

# Carta Mastológica Junio 2020

Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología

### Editorial

Junta Directiva 2018-2020 Presidente Dr. Jorge Pérez Fuentes

Vicepresidente Dr. Enrique López Loyo

Secretario
Dra. Jemcy Jahon

Sub-secretario Dra. Elsa Di Leone

Tesorero Dr. Victor Acosta Marín

Bibliotecario Dr. Humberto López Fernández

Vocal Dra. Adriana Pescifeltri

periodica auspiciada por la Sociedad Venezolaña de Mastologia cuyo fin es la difusión de información sobre avances recientes en el area mastologica. Para tal fin, se publica información epidemiológica-prevención despistaje tratamiento quirúrgico, radiante y sistémico (quimioterapia hormonoterapia y Autros) por lo que se ha dividida esta publicación en controversiales y sobre casos cinciones en el controversiales y sobre casos cinciones en el controversiales y sobre casos cinciones en elevancia odos los artículos serán revisados aprobados para publicación por un Comite de Redacción creado para tal efecto. 2-Por razones de espacio, deben ser resumidos presentados en hojas blancas tamano carta (no más de 4 paginas) a doble espacio, letra tamano 12 y con no menos de 2,5 cm de margen ea ambos lados 3-tos artículos organales nebes segur el gisuente diferencia doble espacio, letra tamano 12 y con no menos de 2,5 cm de margen ea ambos lados 3-tos artículos organales nebes segur el gisuente diferencia y discusión. 4- podos los trabajos deben segur el gisuente diferencia y discusión. 4- podos los trabajos deben tener bibliografía y en caso de más de sejas referencias se deben indicar con un asterisco las mas ortantes, las cuales apareceran en la publicación, mencionando que existe pibliografía adicional que estara dispomble para los interesados Para las referencias bibliografías deben segurse las normas internacionales (ISO/R 77.1958). Deben ser numeradas de acuerdo a su aparició, en el existo y su numeración podra ser modificada si son mar internacionales (ISO/R 77.1958). Deben ser numeradas de acuerdo a su aparició, en el existo y su numeración podra ser muertas de acuerdo a su aparición en el existo y su numeración podra ser modificada si son mas correspondientes taplas o graficos. En cada trabajo no debe existir más de 2 tablas y/o graficos. 6- No se usaran apreviaturas a excepción de socieda de acuerdos a un ombre generico, evitando nombres comerciales. 8 No seran editados artículos aparecions en otras publicaciones

Estimados colegas.

En noviembre de 2019 tuvimos la oportunidad de presenciar, en el marco del curso "ACTUALIZACIONES EN MASTOLOGÍA, muchas charlas muy interesantes y de contenido valioso haciendo honor al nombre del curso.

Se solicitó a por lo menos 12 de los expositores un resumen de su charla; en esta edición de la CARTA MASTOLÓGICA queremos presentarles los 4 que nos enviaron:

- Son las reconstrucciones mamarias microquirúrgicas el "gold standard" en la que el Dr. Alejandro Martínez nos instruye sobre conceptos importantes que deben tomarse en cuenta para un efecto estético adecuado.
- La Dra. Ana Karina Gordillo nos habló sobre la mama densa tanto como factor de riesgo y como dificultad en la detección de lesiones, resaltando qué debemos considerar y como evaluarlas.
- Otro tema importante fue el desarrollado por el Dr. Fernando Godayol en el que destacó la importancia de la obesidad en relación con el cáncer de mama, entre otras patologías oncológicas, resaltando la obesidad como factor de riesgo y su importancia en las pacientes con cáncer de mama.
- El último artículo es el de la Dra. Ana Karina Ramírez, estatus actual de las plataformas genéticas en cáncer de mama, evaluación de las plataformas existentes, la importancia de estas en la planificación del tratamiento y determinación del riesgo de recaída de manera individualizada.

Así que espero que sea de su interés y de gran utilidad.

Dr. Jorge Pérez Fuentes

Presidente Sociedad Venezolana de Mastología

### Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología



Dr. Alejandro Martínez Balda Cirujano Plástico y Reconstructivo Centro Médico Docente La Trinidad

## ¿Son las reconstrucciones mamarias microquirúrgicas actualmente el Gold Standard?

Hablar de Gold Standard es complicado, porque no hay una receta única que aplique a todo los casos, cada paciente debe verse como la individualidad que es, y discutir con ella todas la opciones para escoger la que mejor se adapte a sus necesidades.

Antes de entrar en el tema, tenemos que definir o contestar dos preguntas importantes: primero cual es el gold standard u objetivo ideal para una reconstrucción mamaria, y en segundo lugar como vamos a evaