria. El mastólogo tratante realizará la estimación del riesgo de desarrollar cáncer de mama de cada paciente e indicará a qué edad se debe realizar la primera mamografía.

### **Tomosíntesis (Mamografía 3D)**

Es un estudio donde se obtienen múltiples imágenes de la mama desde diferentes ángulos (imagen tridimensional de la mama). En una mamografía digital 2D se toman 2 radiografías de cada mama desde ángulos diferentes, uno de arriba hacia abajo (proyección cráneo-caudal) y otra de lado a lado (proyección medio-lateral), para ello es necesario alejar la mama del cuerpo, sujetarla y comprimir la entre las 2 placas del mamógrafo. Esas imágenes obtenidas se registran en una placa o en la computadora, en ambos casos las imágenes obtenidas son bidimensionales (2D).

En la tomosíntesis (mamografía 3D), las mamas se colocan de la misma forma que en la mamografía convencional 2D, se le aplica un poco de compresión. El tubo de Rayos X se desplaza en un arco alrededor de la mama obteniendo múltiples imágenes en un lapso de pocos segundos. Luego esa información se envía a un computador donde se reconstruye para generar imágenes tridimensionales de alta definición, la tomosíntesis está especialmente indicada en pacien-

tes con mamas densas. Con esta técnica se ha conseguido mejorar la detección de lesiones como los micronódulos, densidades asimétricas, microcalcificaciones y distorsiones del parénquima glandular.

La mamografía digital 2D pierde la sensibilidad diagnóstica en la mama densa, por lo cual, si se utiliza la tomosíntesis, se obtendrán imágenes de mayor resolución, lo cual facilita la detección y caracterización de las lesiones mamarias facilitando el establecimiento de un diagnóstico de mayor certeza.

### **Resonancia Magnética Nuclear de Mama (RMN)**

Es un estudio donde se utilizan imanes y ondas de radio para generar imágenes tridimensionales del tejido mamario, generalmente se utiliza una sustancia de contraste por vía endovenosa. Un tumor maligno necesita aumentar el flujo sanguíneo para crecer, a través de la sangre le llegan los nutrientes y el oxígeno, en una RMN el contraste suele concentrarse en las áreas de crecimiento del tumor. Las imágenes obtenidas por RMN aportan rasgos morfológicos y funcionales.

### **Principales indicaciones**

1. Se utiliza para la detección precoz de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo.
2. Se utiliza para obtener más información de una zona sospechosa de cáncer, que se visualiza en otros estudios de imagen como la mamografía digital o la ecografía mamaria.
3. Se utiliza para la evaluación de ambas mamas posterior al diagnóstico de cáncer de mama, descartar multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad.
4. Es útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante
5. Se utiliza para monitorear y detectar recurrencias después del tratamiento del cáncer de mama.
6. Es de gran utilidad para valorar las complicaciones de los implantes mamarios.

### **Mamografía con realce de contraste**

La mamografía convencional digital 2D o 3D sólo aporta información morfológica de las lesiones mamarias. La mamografía con medio de contraste es una técnica que aporta información funcional aparte de la morfológica, permite estimar el grado de vascularización de la lesión. Los tumores malignos para crecer, invadir y diseminarse necesitan estimular la angiogénesis, la cual es el proceso



mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. Estos nuevos vasos sanguíneos van a aportar los nutrientes que el tumor necesita para su crecimiento. La mamografía con contraste es un estudio morfológico y funcional de menor costo que la resonancia magnética de mama. Igual que en la resonancia magnética se utiliza un contraste endovenoso.

### **Principales indicaciones**

- Se utiliza en el diagnóstico de lesiones de baja a moderada sospecha (BIRADS 4).
- Se utiliza para valorar la respuesta de una paciente al tratamiento neoadyuvante.
- Se puede utilizar en el seguimiento postquirúrgico.
- Se puede utilizar como estudio de imagen diagnóstico en pacientes con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama.

La utilización adecuada de óptimos estudios de imagen como la ecografía mamaria, la mamografía digital 2D o 3D, la mamografía con contraste y la resonancia magnética, mejora el diagnóstico de las lesiones mamarias y puede disminuir el número de biopsias innecesarias.

### **Clasificación de las imágenes mamarias (Sistema Birads)**

El sistema BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) considera una variedad de alteraciones y asigna al estudio una categoría con mayor o menor probabilidad de malignidad; es aplicable a la ecografía mamaria, mamografía y resonancia magnética de la mama.

### **Categorías y recomendación clínica.**

- BIRADS 0: Estudio incompleto, se recomienda comparación con estudios previos o realizar otros estudios complementarios.
- BIRADS I: Estudio normal o negativo, se recomienda control anual.
- BIRADS II: Estudio benigno, se recomienda control anual y tratamiento.
- BIRADS III: Estudio probablemente benigno o sugestivo de benignidad. Se recomienda realizar un control a corto plazo en 6 meses para revaloración.
- BIRADS IV: Estudio con baja o moderada sospecha de cáncer, se subclasifica en IVa, IVb, IVc siendo el IV a, el de más baja sospecha. En toda lesión IV se recomienda realizar biopsia para el diagnóstico histológico definitivo.

- BIRADS V: Estudio con alto nivel de sospecha, está indicado realizar biopsia.
- BIRADS VI: Estudio en paciente ya diagnosticada con cáncer de mama.



## Recomendaciones

1. Si el estudio es categorizado como BIRADS 0, hay que revalorar los estudios previos y realizar otros estudios complementarios que ayuden a categorizar la imagen.
2. Si el estudio es de sospecha de malignidad (BIRADS IV o V), hay que realizar biopsia con la obtención de muestras representativas. Estas biopsias deben ser realizadas guiadas por imágenes (ecografía, mamografía o resonancia magnética).
  - Si la lesión es visible en ecografía la guía será ecográfica
  - Si la lesión se visualiza en mamografía y no en ecografía, la guía será mamográfica (Biopsia Estereotáxica).
  - Si la lesión se visualiza en ambos estudios se prefiere la guía ecográfica ya que el procedimiento es más sencillo, se realiza en tiempo real y tiene menor costo.

- Si la lesión se evidencia solo en resonancia, la biopsia será guiada por resonancia magnética.
- Cuando la lesión se evidencia en una tomosíntesis la biopsia será guiada por esta técnica de imagen y se denomina tomobiopsia.

### **Detección temprana de cáncer de mama**

Detección temprana significa encontrar y diagnosticar la enfermedad antes que se presenten los síntomas, es decir, en mujeres sanas, asintomáticas, con lesiones no palpables (lesiones subclínicas). Cuando el cáncer de mama se detecta temprano con estudios de imagen, este suele estar más pequeño y confinado a la mama, lo cual se traduce en un mejor pronóstico y mayores probabilidades de curación.

### **Recomendaciones de la Sociedad Americana contra el Cáncer (*American Cancer Society*) para la detección temprana.**

En las mujeres con riesgo promedio para desarrollar cáncer de mama, la primera mamografía se debe realizar a los 40 años de edad y luego anualmente. Se considera una mujer de riesgo promedio aquella que no presenta antecedentes personales de cáncer de mama, no presenta pariente en primer grado de consanguinidad con cáncer de mama (madre, padre, hermana), no tiene una mutación de los genes BRCA1 o BRCA2 y no recibió tratamiento de radioterapia en el tórax antes de los 30 años.

Para las mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama se recomienda realizar una resonancia magnética de mama y una mamografía a partir de los 30 años de edad.

En Venezuela no existe un consenso en relación a la detección temprana, quedando a criterio del médico tratante estimar el riesgo de cada mujer y la edad del inicio de la detección temprana, así como los estudios utilizados: mamografía 2D, tomosíntesis o resonancia magnética de mama.

### **Lesiones mamarias subclínicas (No palpables)**

Constituyen un grupo de lesiones de las mamas que no son detectables en el examen clínico, bien sea por su pequeño tamaño, localización profunda o porque tienen consistencia similar al parénquima mamario. Estas lesiones solo se detectan por estudios de imagen como la mamografía 2D, tomosíntesis, la ecografía mamaria y la re-

sonancia magnética de mama. Entre las principales lesiones mamarias no palpables o subclínicas tenemos: los nódulos de pequeño tamaño (micronódulos), las microcalcificaciones, las densidades asimétricas y las distorsiones de la arquitectura glandular.

Las lesiones mamarias subclínicas son hallazgos de estudios de imágenes en mujeres sanas o asintomáticas. El diagnóstico de estas es fundamental en el despistaje de cáncer de mama. Para el diagnóstico de estas lesiones se requieren estudios de alta resolución y procedimientos especiales de biopsia como las biopsias percutáneas guiadas por imagen, guiada por ecografía, guiada por mamografía (estereotaxia), tomobiopsias y biopsias guiadas por resonancia magnética. En algunos casos se pueden realizar biopsias radioquirúrgicas como la biopsia guiada por arpón.

Diagnosticar el cáncer de mama en fase subclínica mejora el pronóstico, la supervivencia y las probabilidades de curación.

## DETECCIÓN TEMPRANA EN CÁNCER DE MAMA

The infographic features a pink header with the title 'DETECCIÓN TEMPRANA EN CÁNCER DE MAMA'. Below the header, there are three blue boxes containing text. The left box lists three techniques: '-MAMOGRAFÍA DIGITAL 2D.', '-MAMOGRAFÍA DIGITAL 3D (TOMOSÍNTESIS).', and '-ECOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN.'. The right box lists two techniques: '-RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA MAMA.' and '-MAMOGRAFÍA CON REALCE DE CONTRASTE'. At the bottom center, there is a pink box with white text explaining that high-resolution images increase early detection, allowing for diagnosis in the subclinical phase as lesions not palpable, only visible in studies. A signature 'Rubiillo' is located in the bottom right corner of the infographic area.

- MAMOGRAFÍA DIGITAL 2D.
- MAMOGRAFÍA DIGITAL 3D (TOMOSÍNTESIS).
- ECOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN.
- RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA MAMA.
- MAMOGRAFÍA CON REALCE DE CONTRASTE

LA ALTA RESOLUCIÓN DE LAS IMÁGENES INCREMENTA LA DETECCIÓN TEMPRANA, SE DIAGNOSTICA LA ENFERMEDAD EN FASE SUBCLÍNICA COMO LESIONES NO PALPABLES, SOLO VISIBLES EN ESTUDIOS.

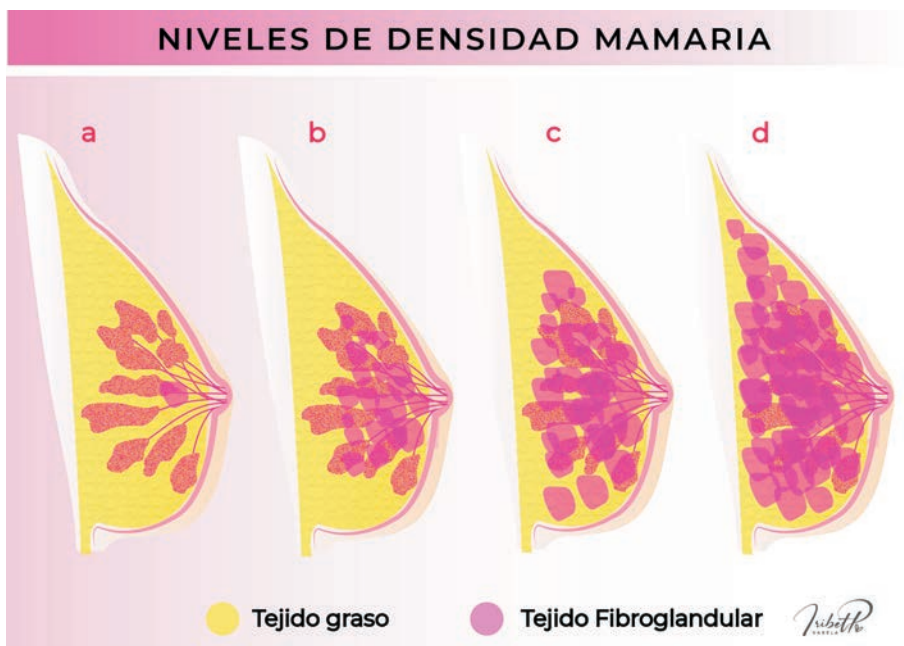
*Rubiillo*

### Mamas densas

Las glándulas mamarias están compuestas por tejido glandular (glándulas y conductos galactóforos), tejido conjuntivo fibroso o de sostén y por tejido adiposo (graso). El tejido glandular-conjuntivo representa el tejido mamario denso y el tejido graso es el tejido mamario no denso.

En un estudio mamográfico, el tejido mamario denso se ve como una zona blanca y el tejido no denso o graso se ve como una zona oscura y transparente. Las mujeres tienen mamas densas cuando tienen más tejido glandular y fibroso y menos tejido adiposo, las mamas densas son frecuentes en mujeres jóvenes, en las que están recibiendo terapias hormonales y en las que tienen un índice de grasa bajo. Los niveles de densidad mamaria se registran mediante letras

- A. Mamas predominantemente grasas. Indica que están compuestas predominantemente por tejido graso o no denso. 1 de cada 10 mujeres tiene este tipo de mama.
- B. Mamas con áreas dispersas de densidad fibroglandular. Hay algunas áreas dispersas de tejido fibroglandular o denso, pero la mayor parte del tejido es graso. Aproximadamente 4 de cada 10 mujeres tienen este tipo de mama.
- C. Mamas heterogéneamente densas. Hay algunas áreas de tejido graso pero la mayor parte de la mama está formada por tejido fibroglandular o denso. Más o menos 4 de cada 10 mujeres tiene este tipo de mama.
- D. Mamas extremadamente densas. Casi todo el tejido mamario es fibroglandular o denso, aproximadamente 1 de cada 10 mujeres tiene este tipo de mama.



Si la mujer tiene mamas heterogéneamente o extremadamente densas, se considera como mamas densas y con aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Las investigaciones señalan que las mujeres con mamas densas tienen más riesgo de desarrollar cáncer de mama. El tejido mamario denso puede dificultar la detección de cáncer por mamografía ya que todo se ve blanco, porque no hay el contraste del tejido adiposo que se ve oscuro (el tejido denso puede ocultar un posible cáncer). La mamografía digital 2D tiene limitaciones para la evaluación de las mujeres con mamas densas, por lo cual se les sugiere realizarse mamografías 3D o tomosíntesis en esos casos. En algunos casos de mujeres de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama se sugiere realizar resonancia magnética de mama y siempre en las mujeres de mamas densas se debe realizar un estudio ecográfico de alta resolución como complemento de la mamografía digital.

### **Biopsia mamaria**

Una biopsia mamaria es el estudio histológico de una lesión mamaria, generalmente se realiza cuando los estudios de imagen (ecografía o mamografía) evidencian que la lesión es sospechosa de ser cáncer, también cuando el examen clínico evidencia un cambio que pudiera ser cáncer. La biopsia es la forma de determinar con certeza si una lesión es cancerosa o es benigna.

Existen diferentes tipos de biopsias mamarias:

#### ➤ **Percutáneas guiadas por imágenes.**

- Guiada por Ecografía.
- Guiada por Mamografía (Biopsia Estereotáxica).
- Guiada por Tomosíntesis o Tomobiopsia.
- Guiada por Resonancia Magnética.

#### ➤ **Biopsias quirúrgicas abiertas.**

- Biopsia Incisional.
- Biopsia Excisional.
- Biopsia Radioquirúrgica o Guiada por Arpón.

Hay varios factores que determinan cual tipo de biopsia necesitará cada paciente. Independientemente del tipo de biopsia que se realice, la muestra se debe enviar a un laboratorio de anatomía pa-

tológica para ser evaluada por un patólogo experto. Los resultados deben ser analizados por el equipo médico. En ocasiones se puede requerir realizar una nueva biopsia.

### **Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF)**

Es un procedimiento sencillo y poco doloroso, generalmente se realiza guiado por ecografía, en la actualidad poco se utiliza para el diagnóstico y sirve principalmente como tratamiento de algunas afecciones mamarias. Se utiliza una jeringa de 10 cc o 20 cc colocada a un dispositivo para punción-aspiración.

#### **Indicaciones.**

- 1) Tratamiento de los quistes mamarios.
- 2) Drenaje de los abscesos mamarios.
- 3) Drenaje de los hematomas y seromas postoperatorios.
- 4) Evaluación de los ganglios linfáticos para la estadificación preoperatoria del cáncer de mama.
- 5) Se puede utilizar en lesiones categorizadas como BIRADS 3. Una citología negativa permite un seguimiento más razonable.

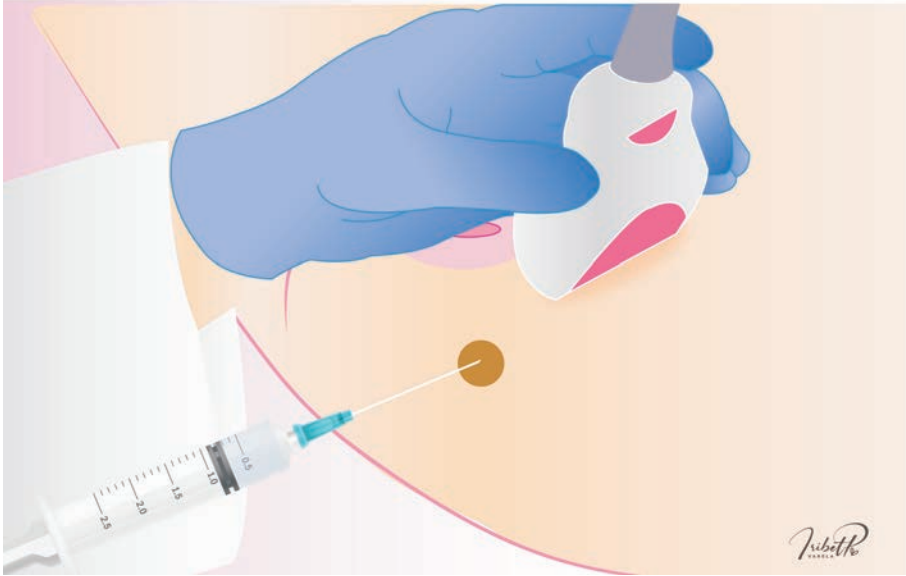
A pesar de los avances tecnológicos el procedimiento sigue teniendo indicaciones en el tratamiento de algunas afecciones como los quistes mamarios, seromas, hematomas y abscesos. También es útil para el diagnóstico en el estudio de ganglios linfáticos y de algunas lesiones nodulares en las cuales, por su localización prepectoral o cercana a un implante mamario, la realización de una biopsia con aguja gruesa pudiera no resultar segura o libre de complicaciones.

Una muestra obtenida por PAAF permite un análisis citológico de una lesión mamaria (nódulo o ganglio linfático). El procedimiento es operador dependiente, debe ser realizado por un equipo entrenado y siempre bajo guía ecográfica. En la calidad de la muestra obtenida influyen aspectos técnicos tales como:

- Tipo y calidad de la aguja.
- Localización ecográfica exacta de la lesión.
- Maniobras para la toma de la muestra
- Numero de pases de la aguja.
- Extensión y fijación adecuada de la muestra.

Es también muy importante que la muestra sea examinada por un patólogo experto. Es recomendable realizar auditorías periódicas de las indicaciones y los resultados obtenidos con el objetivo de mantener indicadores de calidad.

### PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF)



### Biopsia con Aguja Gruesa (BAG) y Biopsia Asistida por Vacío (BAV)

Es un procedimiento percutáneo que se utiliza para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias. En la actualidad se realiza principalmente guiada por estudios de imagen como la ecografía, mamografía o resonancia magnética previamente mencionados. El procedimiento está indicado en lesiones de sospecha de cáncer es decir categorizadas como Birads 4 o 5.

#### **Instrumental y técnica.**

En la Biopsia con Aguja Gruesa se utilizan dispositivos automáticos o semiautomáticos con agujas de corte, la más frecuente de calibre 14G con 2,1 mm de sección. Estos dispositivos tienen 2 mecanismos de disparos (cánula y trocar), con lo que se consigue cortar un fragmento de tejido entre la cánula y el trocar. Se requieren varios pasos de la aguja para obtener suficientes cilindros de tejidos de la lesión a estudiar, estas muestras son enviadas a un laboratorio de anatomía patológica para su estudio histológico definitivo.



Es un procedimiento ambulatorio que se realiza generalmente con anestesia local y es bien tolerado por las pacientes.

También existen dispositivos automáticos con agujas de mayor calibre y un sistema de aspiración al vacío (BAV), el cual permite la obtención de muestras de mayor tamaño, incluso extirpar por completo una lesión.

### **Biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía**

Está indicada cuando la lesión es visible en una ecografía mamaria. Tiene las siguientes ventajas:

1. Es un procedimiento sencillo y no se utilizan radiaciones.
2. Se puede abordar la lesión en cualquier posición.
3. Permite realizar un control en tiempo real de los movimientos de la aguja.
4. Es un procedimiento de menor costo.

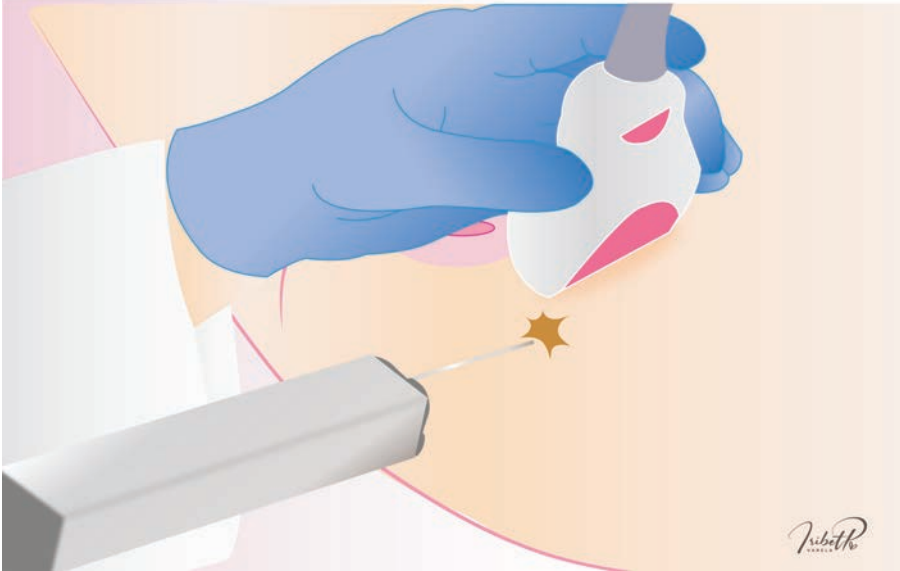
El procedimiento se realiza con anestesia local y es bien tolerado por las pacientes.

La exploración de la mama debe hacerse con un equipo de ecografía de alta resolución (sonda lineal de alta frecuencia, es decir, de 7,5 a 12 MHz.) El procedimiento debe ser realizado por un especialista entrenado, bien sea un mastólogo o un radiólogo intervencionista, los cuales en su labor requerirán extraer hasta 6 muestras o cilindros de tejido tumoral, que, deben ser fijados adecuadamente en formol. Es importante que las muestras obtenidas sean representativas de la lesión, para eso hay que asegurar el adecuado paso de la aguja por la lesión. Si las muestras no flotan en la solución de formol es indicativo que su contenido de grasa es mínimo o ausente, esa es una buena muestra ya que contiene mayormente tejido denso (glandular-tumoral).

La biopsia con aguja gruesa presenta escasas complicaciones, entre ellas tenemos: equimosis, hematomas o infección. Existe el riesgo de neumotórax por punción de la pared torácica y de la pleura, esta complicación es muy poco frecuente si se realiza el procedimiento de manera adecuada.

La biopsia con aguja gruesa (BAG) guiada por ecografía está indicada en toda lesión de sospecha (BIRADS 4 o BIRADS 5), también está indicada para el diagnóstico prequirúrgico de nódulos sólidos categorizados por imágenes como benignos o categorizados como BIRADS 3.

## BIOPSIA CON AGUJA GRUESA (BAG) GUIADA POR ECOGRAFÍA



### **Biopsia con aguja gruesa guiada por mamografía (Biopsia Estereotáxica)**

Es un procedimiento de biopsia que está indicado en cierto tipo de lesiones de la mama (no palpables o subclínicas) que sólo son visibles en mamografía. Son tecnológicamente complejas ya que se requiere de un equipo de mamografía especializado y un equipo médico debidamente entrenado (radiólogo intervencionista y mastólogo). El equipo obtiene imágenes estereoscópicas de la lesión mamaria y después realiza una triangulación computarizada de dicha lesión, para así, precisar su posición tridimensional. La biopsia estereotáxica se puede realizar con un equipo vertical o con un equipo de posicionamiento horizontal. El equipo de estereotaxia permite acoplar diferentes dispositivos para la obtención de las muestras, de los cuales entre los más frecuentemente utilizados se encuentran:

- Dispositivos automáticos con agujas de corte (*Trucut*).
- Dispositivo para biopsia facilitada por vacío.

La biopsia estereotáxica generalmente está indicada en lesiones no palpables o subclínicas categorizadas como de sospecha de malignidad (BIRADS 4 o BIRADS 5) que sólo son visibles en mamografía. Entre las principales lesiones subclínicas que tienen indicación de biopsia estereotáxica están las microcalcificaciones, las densidades

asimétricas, las distorsiones de la arquitectura glandular y densidades nodulares no evidenciables en ecografía. Cabe destacar que, la biopsia estereotáxica es un procedimiento ambulatorio pero tecnológicamente complejo, lo cual se traduce en un alto costo para las pacientes.

### **Biopsia con aguja gruesa guiada por resonancia magnética**

Está indicada cuando la lesión mamaria no se visualiza con otros métodos de imagen como la mamografía digital 2D, tomosíntesis (3D) o la ecografía mamaria. Se utiliza cuando la lesión mamaria solo es visible o es mejor visualizada en una resonancia magnética de mama. Es un procedimiento ambulatorio que dura aproximadamente 45 minutos, es tecnológicamente complejo y debe ser realizado en un centro con equipos especiales y personal médico especializado y debidamente entrenado.

Es un procedimiento percutáneo donde se utiliza la resonancia magnética de mama como guía para ayudar a localizar un nódulo o un área anormal o de sospecha en la mama, guiar una aguja y extraer muestras para su estudio histológico.

En la actualidad se está utilizando la biopsia guiada por resonancia magnética para evaluar la respuesta a la terapia sistémica neoadyuvante en los subtipos triple negativo y HER 2 positivo. En estos subtipos son altas las posibilidades de respuesta patológica completa a la neoadyuvancia.

Las biopsias percutáneas guiadas por imágenes permiten la obtención de cilindros de tejido de una lesión para su estudio histológico e inmunohistoquímico si este llega a ser requerido. El objetivo principal es tener un diagnóstico que permita establecer o seleccionar el plan de tratamiento adecuado para cada caso.

Actualmente en la gran mayoría de los casos este tipo de biopsias percutáneas hacen innecesario realizar biopsias quirúrgicas convencionales (biopsias quirúrgicas abiertas).

### **Biopsias quirúrgicas abiertas**

En algunos casos es necesario realizar una biopsia quirúrgica abierta para establecer el diagnóstico histológico definitivo. Durante este procedimiento se extrae parte de una lesión o toda la lesión para su estudio histológico. Existen dos tipos de biopsias quirúrgicas abiertas:

- Biopsia Incisional: Es cuando se extrae una parte de la lesión.
- Biopsia Excisional: Es cuando se extrae la lesión por completo.

Debido a los avances tecnológicos y el desarrollo de las diferentes técnicas de biopsias percutáneas, las biopsias quirúrgicas abiertas cada día tienen menos indicaciones.

### **Biopsia radioquirúrgica o de localización con arpón**

Ciertas lesiones no palpables o subclínicas de sospecha de malignidad como las microcalcificaciones, nódulos pequeños y densidades asimétricas, pueden ser localizadas mediante la colocación de un alambre (arpón) guiado por un estudio de imagen que generalmente es una mamografía. Es un procedimiento que se realiza en la sala de mamografía y en el quirófano, la paciente ingresa a la sala de imágenes donde se localiza la lesión con guía mamográfica, bajo anestesia local infiltrativa se pasa una aguja hasta el sitio de la lesión sospechosa, luego se deja el alambre (arpón) con el extremo en forma de gancho en contacto con el área de sospecha, se toman radiografías posteriores a la colocación del arpón. La paciente pasa a quirófano donde el cirujano mastólogo extirpa la lesión o área de sospecha utilizando como guía el arpón, la pieza extirpada junto con el arpón se envían a radiología y se verifica que el área sospechosa ha sido extirpada en su totalidad, posteriormente, se envía a anatomía patológica para su estudio histológico definitivo. En la zona donde estaba la lesión se dejan clips metálicos de marcaje.

Siempre el buen juicio, experiencia del mastólogo y el consenso del equipo multidisciplinario debe prevalecer en la indicación de cualquiera de estos procedimientos.

### **Inmunohistoquímica en cáncer de mama**

Es un estudio o técnica de coloración con tinciones que se realiza sobre tejido mamario fresco o congelado que se obtuvo por una biopsia o cirugía. Se utiliza con la finalidad de obtener información molecular de las células cancerosas. Por medio de este procedimiento se determina principalmente si la célula cancerosa presenta proteínas como los receptores de estrógeno, de progesterona y el receptor HER 2, el estudio también permite determinar el nivel de otras proteínas relacionadas con la proliferación celular como la Ki67 y P53.

También permite determinar otros receptores como los de andrógenos y los receptores PDL1.

## **Receptores de estrógeno**

Son un grupo de proteínas localizadas en las células mamarias que son activadas por su unión con los estrógenos.

Existen 2 clases de receptores de estrógenos, unos de membrana y otros nucleares (alfa y beta).

Cuando el estrógeno se acopla a su receptor, se forma un complejo hormona-receptor, que se dimeriza con otro complejo igual y se acoplan al ADN. Esto inicia el proceso de transcripción, se activa la síntesis de ARN mensajero y con ello la síntesis de proteínas responsables de la proliferación de las células mamarias.

Los receptores de estrógenos se encuentran sobreexpresados hasta en el 70% de los casos de cáncer de mama. Los cánceres que sobreexpresan receptores de estrógeno son denominados luminal y generalmente son de pronóstico favorable, responden al tratamiento hormonal o endocrino.

En el examen de inmunohistoquímica el resultado de receptores de estrógeno se expresa en + o en %.

Negativo (0, las células cancerosas no expresan receptores de estrógeno)

Positivo (+, ++, +++ o %).

## **Receptores de progesterona**

Son proteínas localizadas en las células mamarias que se activan por su unión con la hormona progesterona. La unión de la hormona y su receptor va seguida de una dimerización y el complejo entra al núcleo y se une con el ADN, se activa la síntesis de ARN mensajero y la síntesis de proteínas para la proliferación celular.

Igual que los receptores de estrógeno los de progesterona son determinados por inmunohistoquímica y su resultado puede ser negativo o positivo y se expresa en + o %.

Los cánceres que sobreexpresan receptores de progesterona por lo general se corresponden a carcinomas tipo luminal.

## **Receptor HER 2**

Es una proteína receptora localizado en la membrana celular de las células mamarias, pertenece a la familia de los receptores de crecimiento epidérmico.

La activación de la proteína HER 2 promueve la proliferación celular. Las células con sobreexpresión de HER 2, son altamente proliferativas y tienen mayor capacidad de diseminación y metástasis.

El estado del receptor HER 2 se determina por inmunohistoquímica, el resultado se expresa en +.

- 0 a 1+ negativo (el cáncer es HER 2 negativo).
- 2+ resultado ambiguo que no está claro. Amerita otra prueba confirmatoria.
- 3+ positivo (el cáncer es HER 2 positivo).

La prueba confirmatoria en los casos ambiguos por lo general es el FISH (Hibridación In Situ con Fluorescencia)

La inmunohistoquímica determina la cantidad de receptores HER 2 que expresan las células mamarias, el FISH indica la cantidad de copias del gen HER 2 que tienen las células cancerosas. Si hay amplificación del gen HER 2, hay sobreexpresión de la proteína que este gen codifica, es decir sobreexpresión de proteína HER 2.

## **Ki67.**

Es una proteína que está presente en el núcleo de las células cancerosas, cuyo nivel aumenta a medida que estas se preparan para dividirse y formar nuevas células. La proliferación celular depende de cuán rápido una célula cancerosa copia su ADN y se divide en dos células.

La prueba Ki67 permite calcular la tasa de proliferación de las células cancerosas, es decir los niveles de Ki 67 aumentan a medida que las células se preparan para dividirse y formar nuevas células.

En el cáncer de mama, un resultado menor a 10% se considera bajo, entre 10 a 20% intermedio y mayor a 20% alto. Los resultados de Ki67 ayudan a planificar el tratamiento o valorar los resultados del mismo. Actualmente es considerado un importante factor pronóstico y predictivo.

El cáncer de mama con una elevada expresión de Ki67 presenta con mayor frecuencia mayor tamaño tumoral, mayor grado histológico, presencia de invasión linfovascular y es más frecuente en tumores agresivos como los triple negativo y HER 2 positivos.

Actualmente existen estudios en marcha para validar la utilización de Ki67 como biomarcador predictivo de la respuesta a la terapia sistémica neoadyuvante en tumores luminales.

Los niveles de Ki67 durante y al final de la neoadyuvancia, pueden permitir adecuar las terapias necesarias para cada caso.

### **Proteína P53.**

El gen P53 es un gen supresor de tumores, es considerado el guardián del genoma. Cuando el gen P53 está mutado, se altera su función y produce una proteína P53 anómala con mayor tiempo de vida media, lo cual la hace detectable por análisis de inmunohistoquímica. Algunos trabajos señalan que la expresión inmunohistoquímica de la proteína P53 es un factor de mal pronóstico en cáncer de mama.

Las mutaciones de P53 están relacionadas con la carcinogénesis y la progresión tumoral. En un importante número de casos de cáncer de mama se detectan estas mutaciones, las cuales están asociadas con subtipos de mayor agresividad como el triple negativo y HER 2 positivo, así como con otros tumores con mayor índice de proliferación y con los que tienen mutaciones de genes como BRCA1, lo cual supone peor pronóstico y menor supervivencia.

### **Receptor de andrógeno RA**

Los receptores de andrógeno son proteínas que se encuentran en las células de hombres y mujeres, a ellos se unen la testosterona y otros andrógenos para provocar sus efectos.

Los receptores de andrógenos también se encuentran en las células de algunos subtipos de cáncer de mama. El cáncer luminal A y el B expresan en un alto porcentaje estos receptores según algunos estudios.

También se ha descrito que un subtipo de carcinoma triple negativo expresa receptores de andrógenos, a este subtipo se le denomina LAR.

Estudios actuales señalan que los receptores de andrógenos, pueden constituirse en una importante diana terapéutica en varios subtipos de cáncer de mama.

## **PDL-1**

Es una proteína que actúa como un freno que controla las respuestas de nuestro sistema inmune. Se encuentra en algunas células normales y en cantidades elevadas en algunas células cancerosas. Se le denomina Ligando de Muerte Celular Programada 1.

La expresión de esta proteína permite a las células cancerosas evadir la acción citotóxica de los linfocitos T de nuestro sistema inmunitario, se frena la acción o se inhibe la función de los linfocitos T.

Cuando PDL1 se une a otra proteína llamada PD1 que se encuentra en la superficie de los linfocitos T no permite que los linfocitos T eliminen a las células cancerosas, es la unión de PDL-1 y PD1 la que inactiva al linfocito T.

Algunos casos de cáncer de mama triple negativo sobre-expresan PDL1 por lo tanto pueden ser tratados con inmunoterapia, con inhibidores de los puntos de control inmunológico que son fármacos que se unen a PDL-1 e impiden que esta se una a PD1. Esto deja activo a los linfocitos T para que eliminen a las células cancerosas.

Es fundamental para el manejo del cáncer de mama triple negativo determinar la presencia de PDL-1 por inmunohistoquímica.

## **Clasificación molecular del cáncer de mama**

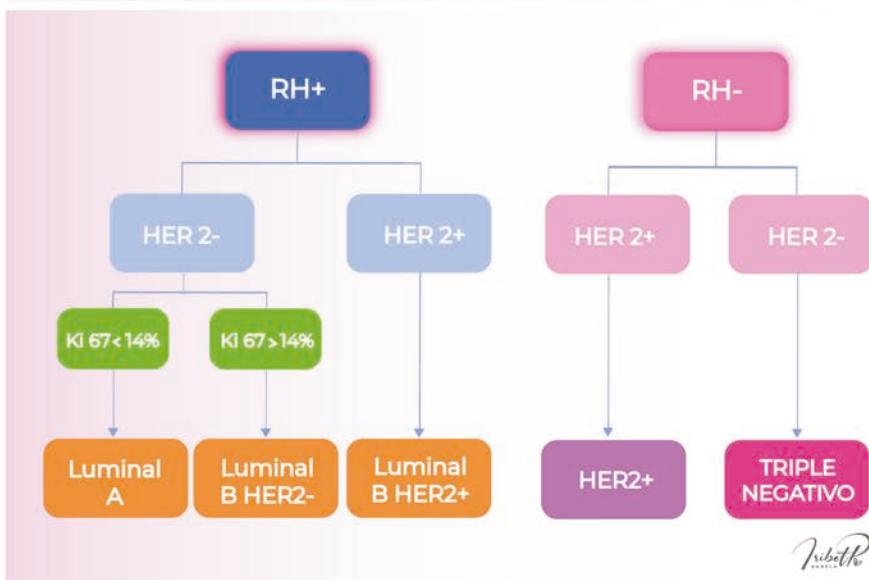
Con la identificación o determinación de los receptores hormonales de estrógeno y progesterona y del receptor HER 2 se inició la clasificación molecular del cáncer de mama. Una de las características principales del cáncer de mama es la heterogeneidad, es decir, que en un tumor mamario maligno coexisten muchas subpoblaciones celulares que difieren entre sí en sus características moleculares y en sus capacidades.

Existen muchos subtipos moleculares de cáncer de mama, los principales subtipos moleculares son:

- Luminal A.
- Luminal B.
- HER 2 Positivo.
- Triple Negativo.



## CLASIFICACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL CÁNCER DE MAMA

**Cáncer de mama luminal A**

Se denomina cáncer de mama luminal A cuando las células cancerosas expresan receptores de estrógeno, progesterona y no expresan el receptor HER 2. También expresan citoqueratinas luminales, tienen un índice de proliferación bajo (Ki67 menor de 14%). Por lo general son de bajo grado histológico.

Representan hasta un 60% a 70% de todos los casos de cáncer de mama. Poseen alta expresión de genes relacionados con los receptores de hormonas y baja expresión de otros genes relacionados con la proliferación celular. Por lo general tienen buen pronóstico, son sensibles a la terapia hormonal, bien sea con antiestrógenos como el Tamoxifen o inhibidores de aromataasa como el Anastrozol, Letrozol y Exemestano.

Es el subtipo molecular de mejor pronóstico; cuando se diagnostica en estadios iniciales (Estadios I y II) y se cumplen las estrategias terapéuticas adecuadas tiene altas tasas de curación.

**Cáncer de mama luminal B**

Se denomina cáncer de mama luminal B cuando las células cancerosas expresan receptores de estrógenos y progesterona en menor porcentaje que los Luminal A y por lo general no sobre expresan el receptor HER 2. Son de mayor grado histológico que los luminal A y presentan un mayor índice de proliferación celular, con un Ki67 de más de 14 %.

Los cánceres luminal B son de pronóstico más desfavorable que los luminal A, ya que expresan menor cantidad de receptores hormonales y tienen un KI67 más elevado. Aun así, también son tratados con hormonoterapia. Se ha descrito un subtipo luminal B que también expresa el receptor HER 2, este subtipo es de peor pronóstico.

En el tratamiento del cáncer de mama con receptores hormonales positivos (Luminal A y Luminal B) hay una fase de tratamiento loco-regional que se realiza con cirugía y radioterapia. La fase de tratamiento sistémico por lo general se realiza con terapia hormonal sola para los luminal A y en combinación con quimioterápicos para los luminal B.

### **Cáncer de mama HER 2 Positivo**

Son aquellos tipos moleculares de cáncer de mama que tienen niveles más altos de una proteína receptor llamada HER 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor Tipo 2*). No expresan receptores hormonales de estrógeno, ni de progesterona, son (RE y RP – y HER 2 +).

Son agresivos, crecen y se propagan con mayor rapidez. Representan el 15 a 20% de todos los casos de cáncer de mama.

La proteína HER 2 promueve la proliferación de las células mamarías. El estado del receptor HER 2 se puede determinar principalmente por medio de las siguientes técnicas:

1. Técnica de Inmunohistoquímica.
2. FISH (Hibridación In Situ con Fluorescencia).

Inmunohistoquímica (IHC) es una técnica que utiliza marcadores (coloraciones) especiales que permiten identificar la cantidad de proteína HER 2, el resultado se expresa en +.

- 0 a 1+, negativo (el cáncer es HER 2–)
- 2+, Resultado ambiguo (no está claro), amerita otra prueba confirmatoria como el FISH.
- 3+, positivo (el cáncer es HER 2+).

### **FISH (Hibridación In Situ con Fluorescencia).**

La prueba indica la cantidad de copias del gen HER 2 que tienen las células cancerosas. Los resultados pueden ser:

- Positivo: Hay amplificación del gen HER 2.
- Negativo: No hay amplificación del gen HER 2.

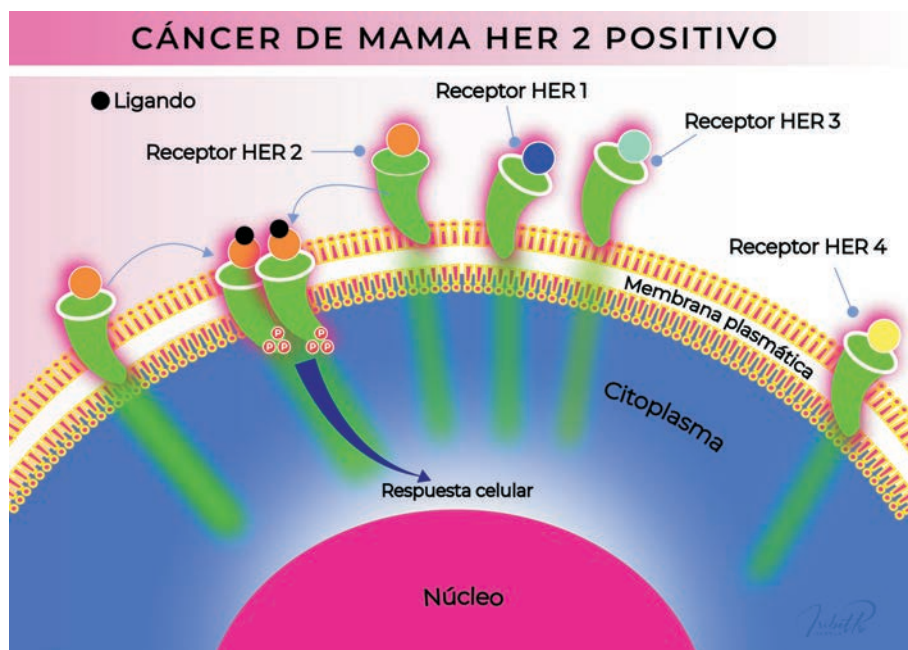
Si hay amplificación del gen HER 2, hay sobreexpresión de la proteína que este gen codifica, es decir, la proteína o receptor HER 2.

La inmunohistoquímica y el FISH son las pruebas más utilizadas para la determinación del estado del receptor HER 2. En los casos de resultados ambiguos por inmunohistoquímica se realiza el FISH para determinar el estado del receptor HER 2. Determinar el estado del HER 2, es crucial para establecer el tratamiento adecuado del cáncer de mama.

Los cánceres HER 2 positivos tienen altos niveles de proteína HER 2.

Son agresivos, proliferan y se diseminan rápidamente, por lo tanto, deben ser tratados con medicamentos anti HER 2, los cuales son muy eficaces mejorando así el pronóstico de este tipo de cáncer de mama. El HER 2 es una proteína (receptor de membrana) que tiene un dominio extracelular, uno transmembrana y uno intracelular. El dominio intracelular tiene actividad tirosina-cinasa.

El HER 2 pertenece a la familia de receptores de crecimiento epidérmico (HER 1, HER 3, HER 4). HER 2 puede ser activado por homodimerización o heterodimerización con los otros receptores (HER 1, 3 y 4). Una vez activado puede desencadenar la activación de diferentes vías de señalización intracelular como la PI3K/AKT y la m-TOR que llevan a respuestas como el aumento en la proliferación, supervivencia, angiogénesis, diseminación y metástasis.



El tratamiento anti HER 2 es crucial para el pronóstico del cáncer de mama HER 2 positivo. Entre los principales medicamentos anti HER 2 disponibles tenemos:

- Trastuzumab
- Pertuzumab
- TDM-1
- Deruxtecan-Trastuzumab
- Lapatinib

La terapia anti HER 2 es una terapia biológica (dirigida) de alto costo. En el tratamiento del cáncer de mama HER 2 positivo, hay una fase de tratamiento loco-regional que se realiza con cirugía y radioterapia y la fase de tratamiento sistémico que se basa en una terapia anti HER 2, que, generalmente se acompaña de otras modalidades de tratamiento sistémico como la quimioterapia.

### **Carcinoma de Mama Triple Negativo**

Se denomina cáncer de mama triple negativo cuando las células cancerosas no expresan receptores hormonales de estrógenos y progesterona, ni expresan el receptor HER 2, es decir, son RE-, RP y HER 2-, representan el 10 a 15% de todos los casos de cáncer de mama. Como no expresa receptores hormonales, ni HER 2, su proliferación no es estimulada por la presencia de dichos receptores, por lo tanto, no responden a la hormonoterapia ni a la terapia anti HER 2. Es más frecuente en mujeres jóvenes premenopáusicas, afroamericanas y latinas, siendo también frecuente que las mujeres con este subtipo de cáncer presenten mutaciones del gen BRCA1. De todos los tipos de cáncer de mama con mutación del gen BRCA1, hasta el 80 a 85% son triple negativo.

Actualmente se hace necesario conocer si una paciente con cáncer de mama triple negativo tiene mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2, esto es importante para la selección del tratamiento. Desde el punto de vista de tratamiento sistémico es conocido que el tratamiento es con quimioterapia, inmunoterapias y si hay mutaciones de los genes BRCA son susceptibles a tratamientos con fármacos inhibidores de PARP. El tratamiento sistémico puede ser antes o después de la cirugía y la radioterapia.

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo con mutaciones de los genes BRCA, tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama en la mama sana o mama contralateral, por tal motivo en estos casos es adecuado considerar realizar cirugías oncoplásticas con tratamiento de la mama sana.

El triple negativo es altamente heterogéneo y agresivo. Algunas pacientes evolucionan bien y otras no responden al tratamiento, las recurrencias se presentan en corto tiempo, generalmente son recurrencias a distancia (metástasis), ocurren con mayor frecuencia en hígado y pulmón, esto disminuye la tasa de supervivencia. Existen varios subtipos de cáncer de mama triple negativo, entre ellos tenemos.

- LAR (Receptor de Andrógeno Luminal)
- MES Mesenquimal.
- BLIS tipo basal inmunosupresor.
- BLIT tipo basal inmunoactivador.

### Diagnóstico integral del cáncer de mama.

El diagnóstico se realiza fundamentalmente con una historia clínica detallada, haciendo énfasis en los factores de riesgo para cáncer de mama, un examen clínico de mama y axilas, una revisión exhaustiva de los estudios imagenológicos y finalmente una biopsia para estudio histológico e inmunohistoquímico.



José Luis Grillet

# CAPÍTULO V ESTADIFICACIÓN. TIPOS DE CÁNCER DE MAMA

## Estadificación Sistema TNM

La estadificación es la forma de describir que tan avanzado está el cáncer, que tamaño tiene y cuál es su extensión. El sistema TNM del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) es el sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia, dicho sistema va cambiando o se va modificando con el tiempo.

Tradicionalmente el sistema TNM se ha basado en cuatro (4) factores:

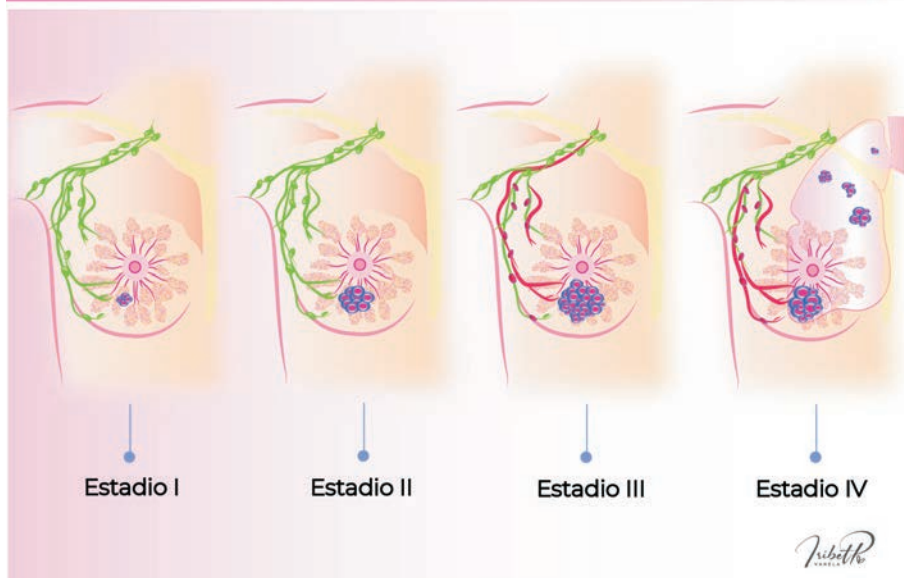
1. Si el cáncer es in situ o invasivo.
2. Tamaño del tumor (T).
3. Si el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos (nodos axilares (N)).
4. Si el cáncer está en otras partes del cuerpo fuera de la mama (M).

Se han descrito los siguientes estadios:

- ESTADIO 0: Carcinoma in situ.
- ESTADIO I: Carcinoma infiltrante precoz.
- ESTADIO II: Carcinoma infiltrante precoz.
- ESTADIO III: Carcinoma infiltrante localmente avanzado.
- ESTADIO IV: Carcinoma diseminado o metastásico.

Los estadios 0, I, II se consideran estadios iniciales y el pronóstico es favorable, mientras que los estadios III y IV son de enfermedad avanzada y diseminada con pronóstico menos favorable. Diagnosticar cáncer de mama en estadios iniciales incrementa la sobrevida y las posibilidades de curación de la enfermedad. Dicha estadificación se realiza antes de iniciar el tratamiento y después de la cirugía.

## ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA (SISTEMA TNM)



La estadificación clínica (estadio clínico) es la que se realiza antes de iniciar el tratamiento. Está basado en los hallazgos clínicos, los estudios diagnósticos como las imágenes, biopsias y citologías de ganglios linfáticos, más los estudios que determinan la extensión de la enfermedad como las radiologías o TAC de tórax, abdomen, el gammagrama óseo o el PETscan. Este estadio clínico puede cambiar antes de la cirugía, dependiendo de la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante.

La estadificación patológica (estadio patológico), se establece después de la cirugía con los resultados de anatomía patológica de los tejidos mamarios y ganglios extirpados, en general, se le otorga más importancia a este estadio patológico que al estadio clínico.

En enero del 2018 el AJCC agrega nuevos factores al sistema de estadificación que suman a los clásicos conocidos (TNM). Estos factores son:

- Estado de receptores de estrógeno (RE).
- Estado de receptores de progesterona (RP).
- Estado de receptor HER 2/Neu (HER)
- Grado histológico del cáncer.

Esto hace más compleja la estadificación. El equipo tratante dispone de nuevas herramientas que permitirán una estadificación más precisa de cada caso en particular. La estadificación junto a



otras variables histológicas, moleculares, genéticas y clínicas son elementales para establecer el pronóstico de la enfermedad.

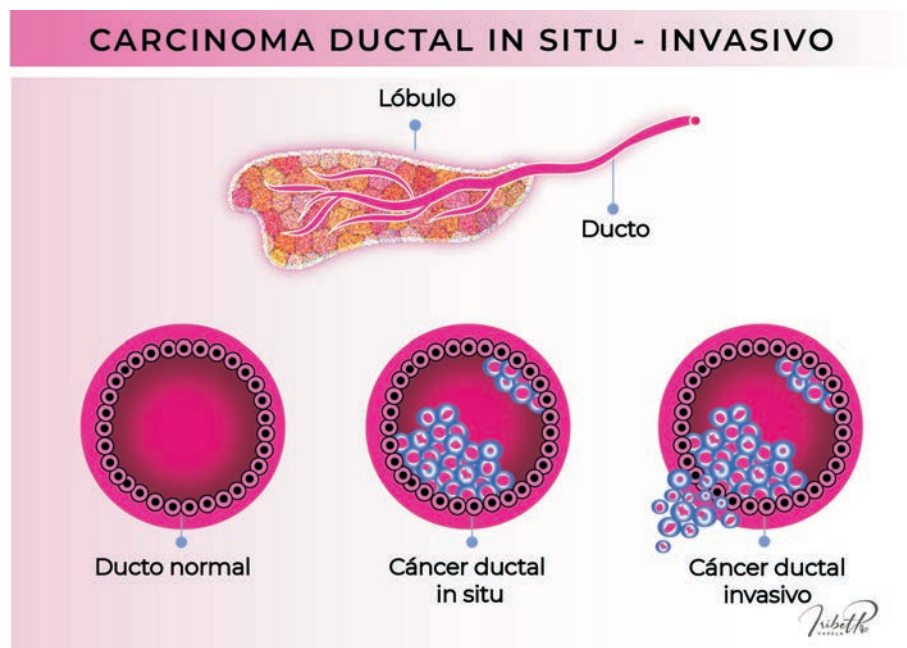
## Carcinoma No Infiltrante / Infiltrante

Frecuentemente el cáncer de mama se produce por alteraciones en el ADN de las células de los conductos o de los lobulillos mamarios.

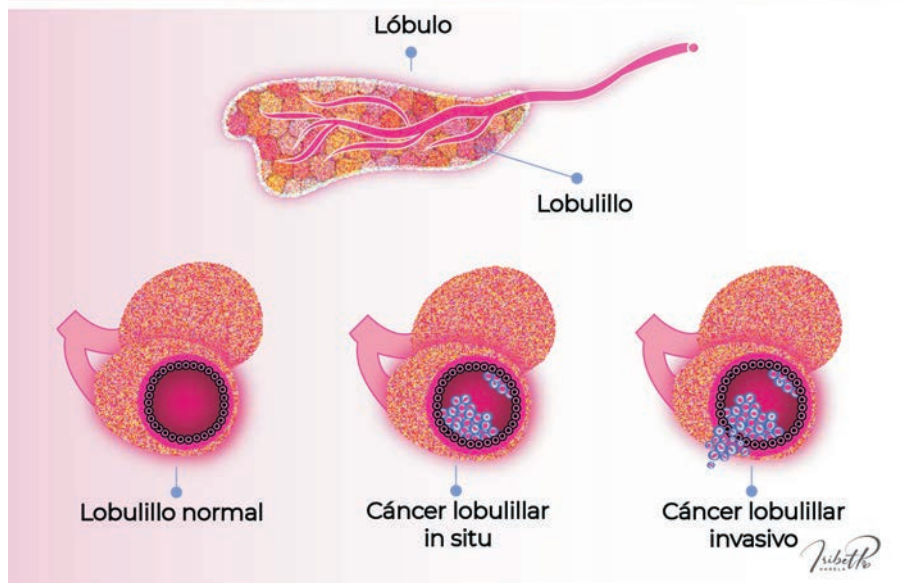
Los cánceres no infiltrantes (no invasivos) son los que permanecen dentro de los conductos galactóforos o de los lobulillos de la mama, no invaden ni se multiplican en otros tejidos normales de la mama, o en tejidos fuera de la mama, son llamados carcinomas in situ, es decir, que están en el mismo lugar, se corresponden a un estadio 0.

Los carcinomas infiltrantes o invasivos son aquellos en los cuales las células cancerosas invaden los otros tejidos de la mama, se multiplican, crecen y son capaces de diseminarse y llegar a otros tejidos fuera de la mama, donde forman nuevos tumores denominados metástasis.

La mayoría de los casos de cáncer de mama son infiltrantes o invasivos, en algunos casos un cáncer puede ser invasivo y no invasivo a la vez, es decir, puede tener áreas de carcinoma in situ con áreas de microinvasión o invasión. Estos se deben tratar como carcinomas invasivos.



## CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU - INVASIVO



### Carcinoma Ductal In Situ

Es un tipo de lesión histológica que presenta un riesgo muy elevado de aparición posterior a un carcinoma infiltrante. No atraviesa la membrana basal de los conductos, ni invade el estroma mamario, es muy parecida a la hiperplasia ductal atípica, se le considera una condición o enfermedad preinvasora. En el 90% de los casos, el carcinoma ductal in situ se presenta como una enfermedad subclínica, es decir, como lesiones no palpables de la mama, que sólo se evidencian como hallazgos en estudios de imágenes de alta resolución como la mamografía 2D o 3D, la ecografía mamaria o la resonancia magnética nuclear de mama.

Solo en el 10% de los casos los carcinomas ductales in situ se presentan como lesiones palpables de la mama.

Casi todas las mujeres con carcinoma ductal in situ se pueden curar.

### Diagnóstico

Por lo general, el diagnóstico se realiza en base al análisis de los estudios de imagen donde se evidencia la imagen de sospecha (hallazgo no palpable) y se selecciona un procedimiento percutáneo

guiado por imagen para la toma de la muestra y el posterior estudio histológico definitivo. La biopsia puede ser guiada por ecografía, guiada por mamografía (estereotáxica) y en algunos casos si la imagen solo es visible por resonancia, la biopsia debe ser guiada por resonancia magnética de mama.

Tanto la biopsia estereotáxica como la guiada por resonancia magnética de mama son procedimientos tecnológicamente complejos que requieren equipos especiales y personal entrenado, por lo general, son de alto costo.

En ciertas lesiones no palpables (microcalcificaciones, densidades asimétricas y distorsiones de la arquitectura glandular) se puede realizar una biopsia radioquirúrgica o guiada por arpón. Si una lesión se evidencia en ecografía se debe realizar la biopsia guiada por ecografía, la cual debe ser realizada por un médico entrenado. El buen juicio del mastólogo tratante es determinante en el proceso de selección del tipo de biopsia a realizar.

### **Tratamiento.**

El tratamiento del carcinoma ductal in situ es quirúrgico, puede ser una mastectomía preservadora o una mastectomía oncoplástica, la elección del tipo de cirugía se hace en base a varios factores. Se puede tomar en cuenta el índice pronóstico de Van Nuys.

El Índice Pronóstico de Van Nuys modificado contempla las siguientes variables:

- Tamaño del tumor.
- Márgenes.
- Histopatología.
- Edad.

A cada variable se asigna un puntaje, la puntuación final o total permite clasificar a los casos en 3 categorías o grupos.

- Grupo I (Puntaje de 4 a 6): La paciente amerita extirpación amplia sin radioterapia.
- Grupo II (Puntaje de 7 a 9): Amerita extirpación amplia más radioterapia.
- Grupo III (Puntaje de 10 a 12): Amerita mastectomía total con reconstrucción mamaria.

En las pacientes con carcinoma in situ de la mama existe un aumento del riesgo de desarrollar a futuro cáncer de mama infiltrante

por lo que en algunos casos se pudiera considerar la mastectomía bilateral con reconstrucción como una opción de tratamiento.

El tratamiento sistémico o con medicamentos depende de los resultados de la inmunohistoquímica, si expresa receptores hormonales o HER 2.

Un grupo de casos de carcinoma in situ tienen un comportamiento indolente, es decir tienen un crecimiento lento y un riesgo extremadamente bajo de diseminación metastásica.

Otro grupo de casos tienen un comportamiento agresivo con crecimiento rápido y alto potencial de diseminación y metástasis.

En base a su potencial de malignidad el carcinoma in situ se ha clasificado en de bajo y alto grado .

### **1. Carcinoma in situ de bajo grado**

Tienen un tamaño menor de 1 cm, son diploides y expresan receptores hormonales de estrógeno y progesterona, no expresan receptores HER 2.

### **2. Carcinoma in situ de alto grado**

Son mayores de 1 cm, aneuploides, no expresan receptores de estrógeno y progesterona, expresan receptor HER 2 y tienen mutaciones en genes relacionados con la proliferación y la angiogénesis.

## **¿Cuál es el comportamiento del carcinoma in situ?**

Es necesario tratar todas las pacientes con carcinoma in situ.

Al carcinoma in situ muchas veces se le señala como una lesión indolente o poco agresiva y otras veces como una lesión de comportamiento agresivo.

No es fácil distinguir que carcinoma in situ puede tener un comportamiento poco o muy agresivo.

El tratamiento del carcinoma ductal in situ sigue siendo un tema de controversias entre los especialistas en cáncer de mama.

Existen controversias en relación al real beneficio de tratar a todas las pacientes diagnosticadas con carcinoma in situ. Las lesiones poco agresivas y de crecimiento lento quizás no requieran tratamiento y se beneficiarían solo con seguimiento. Hace falta tiempo y mayor investigación para establecer conclusiones al respecto.

## **¿Es siempre necesaria la cirugía para el tratamiento del carcinoma ductal in situ?**

Actualmente hay ensayos clínicos en marcha que pueden ayudar a responder esa interrogante y que podrían cambiar las pautas del tratamiento del carcinoma ductal in situ.

Algunos especialistas consideran que con la cirugía hay un sobretratamiento en un grupo importante de casos, en los cuales no hay un real beneficio y si efectos secundarios y un gran impacto en la vida de la mujer.

El ensayo COMET del MD ANDERSON compara la vigilancia activa con estudios de imagen (mamografía y resonancia magnética) con el tratamiento estándar de cirugía. Este ensayo aborda las interrogantes de si existe un grupo de pacientes con carcinoma ductal in situ con bajo grado de desarrollar cáncer invasor o diseminarse, en las cuales se puede aplicar la vigilancia y evitar la cirugía.

Existen ensayos similares en el Reino Unido, Europa y Japón. Los resultados finales de estos ensayos clínicos quizás puedan cambiar las pautas de tratamiento del carcinoma ductal in situ.

## **Carcinoma Lobulillar In Situ**

Se origina en las células de los lobulillos mamarios, la lesión histológica no rebasa la membrana basal (no invade el estroma mamario). Es poco frecuente, constituye el 1% de todos los carcinomas mamarios, se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 35 años y 45 años de edad, como se considera que se presenta por lo general en mujeres premenopáusicas, se considera que el factor hormonal es importante en el desarrollo del carcinoma lobulillar in situ. Una característica resaltante del carcinoma lobulillar, tanto in situ como infiltrante, es que tienen un alto riesgo de ser multicéntrico (focos de carcinomas en diferentes cuadrantes de la mama) y bilateral. El Carcinoma Lobulillar In Situ -CLIS- se considera una lesión preinvasora con alto riesgo de desarrollar cáncer en cualquiera de las 2 mamas.

Las mujeres con CLIS por lo general no presentan síntomas. Este no suele verse en las mamografías, se diagnostica como un hallazgo de una biopsia de mama realizada por otro diagnóstico como un nódulo sospechoso, un nódulo benigno o una imagen de sospecha

Es importante resaltar que por lo general el carcinoma lobulillar in situ no tiene expresión clínica, ni mamográfica definida.

## **¿Qué hacer ante un diagnóstico de CLIS?**

Los casos deben ser individualizados antes de tomar una decisión. El mastólogo debe plantear a su paciente las diferentes opciones para el manejo del CLIS, explicando sus ventajas y desventajas.

### **Opciones**

1. Observación y vigilancia con estudios de imagen de alta resolución, mamografía digital, ecografía mamaria o resonancia magnética de mama.
2. Reducción de riesgo de desarrollar cáncer de mama con medicamentos antiestrogénicos
3. Cirugía conservadora (tumorectomía) en algunos casos como el tipo pleomórfico.
4. También se puede considerar mastectomía bilateral para reducción de riesgo y reconstrucción con implantes. Esta opción tiene mayor indicación cuando hay mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 o hay fuertes antecedentes familiares de cáncer de mama y de ovario.

### **Carcinomas Infiltrantes**

Constituyen la forma más frecuente de presentación del cáncer de mama, pueden ser ductales o lobulillares, en estos carcinomas las células cancerosas rebasan la membrana basal e invaden los tejidos vecinos es decir el estroma mamario.

El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente de todos los carcinomas de la mama. Para seleccionar el tratamiento de los carcinomas infiltrantes estos se clasifican en estadios. El estadio nos indica hasta donde se ha extendido la enfermedad. Actualmente determinar el tipo molecular es tan o más importante para la selección del tratamiento

Clásicamente se han descrito 4 estadios para carcinomas infiltrantes: estadios I, II, III y IV. El proceso para la estadificación cambia constantemente a lo largo del tiempo, describimos a continuación las características más resaltantes de cada estadio.

### **Carcinoma Infiltrante Estadio I**

El cáncer de mama estadio I es un carcinoma infiltrante cuyo tamaño es igual o menor a 2 cm, no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o a lugares del cuerpo fuera de la mama. Tiene un

alto porcentaje de curabilidad (+90%), si se cumplen oportuna y adecuadamente los tratamientos

### **Clínica.**

En un alto porcentaje de los casos se presenta como una lesión no palpable (subclínica) que sólo se evidencia en estudios de imagen. Otras veces se puede presentar como una lesión palpable, es decir, un nódulo no doloroso, irregular y de consistencia firme.

### **Diagnóstico.**

Se basa fundamentalmente en el análisis de los estudios de imágenes y en la biopsia. La biopsia por lo general se realiza bajo guía de imágenes como ecografía, mamografía o resonancia magnética, las muestras obtenidas (cilindros tisulares de la lesión) se envían para estudio histológico e inmunohistoquímico.

### **Tratamiento.**

Una vez establecido el diagnóstico histopatológico y la clasificación molecular por inmunohistoquímica, se realiza la estadificación clínica. Las pacientes con estadio I son candidatas a iniciar con el tratamiento quirúrgico y este por lo general puede ser conservador (tumorectomía con márgenes libres más disección del ganglio centinela).

En los casos de cirugía preservadora siempre se requiere radioterapia postoperatoria.

El tratamiento sistémico por lo general se hace después de la cirugía (esquema de adyuvancia). El tratamiento sistémico se establece principalmente en base a la clasificación molecular y otros factores clínicos, puede ser quimioterapia, terapias de bloqueo hormonal, terapias anti HER 2 y otros medicamentos antineoplásicos. Estas terapias por lo general son combinadas.

### **Carcinoma Infiltrante Estadio II**

Es un cáncer infiltrante que tiene un tamaño de 2 cm o más, pero menor de 5 cm, puede estar diseminado a los ganglios linfáticos axilares, no se ha diseminado a otros lugares fuera de la mama.

Su diagnóstico se realiza en base a la clínica y los estudios de imagen. Por lo general, se realizan procedimientos percutáneos (biopsia

con aguja gruesa) guiados por imágenes para el diagnóstico histológico e inmunohistoquímico.

## **Tratamiento**

Comprende tratamiento sistémico (neoadyuvante o adyuvante), cirugía oncológica mamaria y radioterapia. El tratamiento debe tener un enfoque multidisciplinario y debe ser individualizado para cada paciente.

Al cáncer de mama en estadio I y II se le denomina cáncer de mama temprano o en estadios iniciales. Por lo general, diagnosticar cáncer de mama en estadios iniciales mejora el pronóstico de la enfermedad, aumenta la supervivencia y las posibilidades de curación.

## **Cáncer de Mama Localmente Avanzado (CLAM) Estadio III**

Incluye carcinomas infiltrantes de 5 cm o más, o cánceres de cualquier tamaño que afecten la piel de la mama o pared torácica, los ganglios linfáticos axilares, los ganglios de la mamaria interna y ganglios supraclaviculares o infraclaviculares ipsilaterales.

El CLAM tiene alta incidencia en Venezuela, su diagnóstico se basa en la presentación clínica, y en este caso se presenta como un tumor grande, palpable y duro, adherido a planos, irregular, puede estar fijado o no a la piel, con retracción y edema. Se pueden palpar ganglios en la axila y regiones supraclavicular e infraclavicular. Se realizan estudios de imagen (mamografía y ecografía mamaria) para determinar las características de la lesión, la extensión de la masa tumoral y para evaluar la mama contralateral.

Por lo general se realiza biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía. Se realiza Punción Aspiración con Aguja Fina ecoguiada para estudio citológico de las adenopatías axilares o de las regiones supra e infraclaviculares, las muestras obtenidas permitirán un diagnóstico histológico, citológico e inmunohistoquímico necesario para la elaboración del plan de tratamiento.

## **Tratamiento**

Es de enfoque multidisciplinario, una combinación de tratamiento sistémico primario neoadyuvante, cirugía, que puede ser conservadora, radical con reconstrucción (oncoplástica) o radical convencional. La elección del tipo de cirugía depende de la respuesta al tra-



tamiento sistémico neoadyuvante y otros factores pronósticos y predictivos.

Por lo general el tratamiento también contempla radioterapia postoperatoria o adyuvante y tratamiento sistémico adyuvante que se establece en base principalmente a la clasificación molecular. Actualmente se han desarrollado nuevas terapias sistémicas dirigidas con la finalidad de mejorar la sobrevida de este grupo de pacientes.

### **Cáncer de Mama Estadio IV (Metastásico o diseminado) (CMM)**

El carcinoma metastásico o diseminado es una entidad caracterizada por la heterogeneidad, su evolución es variable, algunos son agresivos y rápidamente progresivos cuando tienen metástasis en órganos vitales como el pulmón, hígado o cerebro.

Cuando las metástasis son a partes blandas y a huesos el curso es menos agresivo y el pronóstico es más favorable alcanzando una sobrevida de varios años. En la actualidad menos del 10% de las pacientes son diagnosticadas en estadio IV o metastásico, sin embargo, un importante número de pacientes en estadios II y III presentan diseminación a distancia a lo largo de su evolución.

El CMM no es curable, en algunos casos especiales se logra una remisión completa y se consigue una sobrevida larga. El tratamiento del CMM tiene como objetivo prolongar la sobrevida de la paciente ofreciendo buena calidad de vida. Uno de los aspectos más importantes, una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, es determinar qué riesgo tienen las pacientes de presentar una rápida progresión de la enfermedad.

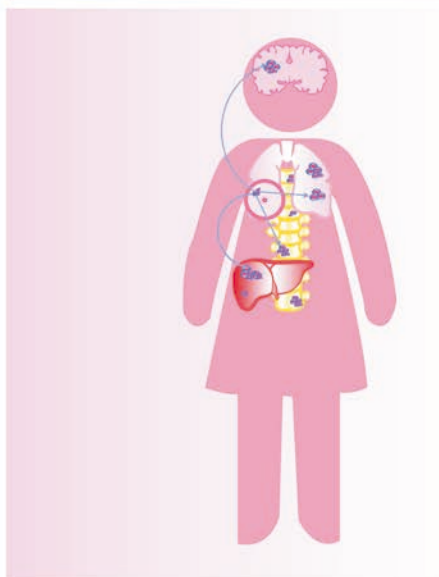
Las pacientes de bajo riesgo presentan un intervalo libre de enfermedad prolongado, escasas metástasis y estas son predominantemente en huesos y partes blandas, son en general pacientes postmenopáusicas con cáncer luminal A.

Las pacientes con alto riesgo presentan una rápida progresión tumoral y metástasis en órganos vitales con complicaciones severas, por lo general se trata de pacientes jóvenes, premenopáusicas, con cánceres agresivos como los HER 2 positivo o Triple Negativo. El tratamiento sistémico debe ser adecuado a las características de cada tumor y de cada paciente (tratamiento oncológico personalizado).

Los sitios de metástasis de cáncer de mama

1. Huesos
2. Pulmón
3. Hígado
4. Cerebro
5. Ovarios (poco frecuente).

## CÁNCER DE MAMA DISEMINADO O METASTÁSICO



### Sitios de metástasis

Huesos

Pulmones

Hígado

Cerebro

Ovarios

*Rubeth*

### Preguntas comunes

#### 1. Tengo metástasis ¿qué va a pasar ahora?

Aunque el diagnóstico es impactante y genera mucha ansiedad y temor en las pacientes, este no es necesariamente una sentencia de muerte, el pronóstico dependerá del tipo y tamaño de las metástasis. Actualmente existen muchos nuevos tratamientos para las metástasis.

#### 2. ¿Causa síntomas el cáncer metastásico?

Muchas mujeres pueden presentar cáncer metastásico y no presentar síntomas, sus metástasis solo se pueden evidenciar en estudios de imagen como tomografías, gammagrama y PET.

Cuando aparecen los síntomas, estos dependerán de la ubicación, tamaño y número de las metástasis.

### **3. ¿Se curan las pacientes con cáncer de mama metastásico?**

Es difícil hablar de curación en la actualidad, lo que se ha logrado en algunos casos con los nuevos tratamientos es alargar la supervivencia, es decir cronificar la enfermedad.

### **4. ¿Se puede prevenir la aparición de metástasis?**

Se puede reducir el riesgo de recaídas a distancia o metástasis, existen pruebas que estiman el riesgo de metástasis y estrategias o tratamientos para disminuir ese riesgo. Las plataformas genómicas o firmas genéticas permiten estimar el riesgo de recurrencia a distancia y adecuar el tratamiento adyuvante.

La biopsia líquida permite detectar células tumorales circulantes y fragmentos de ADN tumoral, con lo cual se pudieran establecer tratamientos para las metástasis.

### **Cáncer de mama multicéntrico y multifocal.**

Se considera que un cáncer de mama es multicéntrico cuando se presentan varios focos de cáncer en diferentes cuadrantes de la mama. El cáncer es multifocal cuando hay varios focos de cáncer, pero en un mismo cuadrante de la mama.

El diagnóstico de cáncer de mama multicéntrico o multifocal depende en gran medida de los estudios de imagen de alta resolución como la mamografía digital, la ecografía mamaria y la resonancia magnética.

El cáncer de mama multicéntrico se asocia a pronóstico desfavorable y se presenta con mayor frecuencia en mujeres jóvenes premenopáusicas con antecedentes familiares de cáncer de mama de primer grado de consanguinidad.

El pronóstico de estos carcinomas multicéntrico y multifocal depende del estadio en que se encuentren al diagnosticarlos y de la clasificación molecular de los tumores. Es muy importante la buena evaluación de los estudios de imagen para establecer con certeza la multicentricidad o multifocalidad, esto es clave para elaborar el plan de tratamiento oncológico adecuado.

## **Cáncer de mama bilateral**

Es cuando se presentan tumores malignos primarios en cada mama, puede ser sincrónico cuando los tumores malignos aparecen en cada mama de manera simultánea o metacrónico cuando aparece un cáncer en una mama y en el transcurso de cierto tiempo aparece el otro cáncer en la otra mama. El metacrónico es más frecuente que el sincrónico.

Se describen como factores de riesgo para cáncer de mama bilateral los siguientes:

1. El antecedente de haber tenido cáncer de mama.
2. Si el cáncer de mama se le diagnóstica a temprana edad (mujer joven).
3. Si el cáncer fue multifocal o multicéntrico.
4. Antecedente familiar de cáncer de mama de primer grado de consanguinidad.
5. Antecedente familiar de cáncer de mama bilateral.
6. Cáncer de mama lobulillar
7. Mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2

El diagnóstico se basa en la clínica y los estudios de imagen, la confirmación se realiza por biopsia. El pronóstico del cáncer de mama bilateral va a depender del estadio y clasificación molecular de cada tumor. En el caso del cáncer metacrónico el pronóstico depende del intervalo de aparición del segundo cáncer, si este intervalo es largo el riesgo dependerá del estadio y características moleculares del segundo tumor maligno. El cáncer de mama bilateral es de mal pronóstico en estadios avanzados y su tratamiento es multidisciplinario (sistémico, cirugía y radioterapia) y va a depender del subtipo de los tumores, el estadio y otras variables clínicas.

## **Carcinoma oculto de la mama**

Es un cuadro poco frecuente, menos del 1% de todos los casos de cáncer de mama. Su forma de presentación habitual es como un nódulo o ganglio linfático maligno en axila que es metástasis de un tumor primario de probable origen mamario, pero sin evidencia clínica, ni en estudios de imagen que demuestren lesión en la mama

Es importante realizar estudios de imagen de buena calidad como la mamografía digital 2D o 3D, ecografía mamaria o resonancia

magnética de mama en casos de sospecha de carcinoma oculto de mama.

El diagnóstico se realiza por biopsia de la lesión axilar.

Debe considerarse siempre al carcinoma oculto de mama cuando una mujer presenta uno o varios ganglios linfáticos en axila con sospechas de malignidad y no se encuentra ningún tumor en la mama.

Es importante señalar que un cáncer de mama se puede desarrollar en la cola de mama de Spence, que es un tejido glandular que se proyecta a la axila. En este caso no se trata de un carcinoma oculto, sino de un cáncer de mama de localización poco frecuente.

En relación al tratamiento se basa en la extirpación de la lesión o lesiones de la axila (vaciamiento axilar). En relación a la mama, la tendencia actual es conservadora, en algunos protocolos no se opera la mama y solo se trata con radioterapia posterior a la cirugía axilar, otros protocolos realizan mastectomías de reducción de riesgo como la mastectomía ahorradora de piel y preservadora de areola y pezón. .

El tratamiento sistémico depende de las características moleculares de las células cancerosas, puede ser hormonoterapia, quimioterapia o terapias biológicas como la terapia anti HER 2.

### **Carcinoma Inflamatorio de la Mama (CIM)**

Es un tipo de carcinoma de mama de comportamiento biológico muy agresivo, se caracteriza clínicamente por signos de flogosis o inflamatorios locales tales como calor, rubor y dolor, en ausencia de signos generales de infección como la fiebre y el aumento de los leucocitos en análisis de sangre. La piel se aprecia roja y con edema (piel de naranja), por lo general no hay tumor palpable.

Es un cáncer poco frecuente se presenta en el 2 a 5 por ciento de los casos.

Tiene una rápida progresión, por lo general transcurre poco tiempo entre la aparición de los primeros signos y el diagnóstico, cuando se diagnostica ya ha hecho metástasis en el 17 a 36% de los casos, siendo las principales afectadas las mujeres entre 35 a 55 años de edad; es un cáncer poco frecuente, su diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos e histopatológicos.

Los criterios clínicos son los signos inflamatorios que afectan a más de un tercio de la piel de la mama, siendo el principal criterio histopatológico la embolización tumoral de los vasos linfáticos de la

dermis. Los estudios de imagen pueden evidenciar tumores en el parénquima mamario, es necesario realizar el diagnóstico diferencial con las siguientes patologías:

1. Infecciones bacterianas de la mama (mastitis-abscesos mamarios).
2. Carcinoma de mama localmente avanzado.
3. Enfermedad de Paget de la mama.
4. Linfomas mamarios y angiosarcomas.
- 5 Mastitis granulomatosa.

El diagnóstico se realiza por biopsia que puede ser en 2 modalidades:

1. Biopsia cutánea para identificar la embolización de los linfáticos de la dermis.
2. Biopsia con aguja gruesa guiada por imagen cuando hay tumores mamarios subyacentes.

El cuadro clínico del CIM frecuentemente es interpretado como un cuadro infeccioso de la mama y tratado erróneamente con antibióticos durante un tiempo, lo cual retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento adecuado.

### **Enfermedad de Paget de la Mama**

Es una enfermedad neoplásica que se presenta clínicamente como una lesión eczematososa o erosiva de la piel de la areola o pezón; sus signos incluyen picazón o enrojecimiento, piel descamada con costras o piel engrosada y pezón aplanado. Inicialmente puede ser diagnosticada erróneamente como una dermatitis del complejo areola-pezón y tratada con esteroides en crema (tópicos), esto puede retrasar el diagnóstico de la enfermedad de Paget.

Es muy importante ante toda lesión de la piel de la areola o del pezón, pensar en enfermedad de Paget y evaluar la necesidad de realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico.

Es poco frecuente, su incidencia es del 2% de todos los casos de cáncer de mama. Histológicamente se caracteriza por la presencia de unas células grandes con citoplasma claro y núcleo irregular llamadas células de Paget. En un gran número de casos, las pacientes con enfermedad de Paget tienen un carcinoma de mama subyacente que puede ser in situ o infiltrante. Esta lesión intraparenquimatosa es evaluable con estudios de imagen, por lo general, mamografía y ecografía mamaria.

La confirmación histológica se realiza por biopsias, una biopsia de piel y una biopsia con aguja gruesa guiada por imagen. Si hay adenopatías se debe realizar una punción aspiración con aguja fina guiada por ecografía para estudio citológico.

En relación al tratamiento, si la enfermedad de Paget solo se limita al complejo areola pezón, el tratamiento quirúrgico comprende desde la extirpación del complejo areola-pezón con margen sano seguido de radioterapia, hasta una mastectomía total simple con reconstrucción inmediata. Cuando la enfermedad de Paget se acompaña de un tumor intramamario, el tratamiento dependerá de si el cáncer subyacente es in situ o invasivo, de la localización, la clasificación molecular y otras variables clínicas e histológicas.

### **Cáncer de mama asociado al embarazo**

Es el cáncer de mama que se presenta durante el embarazo o en la lactancia. Se presenta como un nódulo o masa de consistencia dura y de crecimiento rápido. Su diagnóstico generalmente se retrasa debido a las siguientes causas:

1. Se presenta en mujeres jóvenes con mamas densas.
2. Las mamas durante el embarazo y la lactancia sufren cambios fisiológicos como el aumento de tamaño y consistencia del tejido glandular, lo cual dificulta la palpación de un nódulo durante un examen clínico.
- 3 Las mujeres durante el embarazo o la lactancia no se realizan estudios de imagen (mamografía) con fines diagnósticos o de pesquisa.

Si una mujer embarazada se palpa un nódulo en la mama, debe acudir a consulta mastológica para que se realice el descarte de cáncer de mama.

El diagnóstico se basa en la clínica, se realizan estudios de imagen, principalmente la ecografía mamaria y mamografía con protección del campo abdominal. Por tratarse por lo general de mujeres jóvenes con mamas densas la mamografía tiene sus limitaciones. La confirmación histológica se realiza mediante una biopsia que por lo general es guiada por ecografía.

En una mujer embarazada, ante la duda diagnóstica de un nódulo mamario palpable y de crecimiento rápido, no es justificable retrasar la realización de una biopsia que permita establecer el diagnóstico histológico definitivo.

Una vez establecido el diagnóstico histológico, se realiza la inmunohistoquímica para conocer el subtipo molecular de cáncer de mama. Posteriormente se realizan estudios de extensión para establecer el estadio clínico.

La planificación del tratamiento se hace en base a varios aspectos tales como:

1. Tipo molecular de cáncer.
2. Estadio o etapa del tumor.
3. Edad del feto.
4. Estado general de salud de la paciente.

El tratamiento, al igual que el cáncer de mama fuera del embarazo, se realiza con cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

### **Cáncer de mama en el hombre**

El cáncer de mama en el hombre es poco frecuente, representa el 1% de todos los casos de cáncer de mama y su incidencia aumenta con la edad siendo más frecuente después de los 60 años de edad.

Generalmente se presenta como un nódulo único retroareolar, palpable, irregular, de consistencia firme, con o sin modificaciones del complejo areola pezón. Los hombres con mutación del gen BRCA2 tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y próstata, también son factores de riesgo los desequilibrios en el metabolismo de los estrógenos presentes en enfermedades testiculares y hepáticas. También es frecuente ver cáncer de mama en el hombre asociado a ginecomastia.

El hiperestrogenismo es un factor de riesgo crucial para el desarrollo de cáncer de mama en el hombre, un alto porcentaje de los casos de cáncer de mama en el hombre son estrógeno-dependientes.

### **Diagnóstico.**

Se establece en base a la clínica, igual que en la mujer, se realizan estudios de imágenes (mamografía y ecografía mamaria) y biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía para establecer el diagnóstico histopatológico definitivo. Se realiza estudio de inmunohistoquímica para establecer la clasificación molecular y se realizan estudios de extensión para la estadificación.

El diagnóstico generalmente se realiza en estadios avanzados y edades avanzadas, lo cual es desfavorable para el pronóstico. El tra-



tamiento más realizado o estándar es la mastectomía radical modificada con ganglio centinela o disección axilar. La radioterapia y el tratamiento sistémico adyuvante tienen las mismas indicaciones que el cáncer de mama en la mujer.

### **Cáncer de mama papilar invasivo**

Es muy infrecuente y representa el 1 a 2 por ciento de los casos de cáncer de mama.

Se diagnostica mayormente en mujeres mayores, postmenopáusicas. En la mayoría de los casos de carcinoma papilar invasivo está presente un carcinoma ductal in situ.

La característica histológica principal de las lesiones papilares es la proliferación del epitelio mamario sobre un tallo fibrovascular dentro de un conducto mamario. Un síntoma o signo importante es la secreción por el pezón, unilateral, serosa o sanguinolenta.

Al examen clínico se puede palpar una tumoración pequeña, retroareolar, el estudio de imagen fundamental para el diagnóstico es la ecografía mamaria donde se puede apreciar una lesión papilar sólida heterogénea e hiperecogénica.

La citología por punción (PAAF) presenta una sensibilidad variable, entre 40 a 80 por ciento. El diagnóstico definitivo se realiza por biopsia, que puede ser percutánea guiada por ecografía o una biopsia excisional o extirpación quirúrgica.

### **Cáncer de mama en ancianas**

La incidencia de cáncer de mama sigue en aumento; esto, aunado al incremento de la expectativa de vida de la mujer, determina que cada vez se diagnostique mayor número de casos en mujeres ancianas.

El cáncer de mama en este grupo de mujeres tiene características moleculares particulares, por lo tanto, su manejo diagnóstico y terapéutico debe ser personalizado en base a dichas características y a la presencia de otras enfermedades crónicas, como las cardiovasculares, metabólicas y respiratorias, que confieren a estas pacientes una disminución de la supervivencia global, independientemente de la supervivencia por el cáncer de mama.

La mayoría de los cánceres de mama que aparecen en ancianas expresan receptores hormonales en alto porcentaje, menor expresión de receptores HER 2, grado nuclear e índice de proliferación o

Ki 67 bajos, por lo tanto, tienen un comportamiento biológico menos agresivo.

Es muy importante realizar una adecuada valoración geriátrica, con la finalidad de estimar las expectativas de vida y cuáles son las modalidades de tratamiento más adecuadas para cada caso.

## **Cáncer de mama en mujeres jóvenes**

En los últimos años se ha observado un aumento del número de casos de cáncer de mama en mujeres jóvenes, menores de 45 o 40 años de edad. Para estas mujeres la enfermedad es un problema de salud complejo que genera un alto impacto en sus vidas

Las mujeres diagnosticadas en edades tempranas por lo general tienen un pronóstico menos favorable, debido a las características moleculares y genéticas de los tumores en este grupo etario. Un importante número de pacientes jóvenes presentan cáncer de mama triple negativo, que es un subtipo agresivo, algunos de ellos tienen mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2.

Algunos estudios señalan que estas pacientes tendrán recaídas y disminución de la supervivencia global.

¿Es necesario utilizar terapias y cirugías más agresivas en estas pacientes?

Los casos deben ser individualizados y en base al análisis de las variables clínicas, moleculares y genéticas, y la estadificación de la enfermedad, se seleccionará el esquema de tratamiento más adecuado.

En relación al tratamiento quirúrgico, los resultados de las cirugías conservadoras son similares a los de las mastectomías radicales en términos de sobrevida global; en los casos con mutaciones de los genes BRCA esta indicada la mastectomía de la mama sana o mama contralateral.

En relación al tratamiento sistémico o farmacológico, este se hace en base a la clasificación molecular, para el triple negativo se hace con quimioterapia, en combinación o no con inmunoterapia, también se pueden utilizar inhibidores de PARP en los casos de BRCA mutados.

Para los HER 2 positivo se utilizan medicamentos antiHER 2 en combinación con quimioterápicos. En los casos de luminal la hormoterapia es la elección en combinación con quimioterapia, depen-

diendo del riesgo de recurrencia, el cual se puede estimar por una firma genética o prueba genómica como Oncotype Dx.

### **Pronóstico en cáncer de mama**

Se refiere a las probabilidades que tiene una paciente de recuperarse de la enfermedad (cáncer de mama).

#### **Factor pronóstico**

Es una variable que informa sobre la historia natural y evolución de una enfermedad, refleja el comportamiento agresivo o no de esta enfermedad. Hay factores pronósticos que dependen del paciente, como la edad, comorbilidades, y factores dependientes del tumor como el tamaño tumoral, subtipo molecular, ganglios axilares afectados, grado histológico y otras variables. El pronóstico puede ser favorable o desfavorable dependiendo de esas variables.

Ejemplos:

1. Pacientes con cáncer de mama en mujeres jóvenes, agresivos como el triple negativo, se asocian con pronóstico desfavorable.
2. Pacientes con cáncer de mama en estadios avanzados con tumores grandes y afectación ganglionar axilar son de pronóstico desfavorable.

#### **Factor predictivo**

Es una variable que permite establecer el grado de la respuesta a un tratamiento, predice la respuesta del cáncer a un fármaco determinado.

Ejemplo:

Los cánceres de mama con receptores de estrógeno y progesterona positivo tienen un Ki67 bajo (Luminal A) se asocian a buen pronóstico en base a la respuesta que se tiene al tratamiento hormonal (antiestrogénico con Tamoxifen o inhibidores de aromatasas).

Existen factores que son pronósticos y predictivos como el estado de los receptores hormonales y receptor HER 2.

En la actualidad, con el desarrollo de la biología molecular y la genética en el cáncer de mama, se han identificado una cantidad de nuevas variables pronósticas y predictivas.

El futuro del tratamiento del cáncer de mama está determinado por el desarrollo de la biología molecular y la genética, cada día se identifican nuevos elementos diana que permiten el desarrollo de

nuevos fármacos para el tratamiento, una oncología personalizada, es decir un tratamiento adecuado a las características moleculares de un tumor. También se identifican nuevos marcadores biológicos que permiten predecir el comportamiento de la enfermedad, las pruebas genómicas como el Oncotype Dx permiten establecer las probabilidades de recurrencia y la necesidad o no de modificar el tratamiento inicial de un determinado tipo de cáncer como el cáncer de mama luminal que se presenta hasta en un 70% de los casos.

En la actualidad existen nuevos y mejores tratamientos que están ayudando a que las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama vivan más y con una vida de mejor calidad.

Algunos factores que determinan el pronóstico son:

1. Tamaño del cáncer.
2. Tipo de cáncer.
3. Grado histológico.
4. Estadio del cáncer.
5. Estado de los receptores de estrógeno y progesterona.
6. Estado del receptor HER 2.
7. Índice de proliferación celular (Ki67).
8. Probabilidad o riesgo de recurrencia (índice de recurrencia basado en pruebas genómicas como el Oncotype Dx, Mamma Print, Endopredict, Prosigna y otras).
9. Edad.
- 10 Menopausia.
- 11 Patologías Asociadas.

Algunos factores de estos son solo pronósticos, otros son pronósticos y predictivos.

### **Tasa de supervivencia a 5 años**

La supervivencia o sobrevida comienza desde el momento del diagnóstico de cáncer de mama. Las tasas de supervivencia a 5 años indican el número de pacientes que están vivas a los 5 años de haber sido diagnosticadas con cáncer de mama. Estas permiten un buen entendimiento del pronóstico de la enfermedad, el pronóstico depende de muchos factores que son pronósticos y predictivos.

Por lo general las tasas de supervivencia son mayores para las pacientes que se diagnostican en estadios iniciales o tempranos.

Según las estadísticas 2019 de la Sociedad Americana contra el Cáncer.

Si el cáncer se encuentra solo en la mama, la tasa de supervivencia a 5 años es de 99% , si se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales es de 85% y si se ha diseminado a una parte distante del cuerpo es de 27%.

Cuando el diagnóstico es temprano se puede lograr aumentar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y lograr la curación de la enfermedad.

Estas tasas son cálculos estimados, el pronóstico de cada paciente es individual y puede variar de acuerdo a muchos otros factores como la edad, estado de salud o patologías asociadas, estado de receptores hormonales y de HER 2, respuesta a los tratamientos, etc.

### **Supervivencia y curación**

Para lograr una mayor supervivencia (sobrevivida) y aumentar las probabilidades de curación, el cáncer de mama debe ser oportunamente diagnosticado y adecuadamente tratado. Es de fundamental importancia diagnosticarlo en estadios iniciales como en etapa in situ (estadio 0) o estadios I y II que son carcinomas infiltrantes precoces. En estos estadios son muy elevadas las posibilidades de curación de la enfermedad siempre y cuando se cumplan los tratamientos adecuados.

Para lograr diagnósticos en estadios iniciales es necesario que las mujeres asistan a consultas de Mastología donde se estima su riesgo de desarrollar cáncer de mama y se indica los estudios de imagen de alta resolución (mamografía, ecografía mamaria y resonancia magnética de la mama) necesarios para el despistaje y su consecuente diagnóstico. En cada caso, en particular en base a su riesgo y a su edad, se indicarán los estudios de imagen que necesita.

### **Linfoma Anaplásico de Células Grandes Asociado a Implantes Mamarios. LACG-AIM**

Es un infrecuente subtipo de linfoma no Hodgkin de células T, que se desarrolla alrededor de una capsula fibrosa periprotésica y en el fluido que rodea a un implante mamario.

Por lo general el tratamiento consiste en retirar el implante con capsulectomía completa.

En el 2016 la OMS clasificó al LACG-AIM como una entidad patológica y la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) esta-

bleció las primeras guías para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Es una entidad muy infrecuente, se desconoce la incidencia real. Según la FDA, en un informe de julio de 2019, el número de muertes a nivel mundial es de 33 personas y la enfermedad se asocia mayoritariamente al uso de implantes texturizados.

Se sigue sin esclarecer por completo la patogenia de este tipo de linfoma. La estimulación crónica del sistema inmune por la presencia del implante y la presencia de bacterias gran negativas en la superficie del implante son las teorías más frecuentemente señaladas en las publicaciones.

Se ha implicado la texturización del implante como un factor importante que influye en la aparición de la enfermedad. En julio de 2019, la base de datos actualizada de la FDA informó de 573 casos de LACG-AIM, con 116 casos nuevos.

La sintomatología característica es la aparición de un seroma tardío en una paciente portadora de implantes mamarios. Se considera tardío cuando el seroma aparece un año o más después de la cirugía. Otras veces los síntomas son aumento del tamaño de la mama, inflamación, dolor y adenopatías axilares palpables.

En relación al diagnóstico, ante la duda o sospecha se recomienda realizar ecografía y aspiración del líquido peri protésico para estudio citológico especial, también es importante estudiar cualquier masa o adenopatía con biopsia.

También se puede utilizar otros estudios de imagen como la mamografía y la resonancia magnética de mama.

El estudio del líquido peri protésico incluye citometría de flujo e inmunohistoquímica para marcadores específicos.

El tratamiento que con más frecuencia se ha empleado es la retirada de los implantes con capsulectomía.

El LACG-AIM en la mayoría de los casos tiene una forma de presentación menos agresiva que el LACG no asociado a implantes, estando en la mayor parte de los casos confinado a la capsula peri protésica. El LACG-AIM es una enfermedad de comportamiento poco agresivo y de buen pronóstico.

Se puede afirmar que no es un verdadero cáncer de mama, sino un trastorno linfoproliferativo relacionado a la cápsula peri protésica.

## **CAPÍTULO VI.**

# **TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA. TERAPIA SISTÉMICA**

Una vez establecido el diagnóstico histológico definitivo, la clasificación molecular y la estadificación clínica, se diseña la estrategia terapéutica a seguir.

El tratamiento del cáncer de mama tiene un enfoque multidisciplinario, en él participan varios especialistas, básicamente cirujanos mastólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas oncólogos y cirujanos plásticos con experiencia en reconstrucción mamaria, también participan en diferentes fases del diagnóstico y del tratamiento médicos imagenólogos y anatomopatólogos.

A este equipo multidisciplinario se agregan nutricionistas, psicólogos, fisiatras, fisioterapeutas y profesionales de la enfermería.

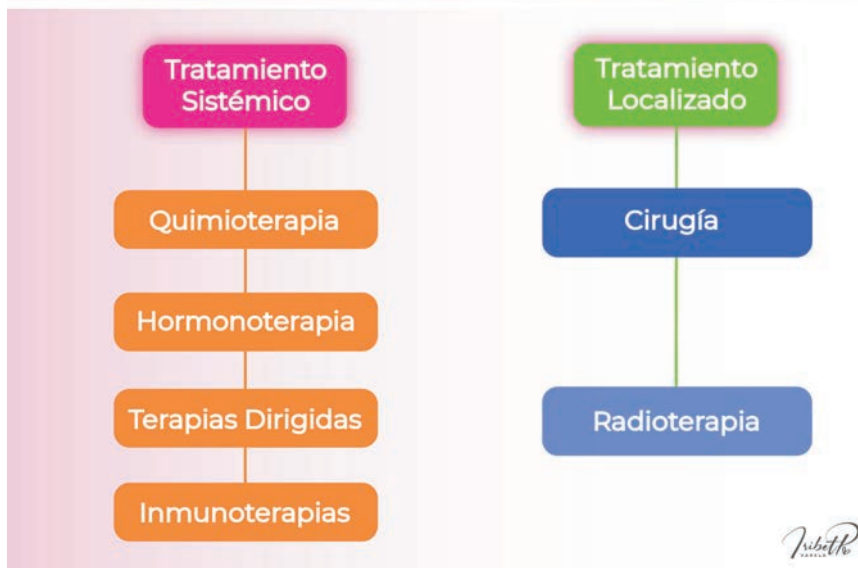
Los integrantes del equipo médico tratante deben trabajar con armonía y en comunicación continua para establecer las estrategias terapéuticas más adecuadas para cada paciente.

Siempre se debe contar con el apoyo de médicos especialistas en imágenes y patólogos de experiencia, se debe referir a las pacientes a las evaluaciones que necesiten en algunas de las etapas de su tratamiento como las nutricionales, psicológicas, fisioterapéuticas y los cuidados de enfermería.

Los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer de mama son el tratamiento sistémico, la cirugía y la radioterapia. Las modalidades de estos tipos de tratamiento son variadas, igual el tiempo y la secuencia en la que se utilizan.

Cada caso en particular requiere una determinada estrategia o protocolo de tratamiento en base a características clínicas, histológicas, moleculares y el estadio o etapa de la enfermedad. El tratamiento es dinámico se puede ir modificando de acuerdo a las respuestas obtenidas y a resultados de pruebas genómicas que indiquen o no la necesidad de modificar el tratamiento inicialmente planificado.

## TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE MAMA



### Terapia Sistémica

Es la que se utiliza con la finalidad de eliminar las células cancerosas, se puede administrar por vía enteral (oral) o por vía parenteral (endovenosa, intramuscular o intradérmica). El tratamiento sistémico es muy variado, existen diferentes tipos de medicamentos anticancerosos.

Entre las principales terapias sistémicas tenemos:

#### 1. Quimioterapia.

#### 2. Hormonoterapia (Terapia endocrina o de bloqueo hormonal).

#### 3. Terapias biológicas o dirigidas

- Terapias Anti HER 2.
- Terapia antiangiogénica.
- Inhibidores de la PARP.
- Terapia dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico HER 1.
- Inhibidores de ciclinas CDK4-CDK6.
- Inhibidores de tirosin-cinasas.
- Inhibidores de vías de señalización (PI3K/AKT y m-TOR).



#### **4. Inmunoterapias**

- Inhibidores de los puntos de control inmunológico.
- Terapia con células T-CAR.
- Vacuna de células dendríticas.
- Terapia con Linfocitos Infiltrantes de Tumores (células TILs).

El tratamiento sistémico se puede utilizar antes de la cirugía y la radioterapia, a esta modalidad se le denomina neoadyuvante. Cuando se utiliza después del tratamiento quirúrgico se le denomina adyuvante. En la actualidad existen tratamientos sistémicos que se administran antes, durante y después de la cirugía.

Ejemplo: Tratamiento sistémico con Trastuzumab en cáncer de mama HER 2 positivo

#### **Quimioterapia**

La quimioterapia es una modalidad de tratamiento sistémico contra el cáncer. Se basa en la utilización de fármacos (quimioterápicos) que eliminan todas las células de crecimiento rápido, atacan principalmente las células cancerosas, pero también afectan a las células normales de nuestro organismo que se multiplican rápido como las de la médula ósea, cuero cabelludo y otras.

Los quimioterápicos no son selectivos, por lo general se administran por vía endovenosa, algunos se administran por vía oral, llegan al torrente sanguíneo y después se distribuyen por todo el cuerpo para eliminar las células cancerosas.

Por lo general los quimioterápicos actúan o afectan el ciclo celular de las células cancerosas (bloquean la división celular). Se pueden administrar como terapia sistémica neoadyuvante o adyuvante. También como terapia primaria en carcinoma diseminado o metastásico. Recibir quimioterapia puede aumentar las posibilidades de curación, disminuir el riesgo de recaída o recurrencia, aliviar los síntomas o ayudar a las pacientes a vivir más tiempo y con mejor calidad de vida

Los esquemas de quimioterapia son variables (monoterapias o poliquimioterapias), es más frecuente utilizarlos en combinaciones de varios quimioterápicos y también con otras modalidades de tratamientos anticancerosos como las terapias biológicas o dirigidas y las terapias hormonales.

## **Toxicidad (efectos adversos):**

Por el hecho de no ser selectivos atacan células cancerosas y algunas células normales de nuestro organismo que se dividen rápido, por lo cual ellos tienen muchos efectos secundarios (son muy tóxicos), afectan la médula ósea, la mucosa gástrica, el cuero cabelludo, etc.

## **Principales efectos secundarios (tóxicos) de los quimioterápicos**

### **Hematológicos**

Se produce disminución de la hemoglobina (anemia), de los glóbulos blancos (leucopenia) y de las plaquetas (trombocitopenia). Es decir, se afectan los 3 tipos de células de la médula ósea.

Los pacientes sienten fatiga y debilidad, son susceptibles a infecciones y pueden tener sangramientos. Estos efectos sobre la médula ósea son totalmente reversibles.

### **Efectos gastrointestinales**

Al afectar las mucosas del aparato digestivo se presentan náuseas, vómitos, estreñimiento y diarreas.

### **Alopecia**

Los quimioterápicos producen un aumento de la temperatura a nivel del cuero cabelludo y esto causa la caída del cabello.

### **Efectos bucofaríngeos**

Se inflaman las mucosas bucofaríngeas y se producen sangramientos e infecciones.

### **Efectos adversos neurológicos**

Se puede presentar confusión, pérdida de la memoria, pérdida del equilibrio, neuropatía periférica (dolor, hormigueo y adormecimiento de las extremidades).

### **Efectos sobre la fertilidad**

Se afecta la función de los ovarios causando problemas de fertilidad al dañar los óvulos y también trastornos menstruales con ciclos irregulares y menopausia transitoria.

Estos efectos adversos pueden ser leves, moderados o severos, para cada paciente son diferentes en su presentación e intensidad.

Por lo general los efectos adversos de los quimioterápicos son transitorios y reversibles, desaparecen al tiempo de haber finalizado el tratamiento.

Principales quimioterápicos utilizados en cáncer de mama:

1. Antraciclinas como la doxorrubicina y epirrubicina
2. Taxanos como el Paclitaxel y el Docetaxel
3. 5-Fluoracilo o Capecitabina
4. Ciclofosfamida.
5. Carboplatino.

### **Terapia endocrina (Hormonoterapia)**

Las hormonas son sustancias químicas (proteínas, péptidos, esteroides, etc.) que actúan como mensajeros intercelulares modificando el funcionamiento, metabolismo y crecimiento de nuevas células.

La hormonoterapia se basa en la utilización de fármacos que alteran la función de las hormonas, bien sea, por disminución de su síntesis o bloqueo de la unión a sus receptores celulares. Esto permite detener el crecimiento de los tumores, que expresan receptores hormonales.

La hormonoterapia solo es de utilidad cuando los tumores presentan receptores para las hormonas (estrógenos, progesterona y andrógenos). Los tumores cuyas células presentan estos receptores dependen del estímulo hormonal para su crecimiento, es decir, son hormonodependientes y pueden ser tratados con medicamentos hormonoterápicos. Entre el 60 a 70% de los cánceres de mama presentan receptores de estrógeno y progesterona y, por lo tanto, son susceptibles de tratamiento hormonal. Estos tumores se denominan Luminal (A y B), la presencia de estos receptores se determina por medios de inmunohistoquímica.

La hormonoterapia se puede utilizar para tratar el cáncer de mama en distintas etapas de su evolución, como neoadyuvancia antes de la cirugía, como adyuvancia después de la cirugía y como tratamiento primario en la enfermedad diseminada o metastásica.

Ciertos tipos de cáncer de mama como el Triple Negativo pueden presentar receptor de andrógeno y ser susceptibles de tratamiento hormonal antiandrogénico.

Principales fármacos utilizados como terapia endocrina (hormonoterapia) en cáncer de mama:

➤ Antagonistas de Estrógenos

1. Tamoxifen.
2. Raloxifen.
3. Fulvestran.

➤ Inhibidores de la síntesis de estrógenos por reconversión periférica (inhibidores de aromatasa).

1. Anastrozol.
2. Letrozol.
3. Exemestano.

En las mujeres jóvenes, antes de la menopausia (pre menopáusicas), la mayor cantidad de estrógenos circulantes son producidos en los ovarios. Cuando se presentan casos de cáncer de mama receptores de estrógenos positivos en premenopáusicas la terapia hormonal de elección es un antagonista estrogénico como Tamoxifen o Raloxifen.

Igualmente, Tamoxifen es utilizado como terapia hormonal (quimio prevención) en algunas pacientes consideradas de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

En las mujeres postmenopáusicas los ovarios ya han declinado en su función, los estrógenos en estas mujeres se producen mayormente por reconversión en los tejidos periféricos, como el tejido adiposo, también hay producción intramamaria de estrógenos por este mecanismo de reconversión.

La enzima Aromatasa es clave para la reconversión, ella cataliza la reacción por la que se producen estrógenos (estradiol) a partir de sustratos androgénicos.

En las pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama receptores de estrógenos positivos por lo general se indica tratamiento con inhibidores de aromatasa como Anastrozol, Letrozol o Exemestano.

La terapia hormonal se puede utilizar como monoterapia o en combinación con quimioterápicos y otros medicamentos anticancerosos.

## **Fármacos de terapia endocrina principalmente utilizados:**

### **Tamoxifen**

Es un Modulador Selectivo de los Receptores de Estrógeno (*Selective Estrogen Receptor Modulators -SERMS-*), tiene actividad mixta: es agonista y antagonista. En la mama es un antagonista estrogénico (bloquea la acción del estrógeno) impide la unión del estrógeno al receptor alfa 1 evitando así la transcripción y proliferación. En el endometrio es agonista, induce a la proliferación, al desarrollo de hiperplasia endometrial, por lo que está relacionado con incremento del riesgo de desarrollo de cáncer de endometrio.

Es utilizado en el tratamiento sistémico del cáncer de mama con receptores de estrógeno positivo, y también se puede utilizar en la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes en las cuales este es alto.

Tamoxifen es la terapia sistémica más importante en los casos de cáncer de mama receptores de estrógeno positivo en cualquier estadio, principalmente en mujeres jóvenes premenopáusicas. Su presentación es en tabletas para administración por vía oral.

### **Raloxifen**

Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERMS), es antagonista en la mama y agonista parcial en el endometrio, tiene una vida media corta por lo tanto se necesitan mayores dosis para obtener el mismo efecto terapéutico que con el Tamoxifen. Es el fármaco de elección para el tratamiento y prevención de osteoporosis, también tiene efecto protector cardiovascular. Su presentación es en tabletas.

### **Fulvestran**

Es un antiestrógeno puro, es capaz de unirse, bloquear y promover la degradación del receptor de estrógeno. Esta indicado en cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos, postmenopáusicas y en estadios avanzados. También se ha indicado en pacientes que no han respondido bien al tratamiento con Tamoxifen.

Es tan efectivo como los inhibidores de aromatasa, su efecto anti-tumoral es más prolongado que el de los demás medicamentos antiestrogénicos. Casi no presenta efectos tromboembólicos y efecto agonista en el endometrio. Su presentación es en ampollas.

## **Inhibidores de Aromatasa**

Son compuestos que disminuyen de manera importante la síntesis de estrógeno en mujeres postmenopáusicas por inhibición de la enzima aromatasa. Entre los principales inhibidores de aromatasa utilizados en el tratamiento del cáncer de mama tenemos:

### **Anastrozol**

Es un potente inhibidor de la enzima aromatasa, es un compuesto no esteroideo. Está indicado en cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos en mujeres postmenopáusicas, en estadios iniciales y en enfermedad avanzada tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia. También se ha indicado para reducción del riesgo de desarrollar cáncer de mama (quimio prevención) en mujeres postmenopáusicas de alto riesgo.

Su presentación es en tabletas para administrarse por vía oral

### **Letrozol**

Es un potente inhibidor de la enzima aromatasa, es un compuesto no esteroideo. Su presentación es en tabletas. Tiene igual indicaciones que Anastrozol.

### **Exemestano**

Es un compuesto esteroideo que se une de manera irreversible a la enzima aromatasa inhibiendo su función. Su presentación es en tabletas.

La principal ventaja de los inhibidores de la aromatasa en mujeres postmenopáusicas es la disminución del riesgo de recurrencia, es decir, la interrupción de la proliferación de células cancerosas inducidas por los estrógenos, que se producen por la reconversión periférica de precursores androgénicos en los tejidos adiposo, muscular, así como en el tejido mamario normal y canceroso.

Los inhibidores de aromatasa se utilizan en neoadyuvancia y adyuvancia en estadios iniciales y también en enfermedad diseminada o metastásica.

Los inhibidores de aromatasa constituyen una herramienta fundamental en el manejo del cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Entre los efectos secundarios de los inhibidores de aromatasa tenemos:

- Rigidez de las articulaciones y dolor articular. Este efecto está entre los más frecuentes y suele ser perturbador para las pacientes.
- Pérdida del tejido óseo (osteoporosis) con mayor riesgo de fracturas. Para contrarrestar estos efectos sobre los huesos se han utilizado medicamentos como los bifosfonatos.

### **Bifosfonatos en cáncer de mama**

Son medicamentos que se utilizan en la prevención y el tratamiento de enfermedades que cursan con desmineralización ósea (resorción ósea como en la osteoporosis y las metástasis óseas por cáncer). Los bifosfonatos interfieren con la actividad de los osteoclastos que son los encargados de realizar la resorción ósea.

Normalmente en los huesos existe un equilibrio entre la acción de los osteoclastos y los osteoblastos, cuando predomina la acción osteoclástica los huesos se desmineralizan, se debilitan y se pueden producir fracturas.

Los bifosfonatos utilizados en pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea ayudan a aliviar el dolor, fortalecen los huesos, disminuyen el riesgo de fractura, disminuyen el riesgo de compresión de la medula espinal y disminuyen los altos niveles de calcio en sangre.

### **Ácido Zoledrónico**

Es un bifosfonato potente que se utiliza en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, también es utilizado para retardar la desmineralización ósea (degradación ósea) que causan las células cancerosas en los huesos.

Los huesos desgastados son más frágiles, causan dolor a las pacientes y tienen riesgo de fracturas. En las pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea los estudios han demostrado que el Ácido Zoledrónico reduce el riesgo de fracturas.

La presentación del medicamento es en ampolla para administración endovenosa.

Entre sus principales efectos secundarios tenemos la osteonecrosis mandibular y la disfunción renal.

Entre otros bifosfonatos tenemos

- Pamidronato Disódico.
- Denosumab

## **Tratamiento Anti HER 2**

Hasta un 25% de los casos de cáncer de mama son HER 2 positivos, es decir las células cancerosas sobreexpresan el receptor HER 2. La presencia y activación del receptor HER 2 induce la proliferación, el crecimiento, la diseminación y la metástasis.

Los cánceres HER 2 positivos son altamente proliferativos tienen un comportamiento agresivo, tienen tendencia o mayor riesgo de recurrencia local, regional y a distancia.

El receptor HER 2 es activado por sus ligandos y por dimerización con otros receptores de la familia de receptores de factores de crecimiento epidérmico (HER 1, HER 3 y HER 4).

El estado del receptor HER 2 se determina principalmente por:

- Inmunohistoquímica.
- Hibridación con Inmunofluorescencia (FISH).
- Hibridación Cromogénica.

Es muy importante la determinación exacta del estado del receptor HER 2, de ello depende el establecimiento de la terapia adecuada.

### **Principales medicamentos Anti HER 2:**

- 1) Trastuzumab.
- 2) Pertuzumab.
- 3) Anticuerpos Monoclonales Conjugados (TDM1 o Trastuzumab – Emtansina y Deruxtecan – Trastuzumab).
- 4) Inhibidores de Tirosin Kinasa (Lapatinib y Neratinib).

#### **1) Trastuzumab**

Es el medicamento más frecuentemente utilizado como terapia Anti HER 2.

Es un anticuerpo monoclonal que se une a los receptores HER 2 de las células cancerosas e impide que estas reciban las señales de crecimiento, frenando así la proliferación de las células cancerosas.

Trastuzumab indica al sistema inmunológico que destruya las células cancerosas con las que se une. Se utiliza como neoadyuvancia y adyuvancia, la duración del tratamiento por lo general es de 1 año, en ciclos de cada 21 días, su presentación es en ampollas para uso endovenoso



Sus principales efectos secundarios son los cardíacos por lo cual los pacientes ameritan valoración cardiológica con ecocardiograma previo y durante el tratamiento.

## **2) Pertuzumab**

Es un anticuerpo monoclonal Anti HER 2 que se utiliza en el cáncer de mama HER 2 positivo en estadios avanzados (metastásico) y actualmente en estadios iniciales en combinación con Trastuzumab.

Bloquea la capacidad de las células cancerosas HER 2 positivas, de recibir las señales de proliferación. Evita la dimerización del receptor HER 2 con los otros receptores (HER 1, HER 3 y HER 4). Al bloquear esta dimerización impide la activación del receptor HER 2.

La FDA (Administración de drogas y alimentos de Estados Unidos) basó la aprobación de Pertuzumab en los resultados del estudio Cleopatra.

Este estudio demostró que las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo, tratadas con Pertuzumab adicional al Trastuzumab y Taxotere, tuvieron 6 meses hasta 1 año de supervivencia sin progresión de la enfermedad, en comparación con las pacientes tratadas solo con Trastuzumab y Taxanos. Su presentación es en ampollas para uso endovenoso.

## **3) Anticuerpos monoclonales conjugados**

Un anticuerpo monoclonal conjugado está formado por el anticuerpo ligado químicamente a un medicamento. El anticuerpo se une a un antígeno en la superficie de la célula cancerosa y permite que el medicamento entre en estas células y las elimine.

Para el tratamiento del cáncer de mama HER 2 Positivo existen anticuerpos monoclonales conjugados, se les ha llamado Caballo de Troya contra el Cáncer.

### **TDM1 o Trastuzumab – Emtansina.**

Está formado por el anticuerpo monoclonal Trastuzumab y el quimioterápico Emtansina. El medicamento actúa de la siguiente manera: Trastuzumab se une al receptor de crecimiento epidérmico HER 2 e impide la señal de proliferación, permitiendo que el quimioterápico Emtansina ingrese al interior de las células cancerosas y las destruya.

TDM-1 está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama HER 2 metastásico, también se ha indicado en casos de recurrencia posterior al tratamiento con Trastuzumab. Recientemente la FDA amplió su uso a pacientes en estadios iniciales en fase de adyuvancia.

### **Deruxtecan – Trastuzumab**

Está compuesto por el anticuerpo monoclonal Trastuzumab unido a un inhibidor citotóxico de la enzima Topoisomerasa. Las Topoisomerasas son esenciales para que las células cancerosas repliquen su ADN. Está aprobado en EEUU y Japón para el tratamiento del cáncer de mama HER 2 Positivo no resecable o metastásico que han recibido 2 o más terapias anti HER 2 previas.

Los anticuerpos monoclonales conjugados tienen mayores y más graves efectos secundarios en comparación con los no conjugados.

### **4) Inhibidores de Tirocin - Cinasa**

La enzima Tirocin – Cinasa se encuentra en el dominio intracelular y está acoplada a varios receptores de factores de crecimiento como el HER 1 y el HER 2. La función de la enzima es fosforilar el PIP2 y pasarlo a PIP3, este activa a las cascadas de señalización PI3K, AKT y m-TOR que llevan al aumento de la proliferación celular.

Los inhibidores de Tirocin – Cinasa son una serie de moléculas sintetizadas en laboratorio (fármacos) que inhiben la acción de la enzima Tirocin – Cinasa, frenando así las cascadas de señalización y la proliferación celular.

Son fármacos orales (tabletas, comprimidos) y se utilizan en el tratamiento de varios tipos de cáncer, entre ellos cáncer de mama.

### **Lapatinib**

Está indicado en cáncer de mama HER 2 positivo en estadios avanzados (metastásico). Generalmente se utiliza en combinación con otras terapias, con quimioterápicos como la Capecitabina y en algunos casos se utiliza en combinación con medicamentos de terapia hormonal como el letrozol.

Su presentación es en comprimidos para administración por vía oral.

## **Neratinib**

Es un inhibidor de Tirosin – Cinasa que interfiere en el crecimiento y propagación de células cancerosas. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER 2 positivos, en estadios iniciales (I, II) un año después del tratamiento con Trastuzumab y que tienen alto riesgo de recurrencia. Su presentación es en tabletas para administración oral. El efecto secundario más importante es la diarrea severa.

## **Estabilidad del subtipo HER 2 positivo**

Por lo general los subtipos de cáncer de mama cambian hasta un 25% desde el momento del diagnóstico hasta el momento en que aparece la metástasis. Así tenemos como un subtipo luminal al diagnóstico, pasa a ser triple negativo cuando aparece como metástasis. El HER 2 es una diana estable que poco cambia en el tiempo, en comparación con otros subtipos de cáncer de mama, lo cual en parte garantiza la eficiencia del tratamiento Anti HER 2 desde el diagnóstico hasta la metástasis.

## **Terapia anti angiogénica**

La angiogénesis es crucial para el crecimiento del tumor, para que este adquiera un tamaño mayor de unos milímetros, también es fundamental para el comienzo y final del proceso de invasión y metástasis.

El proceso aporta nutrientes para el crecimiento del tumor y permite el transporte de células tumorales a otros tejidos.

Los tumores que presentan mayor capacidad de angiogénesis, presentan mayor capacidad de invasión y metástasis.

El FCEV (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) es un potente estimulador de la angiogénesis, se expresa en condiciones de hipoxia, estrés oxidativo, depresión del sistema inmune y por la acción de otros factores de crecimiento.

La terapia antiangiogénica se ha asociado a freno del crecimiento tumoral y del proceso de diseminación y metástasis. Algunos estudios han demostrado que esta terapia usada en combinación con otros anticancerosos aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

## **Medicamentos Antiangiogénicos**

### **➤ Bevacizumab**

Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV O VEFC). Bevacizumab se une al FCEV impidiendo la unión de este a su receptor, frenando así la angiogénesis. Su presentación es en ampollas para uso endovenoso.

### **Terapia Dirigida al RFCE**

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (RFCE) puede estar sobre expresado en algunos tipos de cáncer de mama. Esta proteína-receptor es conocida como HER 1, su sobreexpresión es el resultado de la amplificación del gen FCE o HER 1.

Al igual que el HER 2, el estado del HER 1 se puede determinar por análisis de inmunohistoquímica, los resultados pueden ser positivos, indeterminados o negativos.

En algunos cánceres de mama triple negativo las células cancerosas sobre expresan las proteínas RFCE, estas proteínas funcionan como receptor del factor de crecimiento epidérmico el cual estimula la proliferación celular. El RFCE puede ser activado por sus ligandos y por dimerización con otros receptores de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico como el HER 2, HER 3 y HER 4.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico es un receptor Tirosin – Cinasa. En su dominio intracelular, cuando es activado, activa la Tirosin – Cinasa, lo cual desencadena la activación de otras vías de señalización intracelular como la vía PI3K y la MAPK, estas vías están involucradas en la proliferación y la supervivencia celular.

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico está relacionada a mal pronóstico, ya que está ligado a la proliferación, inhibición de la apoptosis, inducción de la angiogénesis, invasión, metástasis y aumento de la resistencia a las terapias antineoplásicas.

El RFCE parece ser muy importante en el crecimiento y diseminación del cáncer de mama triple negativo. Las terapias dirigidas al RFCE bloquean la acción del factor de crecimiento epidérmico y por lo tanto detienen la proliferación.

## **Anticuerpos monoclonales dirigidos al RFCE**

### **➤ Cetuximab**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido al dominio extracelular del RFCE. Se une a la proteína receptor del RFCE que está localizada en la membrana de las células cancerosas de algunos tipos de cáncer como el triple negativo. La unión al RFCE impide la activación del receptor y la proliferación celular.

### **Inhibidores de ciclinas**

Son un tipo de terapia dirigida cuyas dianas terapéuticas son las cinasas dependientes de ciclinas.

Las cinasas CDK4 y CDK6 se encuentran sobre activadas en el cáncer de mama, especialmente en el luminal. Estas cinasas son reguladoras del ciclo celular, permiten la progresión de la célula desde la fase G1 a la fase de síntesis o fase S. Los inhibidores de estas ciclinas detienen el ciclo celular, reduciendo la progresión del cáncer.

Estos medicamentos están indicados en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama luminal A en estadios avanzados. Se utilizan en combinación con inhibidores de aromatasa como Anastrozol o Letrozol.

En casi todos los subtipos de cáncer de mama hay alteraciones del ciclo celular, siendo el luminal A donde más frecuentemente se observan estas alteraciones genéticas que afectan el ciclo celular.

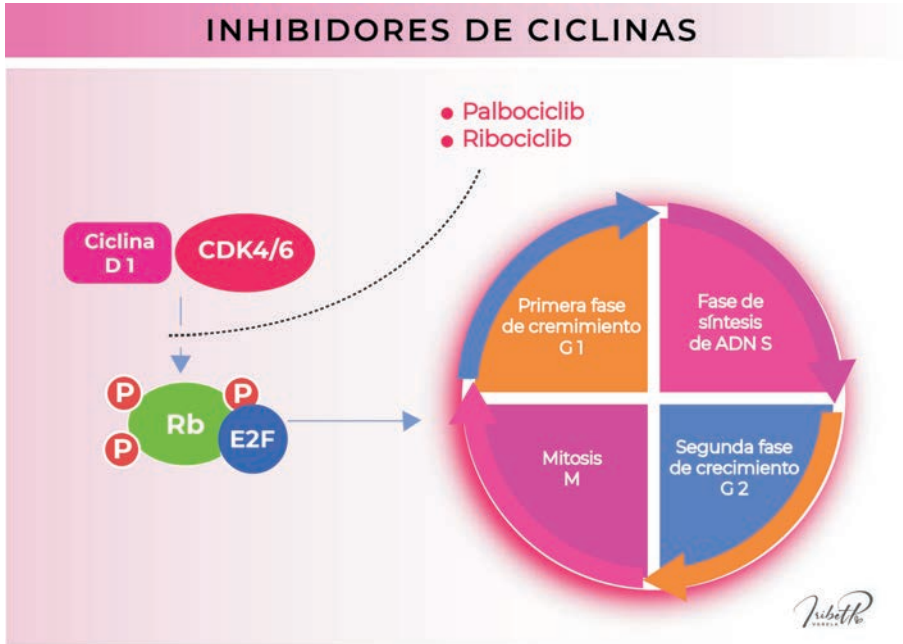
### **Inhibidores de ciclinas CDK4 y CDK6**

#### **Ribociclib y Palbociclib**

Son fármacos inhibidores de las ciclinas CDK4 y CDK6. Están aprobadas por la FDA en cáncer de mama con receptores de estrógenos y progesterona positivos y HER 2 negativo en estadio avanzado o metastásico.

Ribociclib ha sido aprobado por la FDA en pre y postmenopáusicas y el Palbociclib ha sido aprobado por la FDA solo para mujeres postmenopáusicas.

Ambas funcionan al inhibir las ciclinas que ayudan a controlar la división celular, se utilizan en combinación con hormonoterapia (inhibidor de aromatasa como el Anastrozol y con antiestrogénicos como el Fulvestrant).



### **Inhibidores de las vías de señalización. Inhibidores de la m-TOR**

La m-TOR es activada en múltiples tumores, una vez activada, ella activa otra vía de señalización importante que es la PI3K. La activación de estas vías produce un incremento en la proliferación celular y una disminución de la apoptosis, facilitando el crecimiento y la progresión tumoral.

Estas vías están relacionadas a mal pronóstico, por el incremento en la proliferación, capacidad de diseminación, invasión y metástasis.

La Rapamicina y sus derivados son inhibidores de la m-TOR, por lo tanto, son utilizados como anticancerosos en varios tipos de cáncer entre ellos cáncer de mama.

#### **Everolimus**

Es un derivado de la Rapamicina, utilizado en cáncer de mama, cuando hay resistencia a la terapia endocrina. Su presentación es en tabletas para administración oral.

La m-TOR interactúa con los receptores de estrógeno (RE), generando resistencia a la terapia endocrina.

Everolimus es un inhibidor de la m-TOR que revierte la resistencia a la terapia hormonal, está indicado en cáncer de mama luminal A, en postmenopáusicas cuando falla el tratamiento con inhibidores de aromatasa como Anastrozol y Letrozol. El fármaco también posee un efecto antiangiogénico ya que inhibe la proliferación de las células endoteliales.

### **Inhibidores de la PI3K**

La activación de la PI3K promueve la proliferación, el crecimiento y la diseminación del cáncer de mama. La vía PI3K regula en gran parte los procesos necesarios para la supervivencia celular.

Hasta un 40% de las pacientes con cáncer de mama presentan mutaciones del gen PI3KCA, gen que codifica la isoforma alfa de la PI3K.

### **Taselisib**

Es un fármaco inhibidor de la vía PI3K, lo cual puede provocar inhibición del crecimiento de las células cancerosas e inducción de su apoptosis. Es utilizado en cáncer de mama con receptores hormonales positivos en estadios avanzado y metastásico que tienen mutación del gen PI3KCA. Se ha utilizado en combinación con medicamentos de terapia hormonal (Fulvestrant – Letrozole), se ha evidenciado disminución del tamaño tumoral y no progresión de la enfermedad.

### **Inhibidores de la PARP**

Son medicamentos de terapia dirigida, que interfieren en la acción de la enzima poliadenosil ribosa polimerasa. Las enzimas PARP (PARP1 y PARP2) intervienen en la reparación del ADN dañado.

En las células cancerosas, producto de la proliferación acelerada y del efecto de los medicamentos quimioterápicos, se produce un daño en el ADN, estas pueden reparar ese daño por medio de la PARP, de esta manera pueden continuar con su crecimiento y posterior diseminación.

Poder reparar el ADN es vital para la supervivencia tanto para las células normales como para las cancerosas.

Los mecanismos de reparación del ADN de células cancerosas son más deficientes que el de las células normales. En varios tipos de cáncer la reparación del ADN dañado es dependiente de la PARP.

En el cáncer de mama triple negativo donde hay mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2, las células cancerosas dependen de la PARP para la reparación de su ADN dañado y por lo tanto tienen una sensibilidad aumentada al tratamiento con inhibidores de la PARP.

Utilizando medicamentos inhibidores de la PARP se puede causar la muerte de estas células cancerosas. Esta modalidad de tratamiento está indicada en el cáncer de mama triple negativo en combinación con quimioterápicos.

Al inhibir la PARP y no funcionar el mecanismo de reparación de los genes BRCA1 o BRCA2 por estar mutados, se produce la muerte celular.

Entre los fármacos inhibidores de la PARP más utilizados en el tratamiento de cáncer de mama tenemos:

### **Olaparib**

Es un fármaco aprobado por la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo metastásico, en pacientes que han heredado mutaciones de los genes BRCA y que han recibido previamente tratamiento con quimioterápicos.

A las pacientes seleccionadas para el tratamiento con Olaparib se les realiza un test genético para determinar las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2.

Olaparib también está aprobado para el tratamiento de otros tipos de cáncer como el de ovario y el de las trompas de Falopio.

### **Anticuerpos Monoclonales – Definición**

Son proteínas sintéticas que reconocen y se unen de forma selectiva a otras proteínas del organismo.

En la reacción antígeno – anticuerpo los antígenos son las diferentes proteínas a las cuales se une el anticuerpo monoclonal. Una gran mayoría de los anticuerpos monoclonales están diseñados para unirse a proteínas (antígenos) que están en la superficie de las células cancerosas, al producirse la unión anticuerpo – antígeno, se inhibe la función de esa proteína.

La función de los anticuerpos monoclonales en cáncer de mama, por lo general es reestablecer o mejorar el ataque de las células inmunitarias contra las células cancerosas.



Los anticuerpos monoclonales pueden funcionar de diferentes formas, entre las cuales tenemos:

**1. Bloqueando el crecimiento de las células cancerosas.**

Los medicamentos anti HER 2 como el Trastuzumab, bloquean el crecimiento o proliferación de las células cancerosas HER 2 Positivas.

**2. Bloquear inhibidores del sistema inmunitario**

Si se bloquean los puntos de control inmunológico que frenan la acción de los linfocitos T, se mantendrá la acción citotóxica de estos sobre las células cancerosas. Ejemplo: Pembrolizumab.

**3. Bloquear la formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis.**

Algunos anticuerpos monoclonales se unen al receptor del FCEV, bloqueando el proceso de angiogénesis. Ejemplo: Bevacizumab.

**4. Entregar quimioterapia a las células cancerosas.**

Algunos anticuerpos monoclonales llevan unido un quimioterápico, que se internaliza en las células cancerosas. Ejemplo: TDM-1 o Trastuzumab – Emtansina.

**5. Entregar radioterapia a las células cancerosas.**

El anticuerpo monoclonal va unido a una partícula radioactiva para eliminar la célula cancerosa. Esta variante de tratamiento se denomina Radioinmunoterapia.

**6. Detectar células cancerosas para que los linfocitos T las puedan eliminar.**

## **Inmunoterapias**

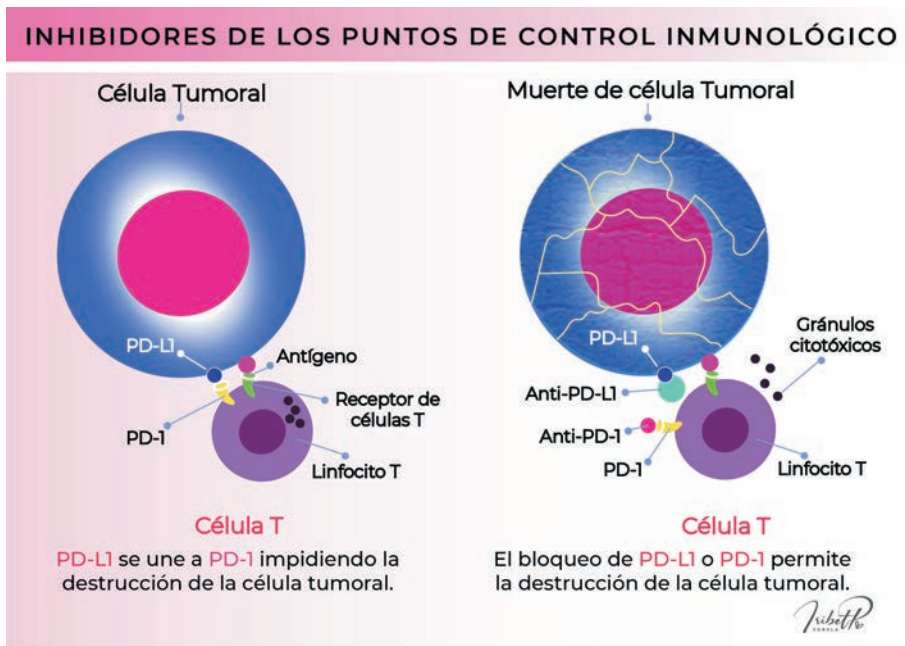
Es un tipo de modalidad terapéutica contra el cáncer que se basa en ayudar a las propias defensas del organismo o células del sistema inmunitario a detectar y a eliminar a las células cancerosas.

La inmunoterapia ejerce su acción antitumoral estimulando la respuesta inmunológica del paciente.

Los linfocitos T son claves en la respuesta antitumoral, son capaces de reconocer a las células cancerosas y eliminarlas. La actividad de los linfocitos T se ve regulada por proteínas de superficie que funcionan como puntos de control inmunológico (*check points*). Entre estos puntos de control que están ubicados en la superficie de las células T tenemos: PD-1 y CTLA-4.

Los receptores de los puntos de control inmunológicos más estudiados son el PD-1 (Receptor de Muerte Programada 1) y el CTLA-4 (Receptor del Antígeno 4 del Linfocito T Citotóxico). Son puntos de control inmunitario que regulan de forma negativa la función inmune de las células T.

Al bloquear estos puntos de control con medicamentos, se quita el freno a los linfocitos T y estos quedan activados para eliminar las células cancerosas.



Entre los medicamentos inhibidores de los puntos de control inmunológico tenemos:

### **Pembrolizumab**

Es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. Potencia la respuesta citotóxica de las células T.

Su presentación es en ampollas para administración endovenosa.

En cáncer de mama se ha utilizado en casos de triple negativo en estadio IV.

Otro anticuerpo monoclonal que se une a PD-1 son: Atezolizumab y Nivolumab

## **Ipilimumab**

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la señal inhibitoria del CTLA-4 conduciendo a la activación de los linfocitos T para que estos eliminen a las células cancerosas.

Su presentación es en ampollas para uso endovenoso.

La inmunoterapia es considerada como una esperanza en el tratamiento contra el cáncer. El premio Nobel de Medicina (2018) lo recibieron los inmunólogos James Allison de Estados Unidos y Tasuku Honjo de Japón. Sus trabajos descubrieron la regulación de la función inmune negativa. Los trabajos de estos investigadores abrieron una vía para bloquear los puntos de control inmunológico y permitir que los linfocitos T mantengan su actividad citotóxica sobre las células cancerosas.

James Allison, investigador del centro de cáncer MD Anderson de Houston, EEUU, desarrolló un anticuerpo frente a la proteína CTLA-4 que funciona como receptor en la membrana de los linfocitos T y funciona inhibiendo su activación. Bloquear CTLA-4 libera el freno sobre los linfocitos T, permitiendo que estos eliminen a las células cancerosas.

Tasuku Honjo de la Universidad de Kioto, realizó su investigación en una proteína receptora de los linfocitos T, llamada PD-1 que también funciona inhibiendo la actividad de los linfocitos T. El bloqueo de PD-1 permite la activación de los linfocitos T y su acción citotóxica sobre las células cancerosas.

¿Hasta qué punto es efectiva y accesible la inmunoterapia para las pacientes con cáncer de mama?

Es una modalidad novedosa de tratamiento para el cáncer de mama, específicamente para un subtipo de cáncer de mama que es el triple negativo; por tal motivo, lo primero es determinar qué paciente se pueden beneficiar de esta terapia sistémica.

El cáncer de mama triple negativo solo representa hasta un 15% de todos los casos, actualmente no se dispone de datos que respalden la utilidad o beneficio en los otros subtipos de cáncer de mama como los luminal A, B y HER 2 positivo, que representan el 70% y el 15% de los casos, respectivamente.

El uso de la inmunoterapia en los casos de cáncer de mama triple negativo se ha basado en utilizar medicamentos inhibidores de los puntos de control inmunológico. Existen en desarrollo otras varian-

tes de inmunoterapia que pudieran resultar muy útiles para pacientes con cáncer de mama triple negativo, entre ellas tenemos:

- Terapias con células T-CAR.
- Vacunas de Células Dendríticas.
- Terapia con Linfocitos Infiltrantes de Tumores (TILs).

La inmunoterapia tiene un alto costo, lo que representa una limitación importante para su utilización.

En los casos de tumores triple negativo, es crucial contar con un estudio inmunohistoquímico para la determinación de PD-L1. La expresión de PD-L1 permite la utilización de fármacos inmunoterápicos como Atezolizumab y Pembrolizumab.

Desde agosto del 2019, en Europa se aprobó el uso de Atezolizumab más quimioterapia (NAB-Paclitaxel) como tratamiento en el cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico, que expresan PD-L1. La aprobación se basó en el ensayo fase III IMpasión 130 que mostró buenos resultados, reduciendo el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 38%.

## **Terapia de Células T-Car**

Cuando el sistema inmune funciona adecuadamente, sus células circulan por todo el organismo en busca de elementos extraños (bacterias, virus y células cancerosas), cuando estos son detectados entran en acción las células inmunitarias para destruirlos. Estas células especiales se denominan células T citotóxicas.

Desafortunadamente las células cancerosas tienen mecanismos para ocultarse, para no ser detectadas por las células inmunitarias y esto es el motivo por el cual las células cancerosas pueden seguir creciendo de manera descontrolada.

La modalidad de terapia de células T con CAR (*Chimeric Antigen Receptor*) consiste en extraer células T de una persona con cáncer y llevarlas al laboratorio para modificarlas, cultivarlas y luego inyectarlas al paciente.

En el laboratorio a estas células T se le hacen cambios genéticos para que ataquen a las células cancerosas. Se cultivan grandes cantidades y luego se inyectan al paciente.

Una de las características más notables de esta modalidad de inmunoterapia es que es una terapia viviente, por lo general las células T con CAR solo tienen que ser inyectadas una vez, ya que ellas tienen la propiedad de seguir multiplicándose en el cuerpo, conti-

núan su efecto citotóxico sobre las células cancerosas y su efectividad puede incluso aumentar con el tiempo.

### **Vacunas con Células Dendríticas**

Las células dendríticas son células del sistema inmune que se encargan de capturar antígenos de su entorno, procesarlos y presentarlos a los Linfocitos T. El proceso de elaboración de esta vacuna consiste en extraer células dendríticas del propio paciente, reproducirlas en el laboratorio e introducirle antígenos de las células cancerosas. Estas se vuelven a inyectar al paciente por vía intramuscular o intradérmica, ellas viajan a los ganglios linfáticos donde estimulan a los linfocitos T para que estos reconozcan y eliminen las células cancerosas. Actualmente existen protocolos de tratamiento para el cáncer triple negativo que utilizan vacunas de células dendríticas en combinación con otras terapias en neoadyuvancia, es decir, previa a la cirugía.

### **Terapia con Linfocitos Infiltrantes de Tumores (TILs)**

Es una inmunoterapia innovadora, las células TIL o Linfocitos Infiltrantes de Tumores, son un tipo de células del sistema inmunitario que se encuentran en los infiltrados inflamatorios de algunos tumores sólidos, ellos reconocen y eliminan las células cancerosas.

La terapia consiste en extraer linfocitos inflamatorios tumorales del paciente, cultivarlos en laboratorio para producir una gran cantidad de copias y luego inyectarlos de nuevo a la paciente con el objetivo de que ayuden al sistema inmune a eliminar las células cancerosas. Esta terapia ya se encuentra en ensayos clínicos en algunos casos de cáncer de mama.

En cáncer de mama la presencia de Linfocitos Infiltrantes de Tumores (TILs) como los LT-CD8 citotóxicos peritumorales se ha asociado a mayor supervivencia y mejor respuesta a tratamientos antitumorales.

Existen diferentes tipos de linfocitos (LT-CD8, LT-CD4 y otros) en el infiltrado peritumoral.

Independientemente de la heterogeneidad funcional del infiltrado peritumoral, el grado de dicho infiltrado ha demostrado tener valor predictivo y pronóstico en los subtipos de cáncer más agresivos como el triple negativo y el HER 2 positivo.

Es muy importante la evaluación de los TILs en los reportes de anatomía patológica.

Los TILs se han clasificado en:

1. Estromales: están situados en el estroma peritumoral
2. Intratumorales: son aquellos situados en el interior de los nichos neoplásicos (verdaderos TILs)

La presencia de TILs en cáncer de mama se asocia a mejor pronóstico y mejor respuesta a tratamiento sistémico para los carcinomas triple negativo y HER 2 positivo.

En los triples negativos son marcadores predictivos de la respuesta a la quimioterapia con antraciclinas mejorando el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global.

En los HER 2 positivo los TILs se asocian a mejor pronóstico en pacientes tratadas con Trastuzumab, Lapatinib o ambos en asociación con quimioterapia.

En neoadyuvancia, la presencia de TILs se asocia con mayor tasa de Respuesta Patológica Completa (RPC).

En los tumores Luminal la relación entre la presencia de TILs y el pronóstico no ha sido establecida.

### **Vacunas para prevención del cáncer**

Son vacunas que protegen al organismo contra virus que pueden causar ciertas enfermedades y pueden causar cáncer, por lo tanto estas vacunas pueden prevenir la aparición de cáncer.

En la actualidad la FDA ha aprobado dos vacunas para la prevención de cáncer.

1. Vacuna contra el VPH (Virus del Papiloma Humano) que puede causar cáncer de cuello uterino, cáncer vaginal y vulvar.
2. Vacuna contra la hepatitis B que puede causar cáncer de Hígado.

Las vacunas de prevención se administran en personas sanas.

En la actualidad no existe vacuna de prevención contra el cáncer de mama. Una vacuna para la prevención del cáncer de mama solo se ha probado en ratones, con buenos resultados. Se observó en un grupo de ratones que la vacuna evitó el desarrollo de cáncer de mama y al mismo tiempo freno el crecimiento de tumores mamarios malignos ya existentes.

Hace falta mucha investigación al respecto, antes de realizar ensayos clínicos con humanos.

Las principales dificultades para el desarrollo de una vacuna de prevención para el cáncer de mama se centran en la heterogeneidad tumoral de la enfermedad y en que es una enfermedad de causa multifactorial.

### **Otras modalidades de inmunoterapia**

Se trata de inmunoterapias no específicas:

Se utilizan para reforzar el sistema inmunológico, se administran durante el tratamiento del cáncer.

Las más frecuentes son los interferones y las interleucinas.

### **Interferones**

Son sustancias (glicoproteínas) que ayudan al sistema inmunitario a combatir infecciones y el cáncer. Existen 3 tipos de interferones: alfa, beta y gamma. En general los interferones son inmunomoduladores que cumplen las siguientes funciones:

- Activar células como los macrófagos y las células NK.
- Incrementar el reconocimiento de antígenos en células cancerosas.
- Facilitan la acción de linfocitos T.

### **Interleucinas (Interleukinas)**

Son un conjunto de proteínas sintetizadas por los leucocitos, principalmente por los linfocitos T. Son reguladoras de la respuesta inmune, se pueden utilizar con la finalidad de modificar la respuesta biológica y estimular al sistema inmunitario.





## **CAPÍTULO VII. TRATAMIENTO LOCAL Y REGIONAL**

### **Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama**

La cirugía es un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama, forma parte del control local y regional de la enfermedad. Los principales tipos de cirugía son:

#### **1. Mastectomía preservadora de la mama**

Consiste en la extirpación del tumor (tumorectomía) con márgenes sanos (libres de infiltración de células cancerosas) más biopsia de ganglio centinela o disección axilar. En esta cirugía se preserva la mama. En algunos casos de carcinoma in situ no se trata la axila, es decir, solo se realiza la tumorectomía con márgenes sanos.

#### **2. Mastectomía total con reconstrucción mamaria (cirugía oncoplástica)**

Consiste en la extirpación del tumor y gran parte del tejido mamario con ganglio centinela o disección axilar, seguido de una reconstrucción mamaria que pueda ser con implantes o tejidos autólogos (colgajos).

#### **3. Mastectomía total sin reconstrucción mamaria**

Consiste en la extirpación del tumor y toda la mama con disección ganglionar axilar.

La indicación del tipo de cirugía depende del tipo histológico de cáncer, el estadio o etapa, la clasificación molecular y otro grupo de variables moleculares, genéticas y clínicas.

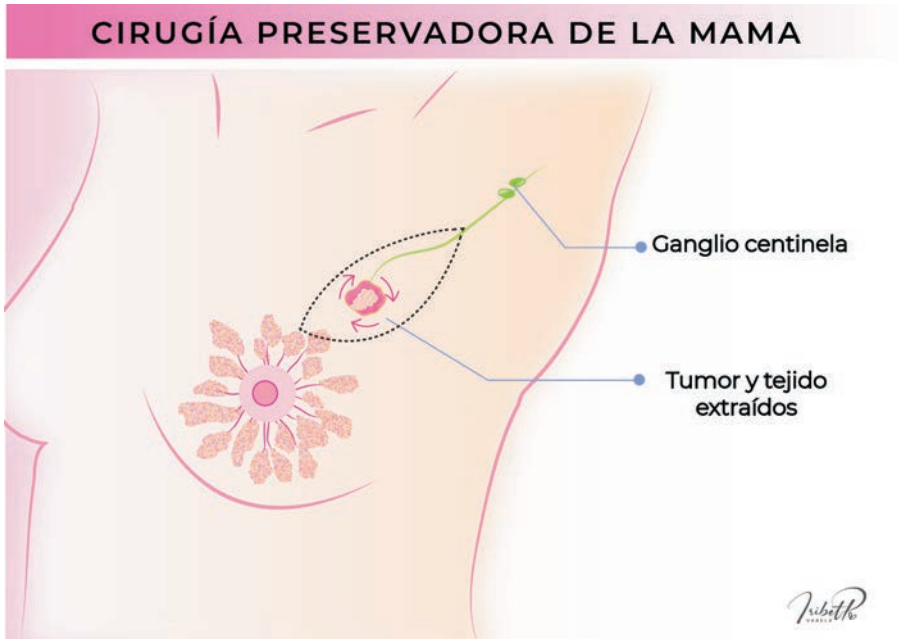
#### **Mastetcomía preservadora de la mama**

Consiste en realizar una tumorectomía con márgenes de resección libres de células cancerosas, seguida de una biopsia del ganglio centinela o una disección axilar.

Tradicionalmente la cirugía preservadora ha estado indicada en cáncer de mama en estadios iniciales (Estadios I y II), también se

puede utilizar en cáncer localmente avanzado o estadio III que ha tenido buena respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante.

La cirugía preservadora siempre va seguida de radioterapia. La radioterapia como complemento de la tumorectomía (mastectomía parcial) tiene como objetivo garantizar el control local y regional de la enfermedad, si no se aplica radioterapia se incrementa el riesgo de recurrencia local y regional.



La finalidad del tratamiento preservador es eliminar por completo el tumor primario con buenos márgenes, irradiar la mama, mejorar la calidad de vida y obtener un resultado cosmético satisfactorio.

### **Márgenes quirúrgicos en oncología mamaria**

El cirujano mastólogo debe extirpar el cáncer de mama completo junto con un reborde de tejido mamario sano; esto asegura la extirpación total del cáncer. Ese reborde de tejido mamario que rodea el tumor se le denomina margen quirúrgico o margen de resección, dicho margen es estudiado por un patólogo para asegurarse que no contenga células cancerosas. Los márgenes se analizan en una biopsia durante la mastectomía (biopsia intraoperatoria).

El informe patológico puede indicar:

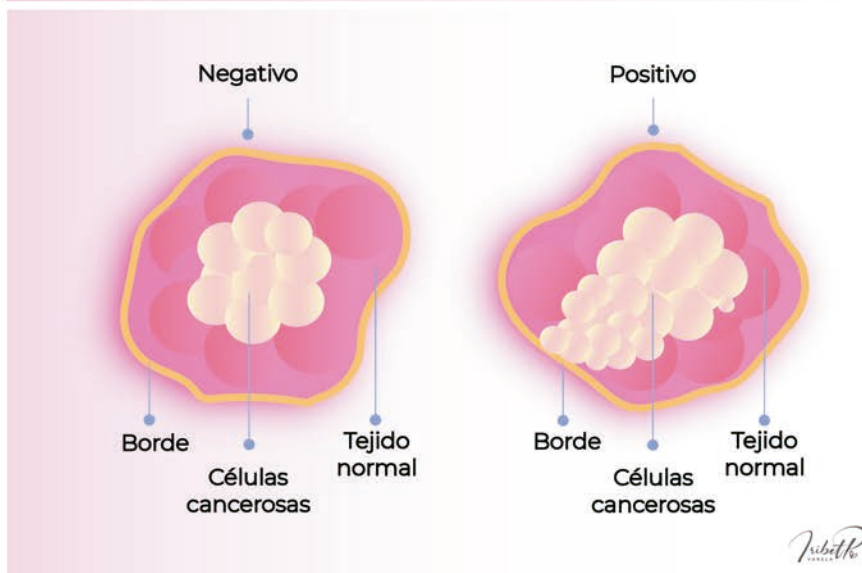
– Márgenes libres (negativos o amplios)

No se detectan células cancerosas en el borde exterior del tejido que fue extirpado.

– Márgenes positivos (comprometidos o infiltrados)

Se detectan células cancerosas en el borde del tejido extirpado. Cuando esto es reportado es necesario realizar una ampliación del margen para completar la extirpación de las células cancerosas residuales.

## MÁRGENES QUIRÚRGICOS EN CÁNCER DE MAMA



### Mastectomía total con reconstrucción mamaria

Muchas pacientes pueden optar por una cirugía radical con reconstrucción mamaria como parte del tratamiento de cáncer de mama. La indicación del procedimiento quirúrgico se establece en consenso entre el médico tratante y la paciente, esta debe expresar sus preferencias y preocupaciones y el cirujano tratante debe explicar las indicaciones, beneficios y las probables complicaciones de la cirugía.

Es importante dar prioridad al criterio oncológico para garantizar la disminución del riesgo de recurrencia local y regional de la enfermedad. Igualmente se debe insistir en la importancia de cumplir con los tratamientos complementarios como la radioterapia y el tratamiento sistémico adyuvante.

La cirugía es solo uno de los pilares básicos en el tratamiento del cáncer de mama. Por lo general para tomar la decisión de cual tipo de mastectomía y reconstrucción es la más idónea para cada paciente, se deben tomar en cuenta varios factores tales como:

- Tamaño del tumor y tamaño de la mama.
- Clasificación molecular.
- Tipo de cáncer y grado histológico
- Estadío o etapa
- Edad de la paciente y estado de salud que pueda afectar la recuperación y la cicatrización.
- Complejidad de la cirugía oncológica y tiempo de recuperación
- Mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2

### **Técnicas oncoplásticas**

Las técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama constituyen una alternativa que permite la extirpación completa de la lesión tumoral y gran parte del tejido mamario, seguida de una reconstrucción inmediata. En algunos casos se puede realizar tratamiento de la mama contralateral con una mastectomía para lograr una simetrización con un mejor resultado estético, esto también permite reducir el riesgo de desarrollo de cáncer a futuro en esa mama.

Principalmente se realizan 2 tipos de cirugías reconstructivas:

#### 1. Reconstrucción con implantes (prótesis mamarias)

Se realiza el procedimiento oncológico (mastectomía total ahorradora de piel con preservación o no del complejo areola pezón con biopsia del ganglio centinela o disección axilar) se reconstruye colocando implantes, generalmente ubicándolos detrás del musculo pectoral mayor.

Existen muchas variantes y diseños de reconstrucción con preservación o no del complejo areola pezón, diseño de pedículos superior o inferior, etc.

## 2. Reconstrucción con tejidos autólogos (colgajos).

Se usan tejidos del propio cuerpo como los colgajos miocutáneos con músculo dorsal ancho o del músculo recto abdominal.

En algunos casos se puede aplicar la combinación de estos 2 procedimientos (reconstrucción con implantes + colgajos).

Como complemento de la mastectomía se puede utilizar la microdermopigmentación del complejo areola pezón que es una técnica que ayuda a mejorar el resultado estético en estas pacientes con cáncer de mama sometidas a cirugía oncológica mamaria.

La lipotransferencia mamaria también contribuye a mejorar el resultado estético en estas pacientes.

La utilización de técnicas oncoplásticas ha contribuido a la disminución en la indicación de las mastectomías radicales modificadas clásicas.

Estas técnicas también presentan ventajas en relación a las cirugías preservadoras clásicas. Las técnicas quirúrgicas oncoplásticas se ajustan a las características del tumor y la mama (cirugía adaptada al tumor o *tumor specific surgery*) lo cual proporciona un buen control oncológico y un mejor resultado cosmético.

Pudieran estar indicadas en pacientes jóvenes premenopáusicas, con cánceres agresivos como los triples negativos y HER 2 positivo, con multifocalidad y multicentricidad, y aquellas con fuertes antecedentes familiares para cáncer de mama o con mutaciones de los genes BRCA1y BRCA2.

En este grupo de pacientes es necesario realizar resecciones amplias que garanticen márgenes libres, con mayor cantidad de tejido mamario sano, para disminuir el riesgo de recurrencia local. Con estas técnicas se extirpa la lesión completa. En algunos casos se puede tratar la mama contralateral (mama sana), con lo que se logra la simetrización y un mejor efecto estético.

Las técnicas oncoplásticas tienen indicaciones precisas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. No se debe incurrir en la utilización incorrecta de estas excelentes herramientas terapéuticas.

### **Cirugía para la mama sana (mama contralateral)**

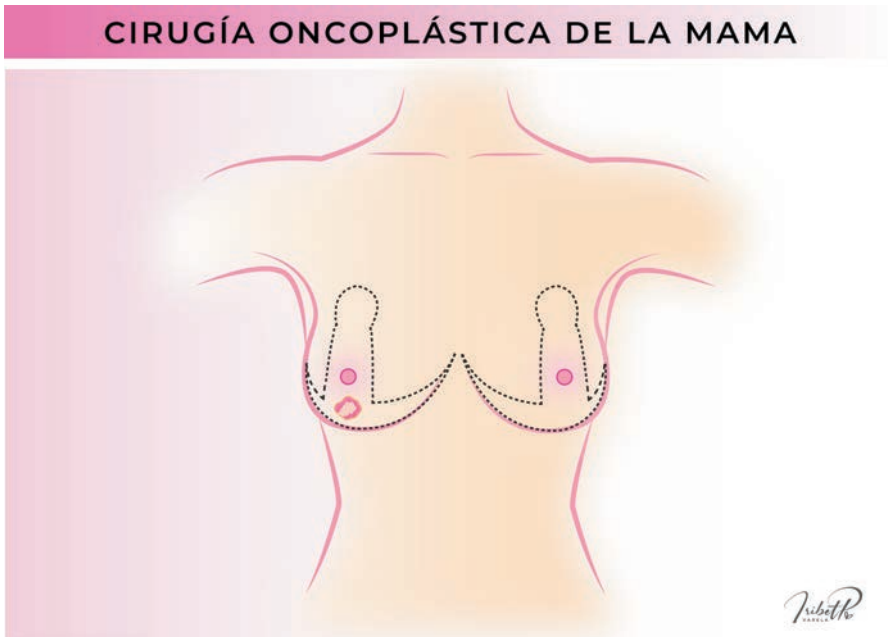
Las posibilidades de desarrollar cáncer de mama en la mama contralateral en los años de seguimiento al diagnóstico oscila entre 3% a 10%.

Existen circunstancias donde esas posibilidades aumentan. Entre ellas tenemos:

1. Cáncer de mama hereditario, es decir, aquel que se debe a mutaciones de los genes BRCA1-BRCA2. Este con frecuencia se presenta en mujeres jóvenes (menores de 45 años), con subtipo triple negativo.
2. Carcinoma lobulillar, tiene tendencia a la bilateralidad.
3. Carcinomas multicéntricos, se asocian a bilateralidad.

Cuando el cáncer es por mutaciones de los BRCA, el riesgo de desarrollar cáncer primario en la mama contralateral aumenta significativamente. Se ha descrito que es de hasta un 50% en los 25 años siguientes.

Realizar una mastectomía en la mama contralateral en los casos mencionados disminuye el riesgo futuro de desarrollar cáncer de mama en la mama sana, a la vez que permite la simetrización y un mejor resultado estético. La decisión de realizar mastectomía en la mama contralateral requiere de un consenso entre la paciente y su cirujano mastólogo tratante.



## RECONSTRUCCIÓN CON COLGAJO DEL MÚSCULO DORSAL ANCHO



### Mastectomía total sin reconstrucción

Es un procedimiento quirúrgico donde se extirpa toda la mama y se realiza un vaciamiento o disección axilar. La evolución de la Mastología ha llevado a limitar las indicaciones del procedimiento, a modificarlo, siendo menos agresivo en las resecciones y extirpación de ganglios.

Los tipos de mastectomía radical modificada son:

- Mastectomía radical de Patey: Se extirpa la glándula mamaria, para realizar la disección de los 3 niveles axilares y extirpación del músculo pectoral menor.
- Mastectomía radical de Madden: Se extirpa la glándula mamaria y se realiza la disección axilar (3 niveles) preservando ambos músculos pectorales.

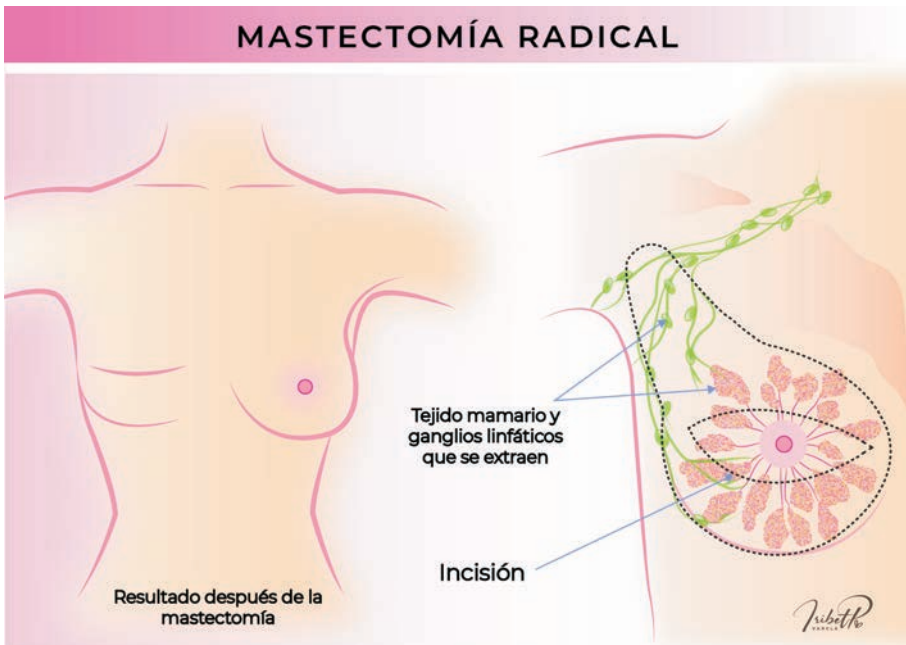
En la actualidad la mastectomía radical de Madden es la más utilizada cuando esta se realiza el basamiento axilar es menos agresivo, solo niveles 1 y 2.

### Indicaciones generales de mastectomía radical

1. Carcinoma de mama localmente avanzado que no responda al tratamiento sistémico neoadyuvante.

2. Carcinoma de mama en el hombre.
3. Carcinoma inflamatorio de la mama.
4. En recidivas tumorales posteriores al tratamiento conservador.
5. En algunos casos de carcinoma multicéntrico.

En la actualidad algunas de estas indicaciones son relativas, se debe realizar un análisis y llegar a un consenso sobre cuando hay indicación absoluta de mastectomía radical modificada.



### Sistema linfático: Drenaje linfático de la mama.

El sistema linfático está constituido por vasos y ganglios, su función es transportar la linfa del cuerpo a la circulación sanguínea. La linfa es un líquido que contiene agua, electrolitos, proteínas, microorganismos (bacterias y virus) y células, principalmente del sistema inmunitario.

Los vasos linfáticos están compuestos por capilares y conductos colectores mayores, estos recogen el líquido intersticial de los tejidos para llevarlo a la circulación sanguínea. La linfa solo circula en dirección centrípeta hacia el corazón.

Los ganglios linfáticos son estructuras redondeadas, encapsuladas, de tejido linfóide que actúan como filtros para eliminar microorganismos.



mos y células extrañas de la linfa antes de que esta retorne a la circulación sanguínea. En los ganglios linfáticos hay macrófagos con intensa actividad fagocítica y muchos linfocitos T.

La glándula mamaria posee una rica irrigación linfática, la mayor parte de la linfa es drenada hacia la región axilar, solo un pequeño porcentaje (3%) es drenado hacia los ganglios de la mamaria interna.

En la axila se describen 3 niveles ganglionares (Niveles de Berg):

### **Nivel I**

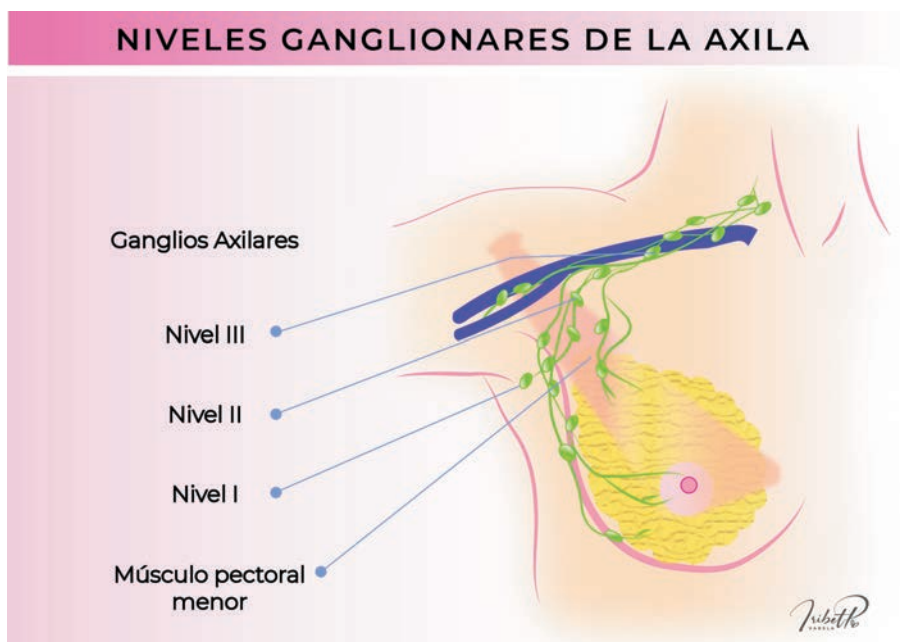
Grupo de ganglios (12 a 15) que están situados por fuera o lateral al músculo pectoral menor.

### **Nivel II**

Grupo de ganglios (4 a 6) que están situados posterior al músculo pectoral menor.

### **Nivel III**

Grupo de ganglios (4 a 6) que están situados medial al músculo pectoral menor.



Existen 1 a 2 ganglios interpectorales denominados ganglios de Rotter.

### **Biopsia del ganglio centinela**

El o los ganglios linfáticos centinela son los primeros ganglios axilares a donde llegan las células cancerosas provenientes de un tumor de mama.

Conocer el estado de los ganglios linfáticos axilares es un factor muy importante para establecer estadificación y el pronóstico del cáncer de mama. Tradicionalmente esta estadificación se realizaba mediante la disección y extirpación de los ganglios linfáticos axilares de los niveles axilares I y II.

Con el objetivo de evitar el vaciamiento en pacientes con ganglios clínica e histológicamente negativos, se ha desarrollado la técnica de disección del ganglio centinela. Al identificar el o los ganglios centinela se estudian intraoperatoriamente y dependiendo del resultado (si están afectados o no) se completa la disección axilar.

El vaciamiento axilar con la extirpación de los ganglios de los niveles I y II se realizará si la biopsia del ganglio centinela es positiva. Este vaciamiento también se realiza en los centros donde no se dispone de los elementos necesarios para realizar la técnica del ganglio centinela.

El ganglio centinela se identifica mediante las siguientes técnicas:

#### **I. Inyección de Radioisótopos (Sulfuro Coloidal de Tecnecio 99)**

Se inyecta el trazador radioactivo peritumoral 12 horas antes de la cirugía, durante la disección axilar se identifica la actividad del Tc99 con un dispositivo especial gammacontador. El tecnecio 99 se localiza en el o los ganglios linfáticos centinela.

#### **II. Inyección de colorante azul (Azul Patente)**

Se inyecta el colorante azul periareolar 10 minutos antes de iniciar la cirugía, al realizar la disección axilar generalmente el o los ganglios centinelas se identifican ya que están teñidos de azul.

#### **III. Combinación de ambas técnicas**

El ganglio o los ganglios que acumulan el trazador (radioisótopo Tc 99 y/o colorante azul patente) se corresponden con el ganglio centinela, estos ganglios son los que tienen la mayor probabilidad de contener las células cancerosas provenientes del tumor mamario.

A estos ganglios se les realizan cortes para estudio histológico e inmunohistoquímico con la finalidad de identificar las micro o macrometástasis.

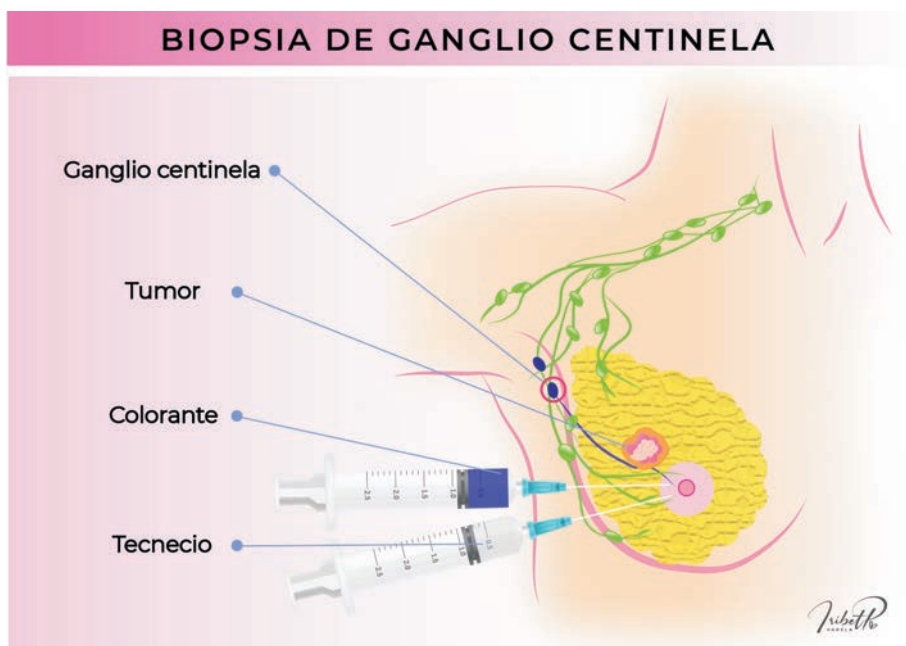
El patólogo informará al equipo quirúrgico los resultados:

- Si el ganglio centinela es positivo (metastásico) se debe realizar el vaciamiento axilar.
- Si el ganglio centinela es negativo (no metastásico) no se realiza la disección axilar.

Actualmente en algunos centros se utiliza la Metodología OSNA (*One Step Nucleic Acid Amplification*) para el análisis del ganglio linfático centinela

El vaciamiento axilar convencional tiene una morbilidad asociada, las pacientes pueden presentar parestesia en la cara interna del brazo, cierta limitación de los movimientos y un mayor riesgo de linfedema.

La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento menos agresivo que tiene una morbilidad sustancialmente menor. La técnica de biopsia del ganglio centinela requiere de tecnología (radioisótopo, colorante, dispositivo gammacontador) y un equipo quirúrgico entrenado.



## **Linfedema de miembro superior**

Es la acumulación de líquido (linfa) posterior a una obstrucción en el sistema linfático; se produce cuando se extirpan los ganglios linfáticos axilares y se cortan los vasos linfáticos que drenan en la axila. Esto se puede presentar después de una cirugía de vaciamiento axilar; el riesgo de desarrollar linfedema del brazo se incrementa si la paciente recibe radioterapia axilar.

A mayor cantidad de ganglios axilares extirpados mayor será la afectación del sistema linfático axilar y mayor será el riesgo de desarrollar linfedema.

En el cuadro clínico se describe aumento de volumen del brazo, sensación de pesadez, limitación funcional con disminución de la flexibilidad, dolor, signos de flogosis, edema, piel de naranja, vesículas y ampollas.

La sintomatología al inicio es leve, puede progresar gradualmente a formas más severas con limitación funcional del brazo y del hombro. El diagnóstico es generalmente clínico.

El linfedema, por lo general, es una complicación tardía consecuencia de cirugía radical realizada para el tratamiento de cáncer de mama.

La tendencia actual para el manejo de la axila es evitar la disección axilar.

La biopsia del ganglio centinela ha permitido un manejo menos agresivo de la axila, evitando así muchos vaciamientos axilares innecesarios.

Siempre que esté indicado, se debe realizar biopsia del ganglio centinela. En los casos que se realice disección axilar se sugiere realizar disección axilar de los niveles I y II.

**Medidas o recomendaciones para reducir el riesgo de desarrollar linfedema de miembro superior (cuidados del brazo después de un vaciamiento axilar):**

Después de la extirpación de los ganglios linfáticos axilares, existen unas instrucciones y medidas que son esenciales para la recuperación de la movilidad del hombro y para prevenir complicaciones posteriores en el brazo como el linfedema.

Las recomendaciones y ejercicios se deben realizar de forma precoz y progresiva sobre el hombro y brazo correspondiente.

## **Recomendaciones**

1. Mantener el brazo apoyado en alto mientras está sentada.
2. Evitar traumatismos en el brazo.
3. Evitar cualquier sobrecarga o esfuerzo con ese brazo.
4. No dormir sobre el brazo del lado operado.
5. Cuidar bien la piel usando jabón neutro y crema hidratante.
6. Depilarse la axila con crema o con maquina eléctrica.
7. Tener mucho cuidado al cortarse las uñas y hacerse la manicure.
8. Evitar quemaduras e infecciones en la mano y brazo del lado operado.
9. Evitar toma de la tensión arterial, colocación de tratamientos endovenosos, ni la extracción de sangre por el brazo afectado.
10. Elevar el brazo mientras se duerme.
11. Hacer ejercicios (se recomiendan la natación y los ejercicios isométricos).
12. Usar vendajes en el brazo.
13. Mantener una dieta sana y evitar el sobrepeso.

## **Tratamiento del linfedema**

El mejor tratamiento es disminuir el riesgo de que este se desarrolle. Las medidas de tratamiento se basan en disminuir la hinchazón, prevenir las infecciones, mejorar el aspecto y la funcionalidad del brazo afectado.

El linfedema es generalmente irreversible, puede controlarse, pero no curarse. Las opciones de tratamiento comprenden fisioterapia, vendajes, y en la actualidad se realizan algunas técnicas quirúrgicas que son eficaces para el tratamiento del linfedema.

## **Manejo actual de la axila**

La estadificación ganglionar ha constituido un elemento crucial para la planificación del tratamiento del cáncer de mama.

Desde hace un tiempo, la biopsia del ganglio centinela ha sustituido a la linfadenectomía axilar para la estadificación, esto ha traído una mejora en la calidad de vida de las pacientes con axila nega-

tiva, ya que ha disminuido las complicaciones asociadas a la linfadenectomía como linfedema y alteraciones neurológicas como la plexopatía braquial.

Actualmente varios estudios han demostrado que un grupo de pacientes con 2 a 3 ganglios centinelas positivos, no presentarán otros ganglios afectados cuando se realiza el vaciamiento axilar y, por lo tanto, no se beneficiarán de la disección axilar completa. Por tal motivo, el vaciamiento axilar o linfadenectomía debe ser realizado a aquellos pacientes que realmente tengan un beneficio por el procedimiento.

Estudios recientes han demostrado que la observación, sin realizar linfadenectomía axilar, en un grupo de pacientes con afectación del ganglio centinela, presenta tasas similares en el control regional cuando se comparan con aquellas a las que se les realizó vaciamiento axilar; también se demostró que las pacientes sometidas a linfadenectomía axilar presentan mayor incidencia de complicaciones.

El estudio ACOSOG Z0011, demostró que no realizar la linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama estadio I o II y con hasta 2 ganglios centinelas positivos, presentaban una incidencia de recaída axilar similar a las pacientes en las que se realizó la disección axilar completa.

### **Criterios de Inclusión del Estudio ACOSOG Z0011**

- Tumores T1/T2, con afectación metastásica de 1 a 2 ganglios centinelas.
- Cirugía conservadora de mamá.
- Irradiación de la mama con campos tangenciales optimizados a la axila.

Este ensayo clínico aleatorizado incluyó a 856 mujeres, después de una media de seguimiento de 9,3 años, la supervivencia general de las pacientes tratadas con disección axilar del ganglio centinela solo, no fue inferior a los tratados con linfadenectomía axilar.

Los hallazgos no apoyan el uso de la linfadenectomía axilar cuando hay metástasis en hasta 2 a 3 ganglios centinelas en pacientes con cáncer de mama CT1-2M0.

La mayoría de las pacientes tenían tumores hormonodependientes o luminales.

## **Conclusiones**

En las mujeres con cáncer de mama infiltrante T1 o T2 sin adenopatía axilar palpable y 1 a 2 ganglios linfáticos centinelas metastásicos, la supervivencia general a 10 años para las pacientes solo tratadas con disección del ganglio centinela no fue inferior a las tratadas con linfadenectomía o vaciamiento axilar.

Estos hallazgos no apoyan el uso rutinario de la linfadenectomía axilar en este grupo de pacientes.

Antes del ACOSOG Z0011, existía un consenso general de que la disección axilar era necesaria para un mejor control del cáncer de mama cuando se identificaban metástasis en los ganglios centinelas.

Las disecciones axilares se asociaban con una morbilidad considerable y los resultados de este ensayo demostraron que esta morbilidad se puede evitar sin disminuir el control de la enfermedad.

## **Cirugía oncológica mamaria: Cuidado de las heridas**

Las complicaciones que se producen después de una cirugía mamaria oncológica pueden reducirse al mínimo con una adecuada evaluación preoperatoria, una buena técnica quirúrgica con un buen control de la hemostasia, buen tratamiento de los colgajos y un cierre adecuado de las heridas.

Aparte de la evaluación oncológica preoperatoria hay que realizar una buena evaluación del estado fisiológico general de la paciente, en particular de la existencia de comorbilidades como la diabetes, hipertensión arterial, anemias, coagulopatías, tratamientos con esteroides y otros fármacos que pueden interferir en la coagulación y cicatrización de las heridas.

En cuanto a la técnica quirúrgica, las incisiones, la confección de colgajos, la hemostasia y el cierre son momentos esenciales.

Es muy importante realizar una hemostasia rigurosa. En las mastectomías radicales con vaciamientos axilares se deben colocar drenajes de aspiración cerrados, ya que en un alto porcentaje de los casos las pacientes pueden desarrollar colecciones líquidas (seromas). Estos sistemas de drenaje cerrado aspirativo por lo general se emplean durante 7 a 10 días.

La piel es recomendable cerrarla en dos planos con material de sutura reabsorbible.

El cirujano debe evaluar la herida meticulosamente para verificar la adherencia de los colgajos y la buena cicatrización. Las pa-

cientes deben enfocarse en cumplir las indicaciones postoperatorias realizadas por su cirujano.

## **Radioterapia en cáncer de mama**

La radioterapia utiliza partículas de alta energía (radiación ionizante) para eliminar las células cancerosas.

La necesidad de radioterapia depende principalmente del tipo de cirugía realizada, el tipo de cáncer, su estadio y si están afectados los ganglios linfáticos. La radioterapia es crucial en el tratamiento local y regional del cáncer de mama, las células de crecimiento rápido como las cancerosas son más sensibles a los efectos de la radioterapia.

Principales tipos de radioterapia para cáncer de mama son:

### 1. Radioterapia Externa

Es cuando la radiación proviene de un aparato que esta fuera del cuerpo.

### 2. Radioterapia Interna (Braquiterapia)

Es cuando la fuente radioactiva se coloca dentro de la mama por un corto tiempo.

### 3. Radioterapia Intraoperatoria

En un alto porcentaje de los casos de cáncer de mama se necesita radioterapia después de la cirugía para garantizar el control local y regional. Si se realiza una cirugía preservadora de la mama (mastectomía parcial oncológica) siempre se indica radioterapia para disminuir las probabilidades de que el cáncer reaparezca en la mama (recurrencia local).

Cuando se realiza una mastectomía reconstructiva por lo general también se indica radioterapia postoperatoria ya que estas técnicas oncoplasticas son ahorradoras de piel y no extirpan en su totalidad el tejido mamario quedando así las probabilidades de que el cáncer reaparezca.

La radioterapia después de la cirugía oncoplastica de la mama disminuye las probabilidades de recurrencia local.

Existen algunos casos en los cuales puede no realizarse radioterapia después de una cirugía oncoplastica, por lo general estos son pacientes postmenopáusicas, con tumores luminal A y en estadio I. Esto queda a criterio del radioterapeuta oncólogo y del comité del cáncer de mama.



En casos de tumores muy agresivos como el triple negativo y el HER 2 positivo, por lo general, si hay indicación de radioterapia.

Después de una cirugía radical convencional (mastectomía radical de Madden), las indicaciones de radioterapia dependen principalmente del tamaño del tumor, estado de los márgenes y el estado de los ganglios linfáticos extirpados, es decir, si están infiltrados o no por células cancerosas.

### **Efectos tóxicos de la radioterapia**

Los efectos secundarios o tóxicos de la radioterapia se pueden presentar en el transcurso de las sesiones o poco tiempo después que estas han finalizado; suelen ser de corta duración, leves y tratables.

La radioterapia puede dañar células o tejidos sanos cercanos a la zona de tratamiento, cada persona reaccionará de manera diferente, para unas personas puede ser desagradable con muchos efectos y para otras con pocos efectos y bien tolerada.

Los principales efectos secundarios son el cansancio excesivo o fatiga y cambios en la piel del área irradiada, como irritación, sequedad, cambios en la coloración de la piel, aumento de la sensibilidad e hinchazón por acúmulo de líquido.

Muchas pacientes se sienten muy cansadas durante la radioterapia y esto puede afectar su estado emocional, pueden sentir ansiedad, miedo, desesperanza y depresión. Se sugiere a las pacientes descansar y dormir lo mejor posible durante toda la duración del tratamiento radioterápico.

Se sugiere mantener la piel lo más hidratada posible y utilizar sostenes suaves como los de algodón.

Los tejidos u órganos cercanos también se pueden ver afectados por la radioterapia, se pueden presentar problemas en los pulmones, corazón, esófago, hombros y brazos.

- Pulmones: Neumonitis por radiación y fibrosis pulmonar.
- Corazón: Endurecimiento de las arterias y daño a las válvulas.
- Esófago: Esofagitis y disfagia.
- Brazos: Daño a nervios del brazo, plexopatía braquial
- Hombros: Debilidad, rigidez.

Estos efectos secundarios en tejidos y órganos cercanos son poco frecuentes.

Los efectos secundarios más comunes de la radioterapia son los cambios en la piel de la mama que pueden ir desde un enrojecimiento leve hasta la descamación de la piel con ampollas. A estos efectos se les llama dermatitis postradioterapia o radiodermatitis.

### **Radioterapia intraoperatoria**

La radioterapia intraoperatoria (IORT) puede sustituir a las sesiones de radioterapia externa de toda la mama por una sola sesión que tiene la dosis equivalente y que se realiza durante el acto quirúrgico.

Como la radioterapia intraoperatoria se aplica directamente sobre el lecho tumoral tiene menor efecto sobre los tejidos sanos y órganos adyacentes.

Es una técnica novedosa, de alta precisión, en la que se administra la radioterapia en una dosis única sobre el lecho tumoral durante la cirugía con visualización directa del área tumoral. Esta técnica es muy beneficiosa en cáncer de mama precoz (estadios iniciales), la gran ventaja es que permite realizar todo en un solo acto quirúrgico es decir la extirpación del tumor, la irradiación de la zona o lecho tumoral y la reconstrucción oncoplástica de la mama. Esta nueva terapia se le ha denominado “One Step” o un solo pasó.

Los criterios para la indicación de Radioterapia Intraoperatoria son:

- Pacientes mayores de 50 años.
- Tumores pequeños menos de 2 cm.
- Sin afectación ganglionar.

La terapia de radiación intraoperatoria parece tener claras ventajas en relación con la menor posibilidad de efectos secundarios (tóxicos); pero algunos estudios, como el estudio de Eliot, han demostrado que las pacientes que recibieron radioterapia intraoperatoria tienen mayores probabilidades de tener recurrencia local que las que recibieron radioterapia externa. Este estudio plantea algunas dudas sobre la eficacia de la radioterapia intraoperatoria para reducir el riesgo de recurrencia local.

Se necesita más investigación para establecer con más claridad las indicaciones y el beneficio de la Radioterapia Intraoperatoria (IORT).

La radioterapia intraoperatoria puede ser utilizada en combinación con cirugía oncoplástica solo en casos seleccionados.

## **Terapia One-Step**

La terapia One-step (todo en un solo paso) permite la extirpación del tumor, la radioterapia y la reconstrucción en un solo tiempo, evitando así las sesiones de radioterapia postoperatoria.

1 acto Quirúrgico (*one step*). 1 dosis de Radioterapia. Reconstrucción mamaria inmediata.

La Radioterapia Intraoperatoria (RIO) es una de las técnicas más novedosas en el tratamiento del cáncer de mama.

Ventajas:

1. Evita las sesiones de radioterapia externa postoperatoria.
2. Permite una visualización directa del lecho tumoral a irradiar. Como la dosis de radioterapia se centra en el lecho tumoral, se evita daño a los tejidos sanos circundantes.
3. Proporciona un buen resultado oncológico y mejora la calidad de vida de los pacientes.

El dispositivo para la radioterapia intraoperatoria es un equipo de Acelerador de Electrones Móvil ubicado en el quirófano, que permite administrar tratamientos radiantes para tumores mamarios malignos y otros cánceres.

Esta terapia One-Step se puede aplicar en un grupo de pacientes con cáncer de mama precoz. Requiere de tecnología compleja, personal especializado debidamente entrenado, integrado a un equipo multidisciplinario para el tratamiento del cáncer de mama.

Son pocos los centros mastológicos en los cuales se realiza Terapia One-Step.

José Luis Grillet

## **CAPÍTULO VIII. RECURRENCIAS Y SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA**

### **Recurrencia**

Es cuando el cáncer reaparece después de haber sido tratado. Esta recurrencia puede ocurrir meses o años después de haber finalizado el tratamiento, incluso en algunos casos ocurre durante el transcurso del mismo. Se presentan con más frecuencia durante los 2 a 3 primeros años, por tal motivo los programas de seguimiento durante esos años son más rigurosos. Cuando las recaídas se presentan después de los 5 años, se les llama tardías.

Factores de riesgo para recaídas:

1. Ganglios linfáticos afectados, es decir infiltrados por células cancerosas.
2. Tumores grandes.
3. Márgenes positivos o estrechos.
4. Falta de radioterapia después de la cirugía conservadora o de la mastectomía con o sin reconstrucción.
5. Mujeres muy jóvenes (menores de 35 años).
6. Falta de hormonoterapia o resistencia a la misma.
7. Oncotype o Manmaprint con puntaje alto.
8. Cáncer de mama agresivo triple negativo o HER 2 positivo.
9. Obesidad.

La recurrencia puede ser:

- Local: es cuando el cáncer reaparece en la misma mama, en la pared torácica o en el área de la cicatriz.
- Regional: es cuando aparece en los ganglios linfáticos cercanos como los axilares, los supraclaviculares e infraclaviculares y los de la cadena mamaria interna.
- A distancia: es cuando aparece en una parte del cuerpo fuera de la mama, a estas se les llama metástasis.

### **Síntomas de una recurrencia local**

- Un nuevo bulto o masa en la mama.
- Una nueva área de la mama con una dureza anormal.
- Tensión de la piel o inflamación en el área de la cicatriz.
- Inflamación o enrojecimiento de la piel que se encuentra sobre la mama o alrededor de ella.
- Aplanamientos o cambios en el pezón.
- Nódulos en la piel que recubre la pared del tórax o debajo de ella.
- Engrosamiento de la cicatriz de la mastectomía o debajo de ella.

### **Síntomas de recurrencia regional**

- Bulto o una inflamación en un ganglio linfático en la axila, debajo de la clavícula o cerca del esternón.
- Inflamación o aumento del volumen del brazo del mismo lado del cáncer.
- Dolor constante en el brazo y en el hombro del lado del cáncer.
- Dolor constante en el pecho.

### **Síntomas de recurrencia a distancia**

Los síntomas de una recurrencia a distancia dependerán del sitio donde se produzca la metástasis, que puede ser en huesos, pulmones, hígado y cerebro.

La paciente debe acudir a consulta ante cualquier síntoma que pueda sugerir una recurrencia, todas las pacientes tratadas de cáncer de mama tienen riesgo de recurrencia.

Las recurrencias o recaídas siguen siendo las responsables de la morbilidad y mortalidad por cáncer de mama.

El objetivo fundamental del equipo médico tratante es estimar el riesgo de recurrencia de cada paciente y en base a eso establecer el plan de tratamiento y seguimiento adecuado.

El equipo médico tratante estima el riesgo de recurrencia, primero, en base a las características histológicas tales como el tipo de tumor, grado de diferenciación, índice de proliferación, la clasificación molecular (Luminal A o B, HER 2 positivo o triple negativo) y el estadio al momento del diagnóstico. Se debe seleccionar el plan de

tratamiento inicial adecuado y el plan de seguimiento para cada caso.

Para algunos casos de cáncer como los luminal A y B, en estadios precoces y con 1 o 2 ganglios afectados, el riesgo de recurrencia se puede estimar mediante test o pruebas genómicas, que estudian el comportamiento de un grupo de genes relacionados con la proliferación, la diseminación y la metástasis.

Así se pueden estimar cuales son las probabilidades de que el cáncer regrese en la mama, en los ganglios o en otra parte del cuerpo fuera de la mama.

Los resultados de estas pruebas se expresan en puntaje (*score*), de acuerdo con su puntaje se estima si hay baja, moderada o alta probabilidad de recurrencia.

Estos resultados se pueden utilizar para adecuar los tratamientos con la finalidad de disminuir a lo mínimo las probabilidades de recurrencia, también se utiliza para evitar que las pacientes reciban tratamientos innecesarios.

En pacientes con cáncer de mama Luminal A en estadios iniciales I y II, y sin afectación ganglionar, se les realiza una prueba genómica como el Oncotype Dx para estimar el riesgo de recurrencia. El riesgo de recurrencia estimado por Oncotype puede ser bajo, intermedio o alto, el tratamiento de estos pacientes se adecúa al puntaje de Oncotype Dx.

Para los pacientes de riesgo bajo el tratamiento se realiza solo con terapia hormonal. Para las pacientes de alto riesgo el tratamiento será terapia hormonal más quimioterapia, este grupo de pacientes se beneficia de adicionar quimioterapia al tratamiento hormonal. Para el grupo de riesgo intermedio, recientemente en la convención de la Asociación Americana de Oncología Médica (ASCO 2018), se estableció que el tratamiento era solo con terapia hormonal, ya que este grupo de pacientes no se beneficiaban de la quimioterapia. El tratamiento debe ser individualizado, en algunos casos con riesgo intermedio se puede indicar quimioterapia.

También es fundamental en el seguimiento de estas pacientes, realizar estudios de imagen para la detección temprana de lesiones que pueden sugerir la posibilidad de recurrencia.

## **Pruebas Genómicas**

Se les llama firmas genéticas, ellas permiten analizar una muestra de un tumor maligno con el objetivo de determinar el nivel de ac-

tividad de ciertos genes que están relacionados con el crecimiento del cáncer y su diseminación. Estas pruebas se utilizan para estimar cual sería el riesgo de que el cáncer reaparezca (recurrencia) y cuáles serían los tratamientos más adecuados.

La clasificación molecular y las pruebas genómicas han permitido una mejor estimación pronóstica y predictiva del cáncer de mama.

Principales Pruebas Genómicas o Firmas de Expresión Génica.

1. Oncotype Dx.
2. MammaPrint.
3. EndoPredict.
4. Prosigna.
5. Otras

## **1. Oncotype Dx**

Analiza un grupo de genes que pueden determinar el comportamiento del cáncer y su respuesta al tratamiento, se realiza en una muestra de tumor obtenida por biopsia. La prueba estudia 21 genes del tumor, 16 de los cuales están relacionados con la proliferación y la diseminación, según cuales genes resultan activos en las células del carcinoma estudiado, se calcula la probabilidad individual de que el cáncer reaparezca (recurrencia). Este riesgo de recurrencia basado en la expresión genética clasifica a la paciente en 3 niveles de riesgo (bajo, intermedio o alto) dándole un puntaje que se denomina "*Recurrence Score*" (RS).

- Puntaje Bajo (RS bajo): Tiene un puntaje inferior a 18, bajo riesgo de que reaparezca el cáncer de mama, no hay beneficio de recibir tratamiento quimioterápico adicional al tratamiento hormonoterápico.
- Puntaje Intermedio (RS intermedio): Tiene un puntaje de 18 a 31, hay un riesgo medio de recurrencia, el beneficio de recibir quimioterapia es controversial.
- Puntaje Alto (RS alto): Tiene un puntaje mayor a 31, hay alto riesgo de recurrencia, la paciente se beneficia de tratamiento quimioterápico adicional al tratamiento hormonal.

La prueba Oncotype Dx es de utilidad para predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama receptores de estrógenos positivos, en estadio inicial (I o II) y sin afectación ganglionar. Estima qué pacientes necesitan tratamiento sistémico quimioterápico adicional a la terapia hormonal. También es utilizado en carci-



noma in situ para estimar el riesgo de desarrollar un nuevo cáncer invasivo en la misma mama y la probabilidad de beneficiarse de radioterapia después de la cirugía.

Es una herramienta muy importante en el manejo del cáncer de mama, se utiliza en el tipo de cáncer más frecuente (Luminal), en estadios iniciales, su aplicación permite seleccionar la terapéutica adecuada a cada paciente disminuyendo las posibilidades de recurrencia, los efectos tóxicos de tratamientos quimioterápicos innecesarios, mejorando la sobrevida de las pacientes.

## **2. MammaPrint**

Esta prueba permite estimar el riesgo de recurrencia a distancia, se utiliza en cáncer de mama luminal en estadios iniciales, sin afectación ganglionar o hasta con 2 a 3 ganglios positivos. El estudio se realiza con una muestra de tejido tumoral obtenida por biopsia o cirugía, analiza la actividad de 70 genes relacionados con el crecimiento y la diseminación del cáncer, para determinar el riesgo de recurrencia de cáncer en los próximos 10 años posteriores al diagnóstico y tratamiento inicial.

La prueba estima el riesgo de recurrencia por un puntaje que puede ser bajo (probabilidad entre 10 a 15%) o alto (probabilidad de 50%).

Saber si se tiene bajo o alto riesgo de recurrencia puede ayudar a los médicos a decidir si se necesitará quimioterapia u otros tratamientos para disminuir el riesgo de recurrencia.

La prueba MammaPrint se le conoce como prueba de los 70 genes, ha sido aprobada por la FDA y otras agencias sanitarias en el mundo. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ha incluido la prueba en las guías de tratamiento del cáncer de mama.

## **3. EndoPredict**

Esta firma génica se utiliza para estimar el riesgo de recurrencia a distancia, en pacientes con cáncer de mama receptores de estrógenos positivos, HER 2 negativo, en estadios iniciales, ya sea con ganglios linfáticos negativos o con 1 a 3 ganglios linfáticos axilares positivos. La prueba se realiza en una muestra de tejido tumoral preservado que fue obtenido por biopsia percutánea o por cirugía.

La prueba estudia los niveles de expresión de 11 genes relacionados a la proliferación o desarrollo tumoral.

Endopredict clasifica a las pacientes en 2 grupos:

- Bajo riesgo. Las pacientes solo se tratan con hormonoterapia
- Alto riesgo. Las pacientes ameritan quimioterapia adicional a la hormonoterapia

Se estima que un número importante de las pacientes con cáncer luminal, a quienes se les administra quimioterapia adyuvante, no la necesitan, por tal motivo al incorporar las pruebas genómicas en las guías de tratamiento del cáncer de mama se producirán beneficios para las pacientes en términos de calidad de vida y para los sistemas de salud ya que se disminuye el gasto en medicamentos.

Actualmente las firmas de expresión génica o pruebas genómicas se han incorporado progresivamente para seleccionar el tratamiento adecuado y disminuir el riesgo de recurrencia en algunos cánceres de mama como los luminal A y B.

### **Biomarcador HER 2DX**

Es un nuevo biomarcador para cáncer de mama HER 2 positivo, puede predecir el pronóstico con este subtipo de cáncer. Esta herramienta integra datos clínicos, genómicos y patológicos del tumor.

Ha sido desarrollado por investigadores del “Clinic IDIBAP” de Barcelona, España, y la Universidad de Padua de Italia.

El HER 2 positivo representa hasta el 20% de los cánceres de mama, en estadios tempranos el tratamiento con quimioterapia y Trastuzumab ha mostrado grandes beneficios en supervivencia a largo plazo. Sin embargo, entre el 20 a 30% terminan presentando recurrencia local o a distancia durante el seguimiento.

Hay pacientes que se curan con el tratamiento estándar de quimioterapia y Trastuzumab, pero hay otros que ameritan tratamientos adicionales ya que tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad avanzada.

HER 2DX permite predecir el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo en estadios tempranos. Permite identificar que pacientes no requieran más tratamiento que el estándar de Trastuzumab y quimioterapia y que pacientes requieran más tratamiento debido a su alto riesgo de desarrollar enfermedad avanzada.

## **Seguimiento en cáncer de mama**

El seguimiento es tan importante como el tratamiento inicial para lograr una supervivencia larga, libre de enfermedad y la curación del cáncer de mama.

La detección precoz y los tratamientos actuales han mejorado el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. Alrededor del 60% de todas las recaídas o recurrencias se presentan en los primeros 5 años tras finalizar el tratamiento y su frecuencia disminuye con el paso del tiempo.

Las pacientes tienen que asegurarse de estar libres de enfermedad, para lo cual deben asistir a las consultas de seguimiento y realizar los estudios solicitados para descartar o diagnosticar recurrencias que pueden ser tratadas adecuadamente.

Las revisiones periódicas son necesarias para confirmar el estado de salud general de la paciente, controlar los efectos secundarios de los medicamentos y de ser necesario instaurar un nuevo tratamiento. La mayoría de las revisiones serán para confirmar que todo está bien.

El seguimiento se basa en examen clínico, análisis de laboratorio y estudios de imágenes.

Todas las pacientes deben ser evaluadas con historia clínica y examen físico integral cada 3 meses durante los primeros 3 años y luego cada 6 meses durante los 2 años siguientes, pasado este tiempo las revisiones serán anuales.

Los protocolos de seguimiento son muy variados, dependen de los criterios de cada equipo médico tratante o pautas de un departamento de oncología mamaria, no existe un protocolo único de seguimiento.

Los mastólogos y oncólogos médicos encargados del seguimiento deben informar a las pacientes de todo lo referente a los síntomas de recurrencia y de los estudios necesarios para su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. Durante el seguimiento se debe informar a las pacientes todas las medidas que disminuyen el riesgo de que el cáncer de mama reaparezca.

## **Estudios para el seguimiento**

Durante el seguimiento del cáncer de mama tu equipo médico solicitará periódicamente estudios para constatar el estado de salud y para descartar recurrencias de la enfermedad.

Se solicitarán básicamente análisis de laboratorio y estudios de imagen.

Análisis de Laboratorio: Comprende toda la hematología completa, la química sanguínea, adicionalmente se realizan marcadores tumorales, particularmente el CA 15-3

- Hematología completa
- Glicemia
- Urea y creatinina
- Proteína totales y fraccionadas
- TGO y TGP
- Bilirrubina total y fraccionada
- Fosfatasa ácida
- Antígenos tumorales; se solicita principalmente antígeno carcinoembrionario y CA 15-3.

### **Utilidad de los marcadores tumorales en cáncer de mama**

Los marcadores tumorales son sustancias que se producen en las células de nuestro organismo (células cancerosas y no cancerosas) en respuesta a afecciones benignas o a cáncer.

Los principales marcadores tumorales utilizados en cáncer de mama son:

CA15,3 (antígeno carbohidrato 15,3)

CEA (antígeno carcinoembrionario)

Estos marcadores tumorales se detectan mediante un análisis de sangre y se utilizan principalmente en el seguimiento.

El aumento en las concentraciones de estos marcadores tumorales puede sugerir recurrencia o reaparición de la enfermedad. Ellos no son específicos, pueden elevarse en afecciones benignas que no están relacionadas al cáncer de mama. Por otro lado, los valores normales de Ca 15-3 y CEA no descartan diseminación regional (ganglionar) ni a distancia (metástasis).

Estos antígenos pueden ser útiles en el seguimiento de las pacientes con cáncer de mama y para la monitorización del tratamiento, principalmente en los casos metastásicos.

Es importante señalar que los antígenos tumorales no son útiles para el diagnóstico de cáncer de mama.

## **Biopsia líquida**

Es un estudio que se realiza con una muestra de sangre. Un tumor maligno durante su crecimiento tiene una elevada tasa de proliferación, muchas células cancerosas del tumor sufren apoptosis (muerte celular) desprendiendo su ADN a la sangre. Esta fracción del ADN del tumor se le denomina CtDNA y se encuentra en el plasma de las pacientes con cáncer de mama.

Al detectar el CtDNA, se pueden determinar mutaciones específicas que pueden ser de importancia pronóstica y terapéutica. Estas mutaciones encontradas en el CtDNA, son idénticas a las encontradas en el resto de las células cancerosas del tumor y están ausentes en los fragmentos de ADN circulante normal.

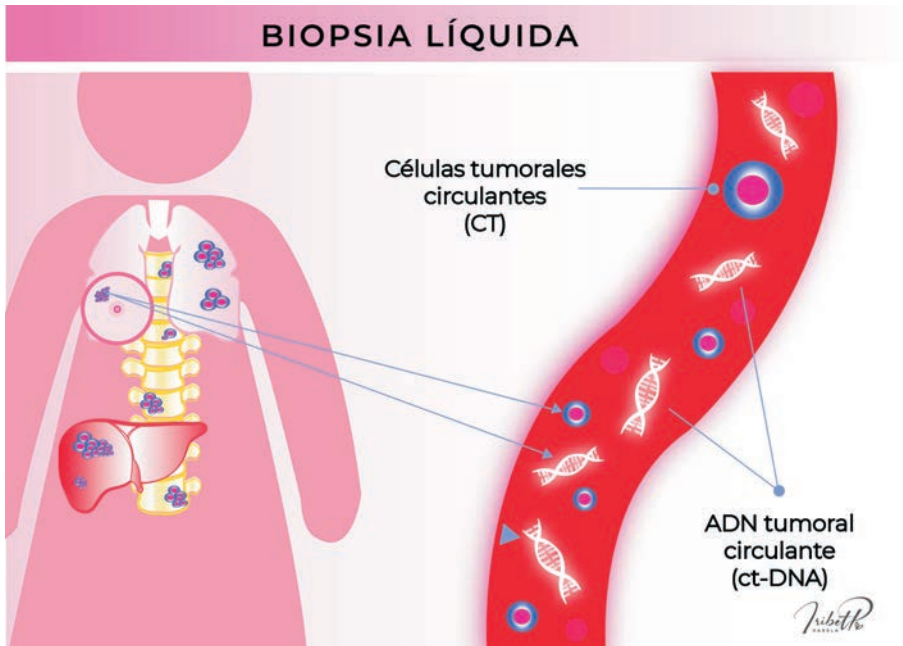
La utilidad clínica de la determinación de CtDNA (biopsia líquida) incluye:

1. Permite la evaluación de la heterogeneidad tumoral (El CtDNA es representativo de todo el genoma tumoral).
2. Permite identificar mutaciones específicas para guiar la selección de terapias.
3. Permite el seguimiento de la carga tumoral.
4. Es útil en la detección temprana de la resistencia a una terapia determinada.
5. Es útil en la detección de la enfermedad residual.
6. Evalúa los riesgos de la diseminación y recurrencia.
7. Ayuda a la comprensión de los mecanismos de resistencia. En la biopsia líquida también se pueden detectar células tumorales circulantes (CTC) y miARN circulante (microARN circulante).

En un trabajo presentado en la reunión de la Asociación Americana de Oncología Médica (ASCO 2018), se señala que por medio de la biopsia líquida se podría diagnosticar el cáncer de mama en fases muy tempranas, antes de que este pudiera ser evidenciado en estudios de imagen.

La biopsia líquida ya es una realidad en diversos centros oncológicos del mundo y pudiera representar el futuro en el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer.

La biopsia líquida actualmente es una herramienta diagnóstica secundaria y complementaria a la biopsia convencional. Todavía se necesita tiempo y más investigación para superar las limitaciones y dificultades actuales.



## Nuevos biomarcadores en cáncer de mama

Un biomarcador es una característica del paciente o del tumor que se relaciona con una situación particular de la enfermedad o bien con la posibilidad de respuesta a un tratamiento.

Los biomarcadores pueden ser diagnósticos, pronósticos y predictivos. Gracias al gran desarrollo de la biología molecular y la genética del cáncer de mama, los biomarcadores son cada vez más utilizados en la evaluación pronóstica y predictiva.

Para algunos factores pronóstico-predictivos como los receptores hormonales, receptor HER 2 y perfiles genéticos se puede emplear el término de biomarcador.

### Nuevos biomarcadores

1. Células Tumorales Circulantes CTC.
2. Fragmentos de ADN de células tumorales ctDNA.
3. Mutaciones de BRCA1y BRCA2.
4. Mutaciones en ESR1.
5. Mutaciones de PI3K.
6. Perfiles proteonómicos y epigenéticos.

## **Estudios de imagen**

Se realizan de forma periódica estudios de imagen para descartar recurrencia local, regional o a distancia.

Para descartar recurrencias locales y regionales se puede realizar ecografía mamaria con énfasis en regiones axilares y claviculares, mamografía y/o resonancia magnética de mama.

Para descartar recurrencias a distancias se pueden realizar radiología de tórax, ecografía abdominal y pélvica, tomografías (TAC) de abdomen, tórax y cráneo, gammagrafía ósea, también se puede realizar Tomografía por Emisión de Positrones o PET-SCAN.

## **Tomografía Axial Computarizada**

Es un estudio de imagen que permite obtener información sobre los órganos del cuerpo. La tomografía por lo general se realiza con contraste, antes de iniciar el estudio, a la paciente se le inyecta un contraste por vía endovenosa.

Como este contraste puede afectar a los riñones, a la paciente se le solicita, previo al estudio, un análisis de sangre para determinar el nivel de creatinina y verificar la función renal.

La TAC se indica para evaluar las partes del cuerpo donde pueden propagarse las células cancerosas y formar metástasis, estos órganos son pulmones, hígado y cerebro.

Generalmente las tomografías no suelen ser necesarias si el cáncer de mama se diagnostica en estadio precoz (Estadio I y II). En casos avanzados (estadio III o IV) el equipo médico puede sugerir realizar tomografías para el descarte o diagnóstico de metástasis en pulmones, hígado o cerebro.

En casos de metástasis que ya están en tratamiento la TAC se utiliza para evaluar la respuesta a dicho tratamiento.

## **Gammagrafía ósea**

Es un estudio de imágenes que evalúa los huesos y permite detectar si las células cancerosas están formando nuevos tumores (metástasis). Es un estudio costoso y complejo, tiene sus indicaciones precisas en cáncer de mama.

Un gammagrama óseo puede ser indicado en las siguientes condiciones:

1. Al momento del diagnóstico inicial para asegurar que los huesos están sanos (libres de metástasis), esto también permite crear un conjunto de imágenes que sirven de base para comparar con los futuros gammagramas.
2. Durante y después del tratamiento, si hay sospecha de recurrencia ósea por dolor en los huesos o articulaciones y alteraciones de laboratorio sugestivas de metástasis ósea como la hipercalcemia.
3. Durante el seguimiento del cáncer de mama.

El gammagrama óseo es el método ideal para el diagnóstico de las metástasis óseas.

### **Metástasis óseas**

Se producen cuando las células cancerosas llegan desde la mama a los huesos, en los huesos estas proliferan y forman un nuevo tumor. El cáncer de mama es uno de los cánceres con mayores probabilidades de producir metástasis óseas.

Los subtipos luminal A y B son los que, con más frecuencia, producen metástasis óseas.

Las metástasis óseas pueden producir síntomas como dolor en los huesos y fracturas óseas, también síntomas derivados de la hipercalcemia.

Una vez diagnosticada las metástasis óseas se debe iniciar un tratamiento que puede ser sistémico, local, o ambos simultáneamente. Por lo general los tratamientos sistémicos se utilizan cuando las metástasis óseas son múltiples, en muchos huesos, estas terapias sistémicas se administran por vía endovenosa o por vía oral. Entre las más utilizadas tenemos:

- Quimioterapia
- Hormonoterapia
- Terapias dirigidas
- Bifosfonatos

Las terapias sistémicas se adecuan al paciente y a las características de tumor. Los tratamientos locales suelen ser útiles cuando las metástasis óseas afectan un solo hueso o cuando existe área de metástasis severas que requieren ser tratadas de inmediato. Estos tratamientos locales incluyen radioterapia, cirugía y otras técnicas. Los tratamientos locales mejoran los síntomas causados por las metástasis óseas.



## **Tomografía por Emisión de Positrones (PET)**

Es un estudio que permite detectar zonas del cuerpo con actividad cancerosa. Se le inyecta al paciente azúcar marcada con una sustancia radioactiva por vía endovenosa y esta se distribuye por todo el organismo. Como las células cancerosas son metabólicamente más activas que las normales, absorben mayor cantidad de esta azúcar radioactiva. La 18 FDG (18-fluorodesoxiglucosa) es uno de los trazadores más utilizados.

Una cámara especial explora el cuerpo y detecta las zonas que han captado el azúcar radioactiva, las imágenes de dichas zonas se visualizan en la pantalla de una computadora.

El médico imagenólogo puede identificar zonas de actividad sospechosa que pueden ser cáncer.

Las exploraciones con PET suelen ser útiles en el seguimiento de mujeres ya diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama, detectan zonas de probable actividad cancerosa que pudieran corresponder a recurrencias. Estas pueden ser regionales (ganglios linfáticos) o a distancia (otros tejidos fuera de la mama).

El PET también permite evaluar si el cáncer de mama metastásico responde a un determinado tratamiento.

Estas exploraciones son complejas, son muy costosas, requieren personal especializado y no están disponibles en la mayoría de los centros de atención para diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Sus indicaciones son precisas, solo se utilizan cuando hay sospechas de que el cáncer se ha diseminado fuera de la mama. Algunos centros utilizan el PET para la estadificación inicial (estadificación clínica).

## **Apoyo psicológico para pacientes con cáncer de mama**

Cuando a una mujer se le diagnostica cáncer de mama esta pasa por una serie de reacciones emocionales tales como shock, negación, miedo, desesperanza, tristeza y depresión. La mujer puede presentar problemas en sus relaciones interpersonales y de pareja, el apoyo psicológico se debe ofrecer desde el momento de la primera consulta y se debe mantener a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad.

Debe haber apoyo constante durante los diferentes tipos de tratamientos y también durante el período de seguimiento.

Objetivos del apoyo psicológico:

1. Mejorar la calidad de vida de la paciente.
2. Facilitar la adaptación a las diferentes etapas o fases de la enfermedad.
3. Disminuir todas las reacciones emocionales negativas como ansiedad, miedo, ira, desesperanza y tristeza.
4. Mejorar la autoestima de la paciente.
5. Mejorar la comunicación con su pareja, familia y personas del entorno.
6. Evitar que la paciente caiga en un cuadro de depresión.

El apoyo debe venir de la familia, pareja, amigos y equipo médico tratantes. El mastólogo y oncólogo médico deben generar expectativas positivas en la paciente para que esta afronte las diferentes fases del tratamiento.

Los psicólogos cumplen un rol importante como parte del equipo multidisciplinario, necesario para el tratamiento del cáncer de mama.

## **Sexualidad y cáncer de mama**

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama genera una serie de cambios psicológicos y físicos en la mujer que pueden afectar su vida íntima. Los tratamientos sistémicos pueden cambiar los niveles hormonales y afectar la libido o interés sexual. Los quimioterápicos producen efectos secundarios importantes que afectan el estado general de la mujer y su respuesta sexual.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama con mastectomías preservadoras, reconstructivas y radicales producen cambios físicos corporales que pueden afectar la autoestima de la mujer e impactar de manera negativa en su sexualidad.

La radioterapia también tiene efectos secundarios locales y sistémicos que pueden afectar el deseo sexual.

Pese a los efectos de los tratamientos médicos, de la cirugía y la radioterapia, es recomendado que la mujer mantenga su sexualidad ya que esta aporta muchos beneficios para su salud tales como:

1. Proporciona un estado de bienestar o felicidad por la liberación de endorfinas y dopamina.

2. Proporciona sensación de bienestar y mejoría del dolor por el efecto de las endorfinas que actúan como opiáceos endógenos.
3. Produce un reforzamiento del sistema inmunológico con menores probabilidades de recurrencia.

La relación con su pareja es otro aspecto muy importante, la comunicación es clave para tener una sexualidad sana durante las fases del tratamiento del cáncer de mama.

El cáncer de mama puede ser una experiencia de crecimiento para las parejas, el apoyo para la paciente por parte de su pareja debe estar desde el momento del diagnóstico y durante todas las fases del tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

José Luis Grillet

## **CAPÍTULO IX.**

# **ENVEJECIMIENTO CELULAR Y CÁNCER**

El envejecimiento celular está relacionado con el origen de enfermedades crónicas y del cáncer. Entre las enfermedades crónicas ligadas a la edad (envejecimiento celular) tenemos: cardiovasculares (hipertensión arterial, infarto al miocardio), metabólicas (diabetes), respiratorias y neuro degenerativas.

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer, se ha observado que en un alto porcentaje los cánceres ocurren en personas mayores de 60 años.

Se ha definido envejecimiento celular como las consecuencias de un deterioro progresivo de la función y viabilidad de las células, determinado por alteraciones genéticas y por la acumulación de daños celulares y moleculares causados por agentes exógenos.

El envejecimiento celular es un proceso muy complejo y diferente para cada persona, se puede concluir que existe una edad cronológica y una edad biológica, la edad cronológica es la que marca exactamente la fecha de nacimiento y la edad biológica está relacionada con eventos fisiológicos y fisiopatológicos que determinan el estado de salud de una persona.

La edad biológica de una persona puede variar mucho de su edad cronológica, una persona puede tener una edad cronológica de 60 años y una edad biológica de 40 años o lo contrario.

El sistema inmunológico también es un buen predictor de la edad biológica, si se analiza el sistema inmunológico se puede predecir aproximadamente la longevidad que alcanzará una persona.

La longitud de los telómeros de los cromosomas también es considerada un importante predictor de la edad biológica de nuestros tejidos y órganos.

Existen varias teorías que relacionan el envejecimiento celular con el desarrollo de cáncer. Entre las más importantes y con mayor nivel de evidencia científica tenemos:

1. Acortamiento de los telómeros de los cromosomas e inestabilidad genética.

2. Disminución de la respuesta del sistema inmunológico

El envejecimiento celular se ha relacionado con una exposición prolongada a carcinógenos que causan acumulación de mutaciones somáticas y probabilidades de progresión al fenotipo maligno, es decir, al desarrollo de cáncer.

Se describe que existe una falla en los mecanismos de reparación celular del ADN y también la activación de protooncogenes con disminución de la actividad de genes supresores de tumores, todo esto conlleva a la formación del cáncer.

### **Acortamiento de los telómeros y función de la telomerasa**

Los telómeros y la enzima telomerasa están estrechamente relacionados al proceso de envejecimiento y al desarrollo de cáncer. Normalmente, con la edad surge un acortamiento progresivo de los telómeros, esto trae como consecuencia pérdida de su función, lo cual lleva a una inestabilidad cromosómica que conlleva a mutaciones de protooncogenes y genes supresores de tumores. La pérdida de los telómeros altera el funcionamiento de la célula y esto trae como consecuencia la aparición de enfermedades y de cáncer.

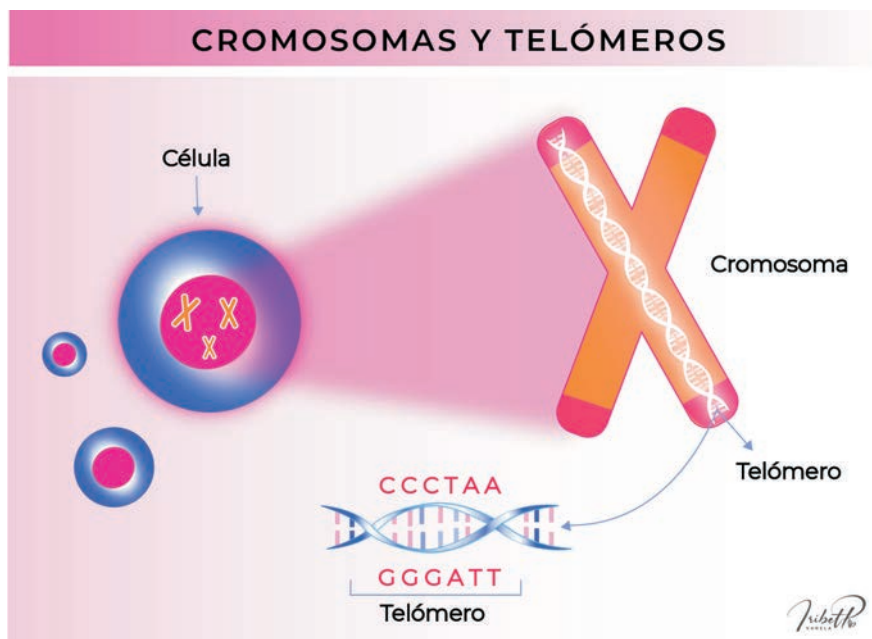
La longitud de los telómeros se considera un predictor de mortalidad en personas mayores de 60 años.

### **Telómeros**

Son estructuras nucleoproteicas que forman los extremos de los cromosomas, tienen como función protegerlos de la degradación que ocurre de manera natural al completar cada ciclo de división celular. Son esenciales para la estabilidad de los mismos.

Los telómeros están compuestos por secuencias de ADN que están unidas a un grupo de proteínas conocidas como *shelterinas*, estas son un complejo de seis proteínas (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, RAP1 y TPP1) cuya función principal es evitar la degradación telomérica que ocurre con cada ciclo de la replicación celular. Las *shelterinas* son esenciales para la protección y estabilidad de los telómeros.

El nombre colectivo de *shelterinas* proviene del inglés, *shelter* que significa amparo o protección.



## Telomerasa

Es una enzima del tipo polimerasa, proteína cuya función es añadir secuencias de ADN al telómero para mantener una longitud estable. La telomerasa regenera los telómeros y las células que tienen telomerasa adquieren una capacidad replicativa ilimitada.

La enzima telomerasa se encuentra activa en el desarrollo embrionario y en ciertos tipos celulares altamente proliferativos como las células madre, células del sistema hematopoyético como los linfocitos T y también las células reproductoras o gametos.

Por lo general las células de un adulto normal carecen de actividad de la enzima telomerasa. Las células cancerosas reactivan la enzima telomerasa..

## Longitud telomérica y carcinogénesis

La mayor parte de las células de nuestro organismo tienen una vida limitada, los estudios de Hayflick fueron pioneros en demostrar que durante la replicación celular los telómeros se acortan progresivamente hasta alcanzar una longitud críticamente corta donde las células entraban en un estado denominado senescencia que se caracteriza por un bloqueo o parada del ciclo celular que conlleva a

la muerte celular mediada por un proceso de muerte celular programada llamado apoptosis.

Estudios del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España (CNIO) han demostrado que la longitud de los telómeros es una barrera contra la proliferación indefinida. Las células, para proliferar de manera ilimitada, necesitan la actividad de la telomerasa, el 90% de las células cancerosas reactivan la actividad de la telomerasa, lo que les confiere uno de sus atributos moleculares principales como es la capacidad de replicación ilimitada.

La telomerasa juega un papel clave en las células cancerosas, ella permite que los telómeros de sus cromosomas no se degraden y, por lo tanto, estas células nunca paran de dividirse.

Cuando las células carecen de telomerasa, con cada división celular se produce un acortamiento de los telómeros de los cromosomas, lo cual trae como consecuencia inestabilidad genética, errores o mutaciones en genes relacionados a la proliferación, genes supresores y reparadores del ADN lo cual se relaciona con la aparición de enfermedades crónicas y el desarrollo de cáncer.

Los estudios experimentales del CNIO han demostrado que la telomerasa per se no es oncogénica, el cáncer se produce por mutaciones en genes de la proliferación celular (oncogenes y en genes supresores de tumores). La telomerasa se reactiva en el cáncer; el tumor maligno para crecer necesita telomerasa. Los telómeros largos previenen la aparición de cáncer.

Las estrategias terapéuticas para el envejecimiento celular, las enfermedades crónicas y el cáncer están en fase de experimentación en animales. Prevenir o retrasar el envejecimiento celular es uno de los retos más importantes de la ciencia, actuando sobre las bases moleculares del proceso de envejecimiento se puede retrasar el desarrollo de enfermedades como las cardiovasculares, metabólicas, neurodegenerativas, fibrosis pulmonar y otras. Mantener las células sanas con su capacidad de replicación celular intacta es fundamental para el mantenimiento de la función de tejidos y órganos.

La replicación celular en etapas embrionarias y durante las primeras etapas de la vida permite el desarrollo y el crecimiento del cuerpo, en etapas avanzadas la replicación celular es vital para generar nuevas células que reemplacen a las viejas y dañadas, dichas células disfuncionales serán eliminadas por apoptosis.



Al tratar el envejecimiento celular, se actúa sobre el origen de las enfermedades crónicas y también en el origen del cáncer.

### **Terapia génica con telomerasa**

La terapia génica con telomerasa fue desarrollada en 2012, en el CNIO de España, ha mostrado ser eficaz en ratones con enfermedades crónicas causadas por el acortamiento excesivo de los telómeros, también ha sido eficaz contra el proceso de envejecimiento celular. La terapia desarrollada por los investigadores del CNIO reactiva el gen de la telomerasa solo durante unas pocas replicaciones celulares, de esta manera, la enzima ejerce su función de reparación solo durante un tiempo limitado, minimizando así los riesgos asociados a la actividad persistente de la telomerasa en el organismo.

El riesgo más importante de la actividad de la telomerasa es la formación de tumores malignos. Los trabajos de los investigadores del CNIO han demostrado que esta terapia génica con telomerasa es segura y no aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, además, dicha terapia ha probado ser eficaz en ratones con infarto de miocardio, anemia aplásica y fibrosis pulmonar.

Las estrategias contra el cáncer igual están en fases de experimentación, se han centrado en la inhibición de la actividad de la telomerasa y en el desarrollo de terapias que actúan sobre los telómeros.

### **Inhibidores de Telomerasa**

La actividad de la telomerasa se expresa en tumores malignos, pero no en la mayoría de las células normales. La telomerasa puede ser una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer.

Los inhibidores de la telomerasa son fármacos que inhiben la actividad de la enzima.

Entre las ventajas de la terapia anticancerosa con inhibidores de telomerasa esta su elevada selectividad, estos medicamentos poco afectan las células no cancerígenas. Entre las desventajas tenemos que se requiere un período de tiempo largo para que estos medicamentos puedan lograr su efecto anticanceroso, también hay riesgo de efectos indeseables en células normales con alta proliferación que expresan transitoriamente telomerasa (células germinales y células somáticas progenitoras).

El fármaco inhibidor de telomerasa más conocido es el Imetelstat, el cual es un fármaco que ha demostrado ser efectivo en el tra-

tamiento de la mielofibrosis, esta última es un tipo de cáncer de la sangre (leucemia mieloide crónica), el fármaco no ha mostrado buenas respuestas terapéuticas en tumores sólidos como cáncer de mama y cáncer de pulmón.

Los científicos del CNIO han descubierto también una nueva vía alternativa a la inhibición de la actividad de la enzima telomerasa para el tratamiento del cáncer. En este centro se han desarrollado estrategias terapéuticas que actúan sobre los telómeros.

María Blasco, directora del CNIO, señala, que es posible encontrar potenciales fármacos que pueden inhibir la proteína TRF1 y lograr el efecto terapéutico anticanceroso, las estrategias terapéuticas de este centro se han basado en bloquear la TRF1.

Hacen falta tiempo y más investigaciones para establecer conclusiones en relación con la eficacia de estas nuevas terapias.

### **Rasgos del envejecimiento celular.**

En el envejecimiento hay una pérdida progresiva de la integridad fisiológica de las células y tejidos de una persona, lo cual lleva a una función deteriorada y a una mayor vulnerabilidad a la muerte.

Este deterioro es el principal factor de riesgo de las principales patologías, como las cardiovasculares, diabetes, neurodegenerativas y cáncer.

Se puede decir que el envejecimiento es la causa de muchas de las patologías del ser humano.

El envejecimiento es un proceso complejo individual asociado a 9 principales sellos o rasgos celulares y moleculares.

1. Inestabilidad genómica.
2. Acortamiento de los telómeros.
3. Alteraciones epigenéticas.
4. Desregulación del metabolismo.
5. Disfunción mitocondrial.
6. Agotamiento de las células madre.
7. Pérdida de la proteostasis.
8. Senescencia celular.
9. Alteración de la comunicación intercelular.



Un desafío importante de la ciencia es estudiar estos rasgos con la finalidad de identificar nuevas terapias farmacológicas para mejorar la salud durante el envejecimiento.

Cabe la pregunta: ¿Seguiremos tratando las consecuencias de enfermedades y no la causa de estas (envejecimiento)?

### Principales teorías que explican el proceso de envejecimiento

1. Envejecimiento Programado de las Células: Sugiere deterioro intrínseco, biológico, programado, de la capacidad estructural y funcional de las células.
2. Envejecimiento por acumulación de daños y errores en las células: Se basa en el daño acumulado en las células que conduce al deterioro de su función.

Generalmente se prefiere una combinación de estas 2 teorías.

### Metformina y cáncer de mama

La metformina es un fármaco contra la diabetes que puede eliminar las células del cáncer de mama. Estudios observacionales han evidenciado que las mujeres que toman metformina tienen menos posibilidades de adquirir cáncer de mama y, si lo desarrollan, tienen

mejor pronóstico que las que no toman metformina. Algunos estudios han señalado que la metformina elimina las células cancerosas responsables de la diseminación y recurrencia de cáncer de mama (células madre del cáncer de mama).

Las células madre del cáncer de mama (CSC) son resistentes a los tratamientos y parecen ser las responsables de las recurrencias, es decir, de regenerar el cáncer.

La metformina es un medicamento muy seguro que puede ser utilizado en la prevención y el tratamiento del cáncer de mama dados sus efectos antitumorales y su bajo costo; la metformina puede ser un gran coadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama, se puede utilizar en combinación con otras terapias sistémicas como la terapia Anti HER 2 (Trastuzumab) y las quimioterapias.

La metformina bloquea las vías de señalización celular PI3K /m-TOR, que son importantes para la proliferación y supervivencia de las células cancerosas.

### **Estudio Metten**

Es un estudio español, del Instituto Catalán de Oncología (ICO) de Girona, para pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo. Se adiciona metformina al tratamiento adyuvante con Trastuzumab.

La adición de metformina se fundamenta en sus propiedades antitumorales, sobre todo su acción sobre las células madre del cáncer de mama que son resistentes a Trastuzumab y son las responsables de las recurrencias.

Metten-01 es un ensayo fase II aleatorizado abierto, multicéntrico, de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y Trastuzumab, con adición o no de metformina, en pacientes con cáncer de mama con HER 2 positivo.

### **Metformina como fármaco antienviejecimiento**

La *American Federation for Aging Research* (AFAR) considera al envejecimiento celular como una enfermedad.

La metformina se ha usado desde hace mucho tiempo como medicamento para controlar la diabetes, la toman millones de personas en el mundo, no tiene efectos secundarios grave y es de bajo costo.

La metformina ha mostrado tener efectos beneficiosos no solo contra la diabetes, sino para la salud en general, varios estudios con muchos pacientes y durante largo tiempo, han mostrado que las pa-

cientes que toman metformina tienen menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer.

En estudios con gusanos la metformina ha mostrado aumentar la longevidad.

El ensayo TAME (*Targeting Aging with Metformin*) consiste en administrar metformina a aproximadamente 3.000 personas de 60 a 80 años de edad, que padezcan una, dos o tres de estas enfermedades (cáncer, cardiovasculares o deterioro cognitivo). Los participantes tomarán metformina durante 5 años, y se estudiará como avanzan en ellos las enfermedades en comparación con participantes que han tomado un placebo.

Los investigadores del ensayo consideran que la metformina es un prometedor tratamiento contra el envejecimiento.



## LECTURAS SUGERIDAS

### CAPÍTULO I.

Anatomía relacionada con la glándula mamaria. 2019. Disponible en:

<https://dolopedia.com/categoria/anatomia-relacionada-con-la-glandula-mamaria>

Diccionario del cáncer NCI, glándula mamaria.2019. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/glandula-mamaria>

Anatomía de la mama. 2021. Disponible en :

<https://www.cirurgiasdelamama.com/anatomia-de-la-mama>

Cirugía de la mama. 2017. Disponible en:

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.aecirujanos.es/files/documentacion/documentos/cirugia-mama.pdf&ved=2ahUKEwiIrp2msMH0AhVDRzABHRjuAYAQFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw0nqk6zeO71oH0VagDFd-aL>

Aspectos anatómicos de interés en cirugía plástica de mama. Disponible en:

<https://www.clinicplanas.com/files/0001/planas1212b127y128ytty775737219/web.system/assets/contents/articulos/articulo13/articulo13.htm>

Uso de tomosíntesis como determinación del patrón vascular en cirugía mamaria secundaria. 2017. Disponible en:

[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0376-78922017000500002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922017000500002)

Drenaje linfático en oncología mamaria. 2020. Disponible en:

<https://www.fisiocampus.com/articulos/drenaje-linfatico-en-oncologia-mamaria>

Cáncer de mama síntomas y causas. 2021. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/Cáncer-de-mama-Síntomas-y-causas-Mayo-Clinic>

Sister Study. 2018. Disponible en:

<http://www.cesmail.com/the-sister-study/>

“Two-hit” hypothesis. 2016. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/536397a>

Mutación somática. 2019. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mutacion-somatica>

Mutación de la línea germinal. 2019. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/mutacion-de-la-linea-germinal>

¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?. 2021. Disponible en:

<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?showall=1&start=0>

Cáncer: Significado, origen y características. 2019. Disponible en:

<https://gloriaalcala.com/cancer-significado-origen-y-caracteristicas/>

Tipos de Cáncer de Mama. 2017. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos>

Cáncer de la A a la Z. 2021. Disponible en:

<https://mdanderson.es/elcancer/elcancerdelaaalaz/cancer-de-mama>

## **CAPÍTULO II.**

Genética del cáncer. 2017. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>

Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. 2013. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-conociendo-comprendiendo-celula-cancerosa-fisiopatologia-S071686401370659X>

Cáncer hereditario de mama. 2008. Disponible en:

[https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082008000300006&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082008000300006&script=sci_arttext)

Genómica del cáncer: nuevas preguntas. 2013. Disponible en:

[https://www.institutoroche.es/biotecnologia/81/la\\_genomica\\_del\\_cancer\\_nuevas\\_preguntas](https://www.institutoroche.es/biotecnologia/81/la_genomica_del_cancer_nuevas_preguntas)



- BRCA1 Y BRCA2: Mutaciones y cáncer. 2021. Disponible en:  
<http://www3.uah.es/chemevol/index.php/2021/02/04/brca1-y-brca2-mutaciones-y-cancer/>
- xdocs.pl Mecanismo de acción de carcinogénesis. ¿Qué es la carcinogénesis ...
- Células madre cancerígenas: teoría del todo. 2019. Disponible en:  
<https://gloriaalcala.com/celulas-madre-cancerigenas/>
- Células madres tumorales una diana terapéutica en el cáncer de mama. 2012. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/en-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-celulas-madre-tumorales-una-diana-S021415821270024>
- Desarrollo del cáncer. Disponible en:  
<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/desarrollo-del-cancer#1>
- ¿Qué es el Cáncer de Mama.? 2018. Disponible en:  
[https://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer\\_de\\_mama/que\\_es\\_cancer\\_mama](https://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/que_es_cancer_mama)
- ¿Cómo se origina el cáncer de seno?. 2021. Disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/como-se-forma-el-cancer-de-seno.html>
- Inflamación crónica. 2015. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/inflamacion-cronica>
- Identifican un mecanismo que promueve la progresión de inflamación crónica hacia el cáncer. 2019. Disponible en:  
<https://www.clinicbarcelona.org/noticias/identifican-un-mecanismo-que-promueve-la-progresion-de-inflamacion-cronica-hacia-cancer>
- Inhibidor del cox-2. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/inhibidor-de-cox-2>
- Inflamación crónica y cáncer. 2016. Disponible en:  
<https://www.clinica-aeromedica.net/alimentacion/inflamacion-cronica-y-cancer/>
- Metástasis. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/metastasis>

- Proteómica y cáncer una nueva y poderosa revolución. 2018. Disponible en:  
<http://www.news-courier.com/proteomics/articles/proteomics-and-cancer-a-powerful-new-revolution-299469>
- La genómica en cáncer de mama: nuevas perspectivas. 2017. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/en-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-la-genomica-cancer-mama-nuevas-S0214158217301056>
- Hernández Dimas E. “Biología Molecular del Cáncer de Mama”. *Revista Venezolana de Oncología*. Vol. 28, septiembre 2016. Pp. 188-200
- Capítulo 6: Angiogénesis invasión y metastasis. Disponible en:  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2306&sectionid=180361023>
- ¿Cómo se propaga el cáncer (Metastasis)? 2021. Disponible en:  
<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/metastasis>
- Carcinogénesis. 2011. Disponible en:  
[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.scielo.org.mx/scielo.php%3Fscript%3Dsci\\_arttext%26pid%3DS0036-36342011000500008&ved=2ahUKEwjHhPamxMH0AhUkSTABHWzWAh8QFnoECAUQAQ&usq=AOvVaw2Xc3iicx4olWOWtwKBYwWs](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.scielo.org.mx/scielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0036-36342011000500008&ved=2ahUKEwjHhPamxMH0AhUkSTABHWzWAh8QFnoECAUQAQ&usq=AOvVaw2Xc3iicx4olWOWtwKBYwWs)
- Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. 2019. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2019000200011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2019000200011&script=sci_arttext)
- Inhibidores de la Angiogénesis. 2018. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-inhibidores-angiogenesis>
- ¿Cómo se produce el cáncer de mama?. 2021. Disponible en:  
<https://evacenter.com/blog/como-se-produce-cancer-de-ma>
- Genes del cáncer. 2021. Disponible en:  
<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/genes-del-cancer>
- Protooncogenes y oncogenes. 2015. Disponible en:  
[http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Proto-oncogenes\\_y\\_oncogenes](http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Proto-oncogenes_y_oncogenes)

- Genética del cáncer. Protooncogenes y genes supresores de tumores. 2014. Disponible en:  
<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://docplayer.es/amp/16258929-Introduccion-protooncogenes-oncogenes-genes-supresores-de-tumores-genes-supresores-equilibrio-2.html&ved=2ahUKEwifvq6KxsH0AhWkT TABHT9hDsAQFnoECA4QAQ&usg=AOvVaw2553UTUq2u4pFSkdP8LQHH&amp;pcf=1>
- ¿Cuáles son los protooncogenes?. 2018. Disponible en:  
[https://www.news-medical.net/amp/life-sciences/What-are-Proto-Oncogenes-\(Spanish\).aspx#aoh=16381142006974&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&amp\\_tf=De%20%251%24s](https://www.news-medical.net/amp/life-sciences/What-are-Proto-Oncogenes-(Spanish).aspx#aoh=16381142006974&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&amp_tf=De%20%251%24s)
- Alteraciones de los protooncogenes. 1989. Disponible en:  
[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/1989\\_2\\_3/11.pdf&ved=2ahUKEwi9mJ\\_OxsH0AhWJRzABHVYACNIQFnoECAcQAQ&usg=AOvVaw0aflrQ\\_E8IBAgZq1UyN\\_w3](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/1989_2_3/11.pdf&ved=2ahUKEwi9mJ_OxsH0AhWJRzABHVYACNIQFnoECAcQAQ&usg=AOvVaw0aflrQ_E8IBAgZq1UyN_w3)
- El cáncer y el ciclo celular. 2021. Disponible en:  
<https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/regulation-of-cell-cycle/a/cancer>
- Preguntas frecuentes sobre el estudio genético para cáncer hereditario. 2018. Disponible en:  
<https://www.pgmlab.com/post-590/>
- BRCA1 y BRCA2: mutaciones y cáncer. 2021. Disponible en:  
<http://www3.uah.es/chemevol/index.php/2021/02/04/brca1-y-brca2-mutaciones-y-cancer/>
- Biología celular del cáncer. Disponible en:  
<https://sites.google.com/site/biologiadelcancer/modos-accion-genes-supresores>
- Revisión y reparación del ADN. 2021. Disponible en:  
<https://es.khanacademy.org/science/biology/dna-as-the-genetic-material/dna-replication/a/dna-proofreading-and-repair>
- Daño y reparación del ADN. 2018. Disponible en:  
[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/online/DanoADN.pdf&ved=2ahUKEwi6x4Lqx8H0AhUUtTEKHZQkArgQFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw1qS9bB2rjs2cxdkP\\_1-zYD](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.amc.edu.mx/revistaciencia/online/DanoADN.pdf&ved=2ahUKEwi6x4Lqx8H0AhUUtTEKHZQkArgQFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw1qS9bB2rjs2cxdkP_1-zYD)

- Capítulo 9: Mecanismos de reparación del ADN. Disponible en:  
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1473&sectionid=102743315>
- Letalidad sintética: el “talón” de Aquiles del cáncer. 2019. Disponible en: <https://genotipia.com/letalidad-sintetica/>
- Uso de la letalidad sintética en la identificación de nuevos blancos de Cáncer - Boletín del instituto Nacional del Cáncer. 2010. Disponible en:  
<https://herenciageneticayenfermedad.blogspot.com/2010/11/uso-de-la-letalidad-sintetica-en-la.html?m=1>
- Inhibidores de la vía PI3K se acercan a la Unión. 2011. Disponible en:  
<https://www.semanticscholar.org/paper/PI3K-pathway-inhibitors-approach-junction-Holmes/ed9568796881883b9ac86efcb433088e1571c4a3/figure/0>
- The overview of PI3K, m-TOR signaling pathway. 2021. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/figure/The-overview-of-PI3K-AKT-mTOR-signaling-pathway\\_fig2\\_331208598/amp](https://www.researchgate.net/figure/The-overview-of-PI3K-AKT-mTOR-signaling-pathway_fig2_331208598/amp)
- La vía de señalización de PI3K-Akt-mTOR regula la proliferación, migración, supervivencia. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/figure/La-via-de-senalizacion-de-PI3K-Akt-mTOR-regula-la-proliferacion-migracion-supervivencia\\_fig1\\_285905014](https://www.researchgate.net/figure/La-via-de-senalizacion-de-PI3K-Akt-mTOR-regula-la-proliferacion-migracion-supervivencia_fig1_285905014)
- Ruta de señalización PI3K/AKT/mTOR. Disponible en:  
<http://www.biocancer.com/journal/1178/3-la-ruta-de-senalizacion-pi3kaktmtor>
- Rol de la vía PI3K/AKT/mTOR en la progresión del cáncer de mama. 2016. Disponible en:  
[https://repositoriosdigitales.mincyt.gob.ar/vufind/Record/BUBAFCEN\\_c756bba5f5ddeee868219ea3d642c530](https://repositoriosdigitales.mincyt.gob.ar/vufind/Record/BUBAFCEN_c756bba5f5ddeee868219ea3d642c530)
- Vía PI3K /AKT /mTOR. Disponible en:  
[https://hmong.es/wiki/PI3K/AKT/mTOR\\_pathway](https://hmong.es/wiki/PI3K/AKT/mTOR_pathway)
- The-PI3K-PTEN-Akt-pathway. Disponible en:  
[https://www.researchgate.net/figure/The-PI3K-PTEN-Akt-pathway-The-main-function-of-PTEN-consists-in-the-regulation-of-the\\_fig2\\_259961467/amp](https://www.researchgate.net/figure/The-PI3K-PTEN-Akt-pathway-The-main-function-of-PTEN-consists-in-the-regulation-of-the_fig2_259961467/amp)
- Ciclo celular. Disponible en:  
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Ciclo-celular>

- Ciclo celular. 2021. Disponible en:  
<https://genotipia.com/el-ciclo-celular/>
- Ciclo celular. Disponible en:  
<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/el-ciclo-de-la-celula>
- Apoptosis. Disponible en:  
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Apoptosis>
- Apoptosis o muerte celular programada. 2017. Disponible en:  
<https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componente/s/apoptosis-o-muerte-celular-programada>
- Apoptosis. 2021. Disponible en:  
<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/apoptosis>
- ¿Cuál es el microambiente del tumor? Disponible en:  
[https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-the-Tumor-Microenvironment-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-the-Tumor-Microenvironment-(Spanish).aspx)
- Interacciones tumor huésped. 2021. Disponible en:  
<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/interacciones-de-tumor-huesped>
- ¿Cómo se propaga el cáncer (metastasis)? 2021. Disponible en:  
<https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/metastasis>
- El sistema inmune microambiente tumoral componentes y función. 2021. Disponible en:  
<https://www.medicineonline.es/es-el-sistema-inmune-el-microambiente-articulo-S0304541221001311>
- Microambiente tumoral. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/microambiente-tumoral>
- Las células del cáncer de mama crean escudos de colágeno para protegerse del sistema inmunitario. 2021. Disponible en:  
<https://idibell.cat/es/2021/11/las-celulas-del-cancer-de-mama-crean-escudos-de-colageno-para-protegerse-del-sistema-inmunitario/>
- Importante papel del colágeno en la evolución de los tumores. 2017. Disponible en:  
<https://www.colvitae.net/blog/colageno-y-cancer-2/>
- Firmas de colágeno asociadas a tumores: empujando los límites de los tumores. 2020. Disponible en:  
<https://cancerandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40170-020-00221-w>

- Los macrófagos: ángeles o demonios. 2013. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-los-macrofagos-angeles-o-demonios-X1665920113933087>
- Macrófagos: ¿aliados o enemigos del cáncer? 2017. Disponible en:  
<https://www.misistemainmune.es/enfermedades-sistema-inmunitario/cancer/macrofagos-aliados-o-enemigos-del-cancer>
- Importancia de la investigación sobre el estroma tumoral en el cáncer de mama. 2019. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria—131-articulo-importancia-investigacion-sobre-el-estroma-S0214158219300015>
- Adipocitos podrían jugar un papel clave en combatir el cáncer de mama. 2016. Disponible en:  
<https://salud.carlosslim.org/adipocitos-podrian-jugar-papel-clave-en-combatir-el-cancer-de-mama/#:~:text=Investigadores%20de%20la%20Universidad%20de,ejercicio%20para%20combatir%20la%20enfermedad>
- Biología molecular del cáncer y las nuevas herramientas en oncología. 2017. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79146>
- Biología Molecular, clave para tratamientos específicos en cáncer de mama. 2017. Disponible en:  
<https://revistalvr.es/biologia-molecular-cancer-mama/>
- Células madre tumorales: una diana terapéutica en el cáncer de mama. 2012. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria—131-articulo-celulas-madre-tumorales-una-diana-S0214158212700245>
- Cáncer: ¿una enfermedad de células madre?. 2020. Disponible en:  
<https://www.eurostemcell.org/es/cancer-una-enfermedad-de-celulas-madre>
- Proyecto BRECASTEM. 2021. disponible en :  
<https://www.sespm.es/por-que-las-celulas-madre-podrian-ser-decisivas-para-combatir-el-cancer-de-mama/>
- ¿Qué es Oncodeep? 2020. Disponible en:  
<https://www.oncodna.com/en/healthcare-providers/our-diagnostic-solutions/oncodeep/>

OncoDeep. 2020. Disponible en:

<https://www.oncogenomics.es/productos/oncodna/oncodeep/>

Breast cancer genomic testing. 2021. Disponible en:

<https://www.breastcancercourse.org/genomic-testing-2-2/>

## CAPÍTULO III.

Cáncer de mama. 2020. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/%C3%BAltimas-investigaciones>

Consejo genético SEOM. 2021. Disponible en:

<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>

Documento de consenso sobre cáncer de mama hereditario. Disponible en :

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosypr ofs/documentacion/manuales/canHer/mama.pdf&ved=2ahUKEwjghYD1s8H0AhViRzABHXaIDxoQFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw2F-Osp956ggdxdlSaR9ndG>

Cáncer familiar y hereditario. Disponible en:

<https://www.cnio.es/investigacion-e-innovacion/servicios/cancer-familiar/el-cancer-familiar-y-hereditario/>

Riesgo aumentado de cáncer de mama, ovárico y contralateral para portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2. 2019. Disponible en:

<http://evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/4246>

Cáncer de Seno. 2016. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno.Html>

La genética del cáncer. 2018. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atencion-del-cancer/conceptos-basicos-sobre-el-cancer/la-genetica/la-genetica-del-cancer>

Genética del cáncer. 2018. Disponible en:

<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer/genetica-del-cancer>

Asesoramiento y pruebas genéticas para el cáncer de seno. 2016. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/riesgos-y-prevencion/pruebas-geneticas.html>

Características del cáncer y pruebas genéticas. 2019. Disponible en:

<https://www.veritasint.com/blog/es/caracteristicas-del-cancer/>

Las pruebas genéticas y su riesgo de cáncer. 2020. Disponible en:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000842.htm>

Consumo de Alcohol. 2018. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/riesgo/factores/alcohol>

Factores de riesgo del cáncer de mama. 2017. Disponible en:

[https://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer\\_de\\_mama/riesgo/factores](https://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/riesgo/factores)

Riesgo de desarrollar cáncer de mama. 2017. Disponible en:

[https://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer\\_de\\_mama/riesgo/developar](https://www.breastcancer.org/es/sintomas/cancer_de_mama/riesgo/developar)

El cáncer de mama se puede prevenir. Disponible en:

<https://www.geicam.org/cancer-de-mama/el-cancer-de-mama-se-puede-prevenir/incidencia-del-cancer-de-mama>

BrecaRisk, el procedimiento que podría revolucionar la forma de detectar el cáncer de mama. 2020. Disponible en:

<https://www.sespm.es/brecaRisk-el-procedimiento-que-podria-revolucionar-la-forma-de-detectar-el-cancer-de-mama/>

BrecaRisk ayuda a detectar el riesgo de padecer cáncer de mama. 2018. Disponible en:

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/tecnologia/-brecaRisk-ayuda-a-detectar-el-riesgo-de-padecer-cancer-de-mama-2684>

Mastectomía preventiva (profiláctica). Cirugía para prevenir el riesgo de desarrollar cáncer de mama. 2021. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/mastectomy/in-depth/prophylactic-mastectomy/art-20047221#:~:text=La%20mastectom%C3%ADa%20preventiva%20puede%20reducir,90%20a%2095%20por%20ciento.>

Mastectomía preventiva (profiláctica). Cirugía para prevenir el riesgo de desarrollar cáncer de mama. 2021. Disponible en:

<https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/articulos/>



[mastectom-a-preventiva-profil-ctica-cirug-a-para-reducir-el-ri  
esgo-de-c-ncer-de-mama](#)

Consenso nacional intersociedades sobre alto riesgo para cáncer de mama. 2014. Disponible en:

<https://www.redalyc.org/journal/3825/382550882012/html/>

Prevención del cáncer de mama: como prevenir el riesgo. 2021.

Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/womens-health/in-depth/breast-cancer-prevention/art-20044676>

Cáncer de mama y factores ambientales. ¿Qué dice la Ciencia?

2018. Disponible en:

[https://www.isglobal.org > cancer-de...](https://www.isglobal.org/cancer-de...) [Cáncer de mama y factores ambientales. ¿Qué dice la ciencia?](#)

Dussailant C, Echeverría G, Urquiaga I, Velasco N, Rigutti A.

“Evidencia Actual de la Dieta Mediterránea en Salud”. *Revista Médica Chile* 2016; 144: 1044-1052

Índice inflamatorio dietético, capacidad antioxidante no enzimática dietética y riesgo de cáncer colo rectal y de mama

(MCC-España). 2019. Disponible en:

[https://www.finut.org > noticias Índice inflamatorio dietético, capacidad antioxidante no ... - Finut](https://www.finut.org/noticias)

Evidencia actual sobre los beneficios de la dieta mediterránea en salud. 2016. Disponible en:

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v144n8/art12.pdf&ved=2ahUKEwib6b-kyrv0AhXqSzABHUEYCEgQFnoECAQQBg&usg=AOvVaw3zGaU7lHgc1AskzuSk3QRl>

La dieta mediterránea como aliada contra el cáncer de mama.

2018. Disponible en:

[https://www.abc.es > sociedad > abci...La dieta mediterránea como aliada contra el cáncer de mama - ABC](https://www.abc.es/sociedad/abci...)

La dieta mediterránea podría reducir hasta un 30% el riesgo de desarrollar cáncer de mama. 2018. Disponible en:

<https://www.aecc.es/es/actualidad/noticias/dieta-mediterranea-podria-reducir-hasta-30-riesgo-desarrollar-cancer-mama#:~:text=La%20dieta%20mediterr%C3%A1nea%20podr%C3%ADa%20reducir,Asociaci%C3%B3n%20Espa%C3%B1ola%20Contra%20el%20C%C3%A1ncer>

Dieta mediterránea y cáncer. 2021. Disponible en:

[https://scielo.isciii.es > scielo Dieta mediterránea y cáncer](https://scielo.isciii.es/scielo)

- Evaluación de los modelos individualizados de predicción de riesgo de cáncer de mama. 2019. Disponible en: <https://www.imim.es> > noticias > eva... Evaluación de los modelos individualizados de predicción de..
- Antioxidantes y prevención del cáncer. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/dieta/hoja-informativa-antioxidantes>
- Antioxidantes aceleran el crecimiento y propiedades invasivas de tumores en ratones. 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov> > noticias Antioxidantes aceleran el crecimiento y propiedades ...
- Los antioxidantes, más bien, podrían empeorar el cáncer. 2015. Disponible en: <https://www.scientificamerican.com> > ...Los antioxidantes, más bien, podrían empeorar el cáncer
- Ooforectomía profiláctica: Prevención del cáncer por medio de la extirpación quirúrgica de tus ovarios. 2020. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org> > in-depth
- Síndromes hereditarios en oncología. 2019. Disponible en: <https://www.seom.org> > storiesPDF. Síndromes hereditarios en oncología - SEOM
- Peso corporal y el riesgo de cáncer. 2021. Disponible en: <https://www.cancer.net> > peso-corpo... Peso corporal y el riesgo de cáncer
- Riesgo y prevención del cáncer de seno. 2016. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/riesgos-y-prevencion.html>
- Cáncer de mama factores de riesgo y prevención. 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351094/>
- Breast cáncer: risk factors and prevention. 2020. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/risk-factors-and-prevention>.

## CAPÍTULO IV.

- Cáncer de mama HER2+: ¿Qué es? 2021. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/breast-cancer/expert-answers/faq-20058066>

HER2/Neu. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/her2-neu>

El oncogen HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama. 2001. Disponible en:

[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/2001\\_14/1/4.pdf&ved=2ahUKEwjFsvyFx8H0AhVFQzABHceiCz4QFnoECD0QAQ&usq=AOvVaw24vXfAOVLMf9h4OvQJJc3Q](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/2001_14/1/4.pdf&ved=2ahUKEwjFsvyFx8H0AhVFQzABHceiCz4QFnoECD0QAQ&usq=AOvVaw24vXfAOVLMf9h4OvQJJc3Q)

Estado del HER2. 2021. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/sintomas/ diagnostico/>

Guía Venezolana para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama. Disponible en:

<https://svmastologia.org/guia-venezolana-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-cancer-de-mama/>

“Pronósticos de la Mortalidad e Incidencia de Cáncer en Venezuela” Disponible en:

<https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2017/>

El tejido mamario denso puede aumentar el riesgo de tener cáncer de mama. 2020. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/mammogram/in-depth/dense-breast-tissue/art-20123968>

Detección temprana y Diagnóstico del Cáncer de Seno. 2016. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno.html>

Análisis para Detectar Cáncer de Mama. Detección, Diagnóstico y Control. 2020. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/sintomas/ analisis/ tipos>

Consenso de detección temprana de cáncer de mama. Pesquisa oportunista, pesquisa en cáncer de mama. 2017. Disponible en:

<https://www.redalyc.org/journal/3756/375650363011/html/>

Características del cáncer de mama. Disponible en:

<a-patologia-mamaria—131-avance-resumen-caracteristicas-del-cancer-mama-mujer-S021415822030102X%23:~:text=3DSeg%25C%25BAn%2520la%2520literatura%252>

- Cáncer de mama. 2020. Disponible en:  
<https://seom.org/cancer-de-mama> Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- Cáncer de mama. 2021. Disponible en:  
<https://medlineplus.gov/genetics/condition/breast-cancer/#causes>
- José Russo, Irma H. Russo. “Los Estrógenos y el Cáncer de Mama.” En: Gerardo A. Hernández Muñoz, Edgardo T.L. Bernardillo, José Aristodermo Pinoti, Alfredo Carlos S.D Barros. **Hormonas y la Glándula Mamaria**. McGraw-Hill Interamericana 2006. Pág. 36-46
- GEICAM-Investigación de cáncer de mama. Otros tratamientos. Disponible en:  
<https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/tratamiento/otros-tratamientos>
- Receptor de estrógenos: bases moleculares aplicadas a medicina. 2021. Disponible en:  
[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE\\_3012.pdf&ved=2ahUKEwi a97LF2MP0AhUrRTABHWQtDu0QFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw02kvZ7zsigkuKkPPO0dARm](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_3012.pdf&ved=2ahUKEwi a97LF2MP0AhUrRTABHWQtDu0QFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw02kvZ7zsigkuKkPPO0dARm)
- Dependencia hormonal en cáncer de mama: bases celulares y moleculares. 2007. Disponible en:  
[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/2007\\_20\\_3/7.pdf&ved=2ahUKEwiWnpW32cP0AhVzSzABHQ0ZBcUQFnoECAMQAQ&usg=AOvVaw060NzD0QSKfjF83LIGNtbx](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.sespm.es/wp-content/uploads/revista/2007_20_3/7.pdf&ved=2ahUKEwiWnpW32cP0AhVzSzABHQ0ZBcUQFnoECAMQAQ&usg=AOvVaw060NzD0QSKfjF83LIGNtbx)
- Ecografía automática de mama para la detección de lesiones mamarías: comparación con la ecografía convencional. 2018. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-ecografia-automatica-mama-deteccion-lesiones-S0214158218300458>
- Ecografía del seno. 2019 disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/ecografia-del-seno.html>
- Beneficios de la ecografía automatizada 3D para el diagnóstico del cáncer de mama. 2021. Disponible en:  
<https://www.infosalus.com/asistencia/noticia-beneficios-ecogra>

[fia-automatizada-3d-diagnostico-cancer-mama-20211020183128.html](https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/diagnostico/pruebas-de-imagen/mamografia)

Mamografía – Investigación en cáncer de mama. Disponible en:

<https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/diagnostico/pruebas-de-imagen/mamografia>

Ecografía mamaria. Disponible en:

<https://www.dexeus.com/informacion-de-salud/enciclopedia-ginecologica/ginecologia/ecografia-mamaria>

Mamografía. 2017. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/diagn%C3%B3stico-de-c%C3%A1ncer/pruebas-y-procedimientos/mamograf%C3%ADa>

Mamografía. 2021. Disponible en :

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/hoja-informativa-mamografias>

Como las mamografías 3D ayudan a detectar el cáncer de seno.

2018. Disponible en:

<https://baptisthealth.net/baptist-health-news/es/como-las-mamografias-3d-ayudan-a-detectar-el-cancer-de-seno/>

Las innovadoras imágenes digitales ayudan a mejorar los diag-

nósticos de cáncer. Disponible en:

<https://www.carestream.com/blog/2019/10/18/las-innovadoras-imagenes-digitales-de-mama-ayudan-a-mejorar-los-diagnosticos-de-cancer/>

Tomosíntesis digital. 2012. disponible en:

[https://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/tomosintesis\\_digital](https://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/tomosintesis_digital)

Tomosíntesis mamaria: bases físicas, indicaciones y resultados.

2015. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-tomosintesis-mamaria-bases-fisicas-indicaciones-S021415821400067X>

Mamografía con realce de contraste mediante técnica de energía

dual. 2014. Disponible en:

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-mamografia-con-realce-contraste-mediante-S003383381400952%23~:text%3DLa%2520mamograf%25C3%25ADa%2520con%2520medio%2520de.con%2520la%2520informaci%25C3%25B3n%2520morfol%25C3%25B3gica%2520habitual.>

[https://www.google.com/search?q=&ved=2ahUKEwjqvL\\_P5MP0AhVQQzABHUKRCQ0QFnOECAQQBQ&usg=AOvVaw1lDlBZ4KHXnRxwntYSnZE1](https://www.google.com/search?q=&ved=2ahUKEwjqvL_P5MP0AhVQQzABHUKRCQ0QFnOECAQQBQ&usg=AOvVaw1lDlBZ4KHXnRxwntYSnZE1)

La mamografía con contraste ahorra costes y tiempo. 2018. Disponible en:

<http://sanidadprivada.publicacionmedica.com/noticia/la-mamografa-con-contraste-ahorra-costes-y-tiempo>

Resonancia magnética (RM) de mama. 2020. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/diagn%C3%B3stico-de-c%C3%A1ncer/pruebas-y-procedimientos/resonancia-magn%C3%A9tica-rm-de-mamas>

Resonancia magnética de las mamas. 2021. Disponible en:

<https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/pruebas-y-procedimientos/resonancia-magn-tica-de-las-mamas>

Resonancia magnética nuclear de mama. Disponible en:

<https://diagporimagenes.com/resonancia-magnetica-nuclear-de-mama-en-que-consiste/>

Cómo entender su informe de mamograma. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/mamogramas/como-entender-su-informe-de-mamograma.html>

Actualización de la nomenclatura BI-RADS por mastografía y ultrasonido. 2018. Disponible en:

<https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2018/arm182d.pdf&ved=2ahUKEwje4K705sP0AhVjRzABHUC-BLwQFnOECAQQAQ&usg=AOvVaw2z6p9McvqIDginX1zMnrIo>

¿Qué es BI-RADS en una mamografía? 2019. Disponible en:

<https://www.diagnosticorojas.com.ar/blog/mamografia/que-es-bi-rads/>

¿Qué significa tener mamas (Senos) densos? 2021. Disponible en:

[https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic\\_info/dense-breasts.htm](https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/dense-breasts.htm)

Senos densos: respuesta a las preguntas más frecuentes. 2018.

Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/significado-cambios-en-los-senos/senos-densos>

Biopsia mamaria. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/breast-biopsy/about/pac-20384812>

Biopsia por punción con aguja gruesa. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/biopsia-del-seno/biopsia-del-seno-por-puncion-con-aguja-gruesa.html>

Inmunohistoquímica (IHC). disponible en:

<https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnosis/inmunohistoquimica>

Análisis de inmunohistoquímica (IHC). 2014. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/ihq#:~:text=La%20inmunohistoqu%C3%ADmica%2C%20o%20IHC%2C%20es,de%20hormonas%20en%20su%20superficie>

Cáncer de mama. Nueva clasificación molecular. 2021. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-cancer-mama-nueva-clasificacion-molecular-S0214158221000542>

## CAPÍTULO V.

Análisis de Inmunohistoquímica. 2017. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/ihq>

Inmunohistoquímica (IHC). Disponible en:

<https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/deteccion-y-diagnosis/inmunohistoquimica>

Vista de cáncer de mama en mujeres pre y perimenopáusicas. 2019. Disponible en:

<https://revistamedicasinergia.com > ... Vista de Cáncer de mama en mujeres pre y perimenopáusicas>

Cáncer de mama en mujeres jóvenes: ¿por qué se cree que están aumentando los casos en menores de 45 años? 2020. Disponible en:

<https://www.infobae.com/salud/2020/02/04/cancer-de-mama-en-mujeres-jovenes-por-que-se-cree-que-estan-aumentando-los-casos-en-las-menores-de-45-anos/>

GEICAM. Investigación en cáncer de mama. Estadio del cáncer de mama. Disponible en:

<https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de->

[mama/conoce-mejor-tu-enfermedad/estadios-del-cancer-de-mama](https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/conoce-mejor-tu-enfermedad/estadios-del-cancer-de-mama)

Estadios del cáncer de mama. 2018. Disponible en:

<https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/conoce-mejor-tu-enfermedad/estadios-del-cancer-de-mama>

Estadificación del cáncer de mama. 2020. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/breast-cancer/in-depth/breast-cancer-staging/art-20045087>

Cáncer de mama:estadios. 2020. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/estadios>

TNM Classification for Breast Cancer. 2019. Disponible en:

<https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview>

Carcinoma ductal in situ. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno/carcinoma-ductal-in-situ.html>

CDIs: Carcinoma ductal in situ. 2017. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdis>

Carcinoma ductal in situ (CDIS). 2020. disponible en:

<https://es.oncolink.org/tipos-de-cancer/cancer-del-seno/carcinoma-ductal-in-situ-cdis>

Vigilancia activa en el carcinoma ductal in situ. 2018. Disponible en:

<https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/enero-2018/vigilancia-activa-en-el-carcinoma-ductal-in-situ.html>

Comparación de una operación con un ensayo de momitorización, con o sin terapia endocrina (COMET) para CDIs de bajo riesgo.

Disponible en:

<https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/enero-2018/vigilancia-activa-en-el-carcinoma-ductal-in-situ.html>

Carcinoma lobulillar in situ. 2020. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/lobular-carcinoma-in-situ/diagnosis-treatment/drc-20374535>

Cancer de seno invasivo (IDC/ILC). Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca/tipos-de-cancer-de-seno/cancer-invasivo-del-seno.html>

CDI: Carcinoma ductal invasivo. 2014. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos/cdi>



- Cáncer de mama metastásico síntomas y signos. 2020. Disponible en:  
<https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama-metast%C3%A1sico/s%C3%ADntomas-y-signos>
- Cáncer de mama metastásico. Disponible en:  
<https://www.samas.org.ar/index.php/blog-infosam/212-cancer-de-mama-metastasio>
- Cáncer de mama en ancianas. Factores pronósticos y tratamientos. 2019. Disponible en:  
<https://www.redalyc.org/journal/3756/375658206004/html/>
- La cirugía es la mejor opción en ancianas con cáncer de mama. 2015. Disponible en :  
[https://gacetamedica.com/hemeroteca/la-cirugia-es-la-mejor-opcion-en-ancianas-con-cancer-de-mama-grlg\\_907256/](https://gacetamedica.com/hemeroteca/la-cirugia-es-la-mejor-opcion-en-ancianas-con-cancer-de-mama-grlg_907256/)
- Características del cáncer de mama en la mujer joven. 2020 disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria—131-avance-resumen-caracteristicas-del-cancer-mama-mujer-S021415822030102X>
- Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama temprana. Consenso nacional intersociedades. 2016. Disponible en:  
[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.oncologia.org.ve/site/upload/revista/pdf/03.\\_rodriguez\\_\(175-186\).pdf&ved=2ahUKEwiYpLX8\\_cP0AhXmSzABHZuAB7cQFnoECAUQBg&usg=AOvVaw2-MV8nkR4K4TMZM\\_MI8cfl](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=http://www.oncologia.org.ve/site/upload/revista/pdf/03._rodriguez_(175-186).pdf&ved=2ahUKEwiYpLX8_cP0AhXmSzABHZuAB7cQFnoECAUQBg&usg=AOvVaw2-MV8nkR4K4TMZM_MI8cfl)
- Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. 2021. disponible en:  
[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2021/Cir\\_Andal\\_vol32\\_n2\\_09.pdf&ved=2ahUKEwiJ7Z6T\\_8P0AhWlQTABHbcYBakQFnoECACQAQ&usg=AOvVaw0Z2SGnjVg0lFL0Nb—KKv7](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2021/Cir_Andal_vol32_n2_09.pdf&ved=2ahUKEwiJ7Z6T_8P0AhWlQTABHbcYBakQFnoECACQAQ&usg=AOvVaw0Z2SGnjVg0lFL0Nb—KKv7)
- Estadística del cáncer de mama: tasas de supervivencia por etapa, edad y raza. 2020. Disponible en:  
<https://www.healthline.com/health/es/supervivencia-del-cancer-de-mama#por-tiempo>
- Tasa de supervivencia del cáncer de seno. 2021. Disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/comprension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tasas-de-supervivencia-del-cancer-de-seno.html>

Linfoma anaplásico de células grandes e implantes mamarios: revisión sistemática de las casuísticas publicadas. 2020. Disponible en:

[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0376-78922020000100005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0376-78922020000100005)

Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. 2018. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226489/>

Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Propuesta de manejo. 2021. Disponible en:

<https://www.redalyc.org/journal/3756/375667619004/html/>

Cáncer de mama asociado al embarazo. 2020. Disponible en:

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2565-005X202000200063&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2565-005X202000200063&script=sci_arttext)

Cirugía en estadio IV cáncer de mama. 2020. Disponible en:

<https://www.redalyc.org/journal/3756/375659062013/html/>

Tratamiento para el cáncer de mama sin cirugía. 2018. Disponible en:

<https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/mayo-junio-2018/tratamiento-para-el-cancer-de-mama-sin-cirugia.html>

## CAPÍTULO VI.

Tratamiento del cáncer de seno (mama) en adultas – (PDQ®) Versión para profesionales de la salud. 2020. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>

Terapias dirigidas contra el cáncer. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>

Tratamientos sistémicos. Disponible en:

<https://www.ivo.es/tratamientos/tratamientos-sistemicos/>

Principales mecanismos inmunoreguladores que favorecen el desarrollo de cáncer de mama. 2017. Disponible en:

[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM\\_153\\_2017\\_2\\_229-237.pdf&ved=2ahUKEwiJ9\\_ly8H0AhVDtTEKHa31CCwQFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw2tyCDaDaVAxR4WTK1dnY5](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_229-237.pdf&ved=2ahUKEwiJ9_ly8H0AhVDtTEKHa31CCwQFnoECAQQAQ&usg=AOvVaw2tyCDaDaVAxR4WTK1dnY5)

- Encuesta: Linfocitos Infiltrantes de Tumor (TIL) en cáncer de mama. 2021. Disponible en:  
<https://www.geicam.org/actualidad/encuesta-linfocitos-infiltrantes-de-tumor-til-en-cancer-de-ma>
- Linfocitos T cito tóxicos CD8+ infiltrantes del tumor como factor pronóstico en cáncer de mama. 2019. Disponible en:  
<https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/6065>
- Células T con CAR: manipulación de células inmunitarias para tratar sus cánceres. 2017. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/investigacion/celulas-t-y-car>
- CAR T más inmunoterapia, potencial nueva vía para tratar el cáncer de mama. 2021. Disponible en:  
<https://www.redaccionmedica.com/secciones/oncologia-medica/cancer-mama-cart-inmunoterapia-potencial-tratamiento-7682>
- TILS Posibles biomarcadores de respuesta a la inmunoterapia en cáncer de mama. 2019. Disponible en:  
<https://www.geicam.org/actualidad/tils->
- Tratamiento del cáncer de seno según su etapa. 2016. Disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-del-seno-segun-su-etapa.html>
- Terapia hormonal para el cáncer de mama. 2020. Disponible en:  
<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/hormone-therapy-for-breast-cancer/about/pac-20384943>
- La FDA extiende aprobación para fulvestran para cáncer avanzado de seno. 2017. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2017/fda-fulvestrant-cancer-de-seno>
- Inhibir los estrógenos puede evitar la quimio en algunos cánceres de mama. 2021. Disponible en:  
<https://www.lavanguardia.com/vida/20210630/7564920/cancer-mama-inhibir-estrogenos-evitar-quimio.html>
- Hormonoterapia o terapia hormonal. 2020. Disponible en:  
<https://seom.org/163-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/hormonoterapia>
- Tratamiento del cáncer de seno (mamas) en adultas (PDQ®)- versión para profesionales de la salud. 2021. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno/pro/tratamiento-seno-pdq>

Tipos de tratamiento. 2020. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/tipos-de-tratamiento>

Medicina de precisión para el cáncer de mama. 2021. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/precision-medicine-breast-cancer/care-at-mayo-clinic/pcc-20385242>

Nuevos enfoques sobre el cáncer de mama: cirugía menos agresiva y tratamientos personalizados. Disponible en:

<https://www.samas.org.ar/index.php/blog-infosam/450-nuevos-enfoques-sobre-el-cancer-de-mama-cirugias-menos-agresivas-y-tratamientos-personalizados>

Terapia sistémica contra el cáncer de mama. Disponible en:

<https://www.mskcc.org/es/cancer-care/types/breast/treatment/systemic-therapy>

Tratamientos del cáncer de mama. 2020. Disponibles en

<https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/tratamiento>

Tratamiento del cáncer de mama. Disponible en:

<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer-de-mama/tratamiento>

Tratamiento y efectos secundarios. 2020. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/tratamiento>

Cáncer de mama. Tipos de tratamiento. 2018. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/tipos-de-tratamiento>

Quimioterapia para el cáncer de mama. 2021. Disponible en:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/chemotherapy-for-breast-cancer/about/pac-20384931>

Efectos secundarios de la quimioterapia. 2019. Disponible en:

<https://seom.org/115-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia>

GEICAM: “La Quimioterapia tendrá su lugar como una alternativa más junto con los nuevos tratamientos”. 2012. Disponible en:

<https://gacetamedica.com/investigacion/geicam-la-quimio>

[rapia-tendra-su-lugar-como-una-alternativa-mas-junto-con-los-nuevos-tratamientos-que-van-llegando/](#)

Hormonoterapia SEOM. 2019. Disponible en:

<https://seom.org/163-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/hormonoterapia>

Tipos de hormonoterapia. Tratamiento hormonal en el cáncer de mama. Disponible en:

<https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos/hormonoterapia/tipos-hormonoterapia>

Investigación señala que mujeres se benefician de los bifosfonatos tras una enfermedad en estadio temprano. 2014. Disponible en:

<https://www.breastcancer.org/es/noticias-investigacion/20140128>

Tratamiento con bifosfonatos en cáncer de mama. 2019. Disponible en:

[https://www.infocancer.org.mx/?t=tratamiento-bifosfonatos-mama#:~:text=Bifosfonatos%20para%20el%20c%C3%A1ncer%20de,%C3%A1cido%20zoledr%C3%B3nico%20\(Zometa%C2%AE\)](https://www.infocancer.org.mx/?t=tratamiento-bifosfonatos-mama#:~:text=Bifosfonatos%20para%20el%20c%C3%A1ncer%20de,%C3%A1cido%20zoledr%C3%B3nico%20(Zometa%C2%AE))

Terapia anti HER2 contra el cáncer de mama. 2018. Disponible en:

<https://www.abynetek.com/terapias-anti-her2-cancer-de-mama/>

Terapia dirigida para el cáncer de seno. 2021. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/terapia-dirigida-para-el-cancer-de-seno.html>

Inhibidores de la angiogénesis. 2018. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-inhibidores-angiogenesis>

Inhibidores de ciclinas, nueva estrategia contra el cáncer de mama. 2017. Disponible en:

<https://www.efesalud.com/inhibidores-ciclinas-cancer-mama/>

¿De qué manera la inmunoterapia en cáncer de mama está cambiando el pronóstico de los pacientes?. Disponible en:

<https://www.cancerresearch.org/es/immunotherapy/cancer-types/breast-cancer>

Inmunoterapia para el cáncer. 2019. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>

Inmunoterapia para el cáncer de seno. 2021. Disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/inmunoterapia.html>

Terapia de células CAR-T y sus efectos secundarios. 2021. Disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/terapia-de-celulas-t.html>

Terapia con linfocitos infiltrantes tumorales. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-con-linfocitos-infiltrantes-tumorales>

## CAPÍTULO VII.

Correcciones menores después de la reconstrucción. 2021. Disponible en:  
<https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/cirugia/reconstruccion/tipos/correcciones>

Lipofilling para reconstrucción mamaria tras cáncer de mama. 2021. Disponible en:  
<https://www.aecima.com/6205/lipofilling-para-la-reconstruccion-mamaria/>

Autoinjertos de grasa. 2021. Disponible en:  
<https://www.breastcancer.org/es/tratamiento/cirugia/reconstruccion/tipos/autogena/autoinjertos-grasa>

Benigno Acea Nebril. **Técnicas Oncoplásticas en el Tratamiento Quirúrgico del Cáncer de Mama**. 2da Edición. España. Elsevier. 2009

Radiación para cáncer de seno. 2019. Disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/radioterapia-para-el-cancer-de-seno.html>

Hernández M, G, Paredes H, R, Andrade, A y Hernández, R, González C. 2009. "Tratamiento Conservador de la Glándula Mamaria". *Revista Venezolana de Oncología*; 22 (1): 3-15.

Cirugía oncoplástica de la mama. 2018. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1634214318899058#:~:text=La%20cirug%C3%ADa%20oncopl%C3%A1stica%20de%20la,momento%20de%20la%20resecci%C3%B3n%20tumoral>

Cirugía oncoplástica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. 2005. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-cirugia-oncoplastica-conservadora-el-cancer-13076513>

Gerardo Hernández Muñoz, Alfredo Carlos S.D Barros, Rene del Castillo. **Ganglio Centinela en Mastología**. Primera Edición. Panamericana 2006.

Linfedema, secuela del cáncer de mama. Disponible en:

<https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/secuelas-cancer-mama>

Cirugía oncoplástica de la mama y ganglio centinela. 2017. Disponible en:

<https://cirugiaweb.com/cirugia-oncoplastica-la-mama-ganglio-centinela/>

Cirugía oncoplástica. Disponible en:

<https://breast360.org/topic/2017/01/01/oncoplastic-surgery/?lang=es>

Cirugía de ganglios linfáticos para el cáncer de seno. 2019. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/cirugia-del-cancer-de-seno/cirugia-de-ganglios-linfaticos-para-el-cancer-de-seno.html>

Investigación en cáncer de mama, Radioterapia. 2020. Disponible en:

<https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/tratamiento/radioterapia>

Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. 2017. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898379/>

Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locorregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. 2015. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patolog>

[ia-mamaria-131-articulo-repercusion-los-criterios-acosog-z0011-S021415821500047X](https://doi.org/10.1016/S021415821500047X)

Radioterapia intraoperatoria para el tratamiento del cáncer de mama en la etapa inicial. Disponible en:  
<https://mevaterapia.com.ar/novedades/radioterapia-intraoperatoria-para-el-tratamiento-del-cancer-de-mama-en-la-etapa-inicial/>

Radioterapia intraoperatoria de la mama con Intrabeam®: experiencia inicial en nuestro centro. 2016. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-radioterapia-intraoperatoria-mama-con-intrabeam-S0214158216300305>

¿Qué es la Radioterapia intraoperatoria? 2019. Disponible en:  
<https://quenet-torrent.com/que-es-la-radioterapia-intraoperatoria/>

Curación del cáncer de mama: Aplicación de la técnica de alta precisión One Step. 2018. Disponible en:  
<https://www.informacion.es/vida-y-estilo/salud/2018/10/19/curacion-cancer-mama-aplicacion-tecnica-5687062.html>

La radioterapia intraoperatoria suprime las sesiones de irradiación en el tratamiento del cáncer de mama. 2019. Disponible en:  
<https://www.informacion.es/vida-y-estilo/salud/2019/10/19/radioterapia-intraoperatoria-suprime-sesiones-irradiacion-5143702.html>

## **CAPITULO VIII.**

Marcadores tumorales. 2019. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>

Análisis oncotipe dx. 2016. Disponible en:  
[https://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/oncotipe\\_dx](https://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/oncotipe_dx)

Comprender el riesgo de la recurrencia tardía del cáncer de mama. Disponible en:  
<https://www.cancer.net/es/blog/2020-06/comprender-el-riesgo-de-la-recurrencia-tard%C3%ADa-del-c%C3%A1ncer-de-mama>



- La puntuación de recurrencia Oncotype Dx breast recurrence score. 2021. Disponible en:  
<https://es.oncolink.org/tipos-de-cancer/cancer-del-seno/investigacion-y-diagnosic/la-puntuacion-de-recurrencia-oncotyp-e-r-dx-breast-recurrence-score>
- Pruebas para la expresión genética del cáncer de seno. 2021. Disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/comprension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/pruebas-para-la-expresion-genetica-del-cancer-de-seno.html>
- El estudio TAILORx encuentra que la mayoría de las mujeres con cáncer inicial de seno no se benefician de la quimioterapia. 2018. Disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/comunicados-de-prensa/2018/tailorx-cancer-seno-quimioterapia>
- La genómica del cáncer de mama: nuevas perspectivas. 2017. Disponible en:  
<https://www.elsevier.es/en-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-la-genomica-cancer-mama-nuevas-S0214158217301056>
- Cáncer de mama recurrente. 2021. Disponible en:  
<https://middlesexhealth.org/learning-center/espanol/enfermedades-y-afecciones/c-ncer-de-mama-recurrente>
- Cáncer mamario recurrente, síntomas y causas. Disponible en:  
<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/recurrent-breast-cancer/symptoms-causes/syc-20377135>
- Comprender el riesgo de la recurrencia tardía del cáncer de mama. 2020. Disponible en:  
<https://www.cancer.net/es/blog/2020-06/comprender-el-riesgo-de-la-recurrencia-tard%C3%ADa-del-c%C3%A1ncer-de-mama>
- Que es la recurrencia del cáncer. 2019. Disponible en:  
<https://www.cancer.net/es/sobrevivencia/qu%C3%A9-es-la-recurrencia-del-c%C3%A1ncer>
- Tratamiento del cáncer de seno recurrente. 2019. Disponible en:  
<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-del-seno-segun-su-etapa/tratamiento-para-el-cancer-de-seno-recurrente.html>
- Desarrollan HER2DX, un biomarcador pronóstico para pacientes con cáncer de mama HER2+. 2020. Disponible en:  
<https://www.clinicbarcelona.org/noticias/desarrollan-her2d>

[x-un-biomarcador-pronostico-para-pacientes-con-cancer-de-mama-her2](#)

Cuidados de seguimiento después del tratamiento del cáncer de seno. 2019. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/la-vida-como-una-sobreviviente-de-cancer-de-seno/seguimiento-despues-del-tratamiento-del-cancer-de-seno.html>

Control de seguimiento y monitoreo. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/control-de-seguimiento-y-monitoreo>

Seguimiento y revisiones después del cáncer de mama. Disponible en:

<https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/seguimiento-revisiones-despues-cancer-mama>

Biopsia líquida. ¿Una realidad en cáncer de mama?. Disponible en:

<https://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/diagnostico/biopsia-liquida>

La biopsia líquida podría ser el primer paso para detectar el cáncer de mama mediante un análisis de sangre. 2021. Disponible en:

<https://www.phmk.es/i-d/la-biopsia-liquida-podria-ser-el-primer-paso-para-detectar-el-cancer-de-mama-mediante-un-analisis-de-sangre>

Biopsia líquida puede predecir el riesgo de recidiva de cáncer de seno años más tarde. 2018. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/liquida-biopsia-seno-cancer-recidiva-tardia>

La biopsia líquida en el manejo del cáncer: una nueva herramienta revolucionaria de la medicina de precisión, aún con limitaciones. 2020. Disponible en:

<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/almed-2020-0038/html>

## **CAPÍTULO IX.**

Telómeros, telomerasa, cáncer y envejecimiento. 2006. Disponible en:

<https://www.savagnet.cl/cienciaymedicina/progresosmedicos/8078.html>

Cáncer y envejecimiento. 2021. Disponible en:

<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/para-adultos-mayores/c%C3%A1ncer-y-envejecimiento>

Nature communications: Dos vías importantes de señalización en cáncer y envejecimiento, conectadas por primera vez. 2017. Disponible en:

<https://www.cnio.es/noticias/publicaciones/dos-importantes-vias-de-senalizacion-en-cancer-y-envejecimiento-conectadas-por-primera-vez/>

El CNIO descubre cómo se regula la participación de los telómeros en la generación de tumores. 2021. Disponible en:

<https://gacetamedica.com/investigacion/el-cnio-descubre-como-se-regula-la-participacion-de-los-telomeros-en-la-generacion-de-tumores/>

María Blasco: El cáncer ha descubierto la inmortalidad. 2020. Disponible en:

<https://www.diariovasco.com/suplementos/planeta-digital/maria-blasco-cancer-20201129113111-nt.html>

“Cuanto más rápido se acortan los telómeros menos se vive”. 2020. Disponible en:

[https://www.lavanguardia.com/ciencia/20200223/473642611764/entrevista-maria-blasco-cnio-telomeros-longevidad.html?facet=amp#aoh=16382256633263&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&amp\\_tf=De%20%251%24s](https://www.lavanguardia.com/ciencia/20200223/473642611764/entrevista-maria-blasco-cnio-telomeros-longevidad.html?facet=amp#aoh=16382256633263&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&amp_tf=De%20%251%24s)

Metformina: una estrategia anti-envejecimiento. 2020. Disponible en:

[https://drdurantez.es/blog/2020/10/07/\\_trashed/](https://drdurantez.es/blog/2020/10/07/_trashed/)

Estudio de la Metformina en longevidad. 2021. Disponible en:

<https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT02432287>

Nueva evidencia en el uso de Metformina en el tratamiento de cáncer de mama. 2016. Disponible en:

[https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.researchgate.net/publication/317516865\\_Nuevas\\_evidencias\\_del\\_uso\\_de\\_la\\_metformina\\_en\\_el\\_tratamiento\\_del\\_cancer&ved=2ahUKEwiY2LnzsP0AhUmSTABHW\\_MvB5EQFnoECD0QAQ&usq=AOvVaw2Dj0Q9cC42OqVEaVR1HmII](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.researchgate.net/publication/317516865_Nuevas_evidencias_del_uso_de_la_metformina_en_el_tratamiento_del_cancer&ved=2ahUKEwiY2LnzsP0AhUmSTABHW_MvB5EQFnoECD0QAQ&usq=AOvVaw2Dj0Q9cC42OqVEaVR1HmII)

Medicamento para la diabetes tiene implicaciones amplias e inesperadas en el envejecimiento saludable. 2019. Disponible

en:

<https://institutonutrigenomica.com/noticias-nutrigenomica/medicamento-para-la-diabetes-tiene-implicaciones-amplias-e-inesperadas-en-el-envejecimiento-saludable/>

Telomerasa. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/telomerasa>

Telómeros, cáncer y envejecimiento. 2019. Disponible en:

<http://www3.uah.es/chemevol/index.php/2019/12/10/telomeros-cancer-y-envejecimiento/>

Los telómeros y la telomerasa. 2021. Disponible en:

<https://es.khanacademy.org/science/biology/dna-as-the-genetic-material/dna-replication/a/telomeres-telomerase>

La Primera Edición de  
Manual de patogenia, diagnóstico  
y tratamiento de cáncer de mama  
De Jose Luis Grillet  
Se terminó de imprimir en los talleres de  
Signos Ediciones y Comunicaciones, C.A.  
en el mes de diciembre de 2022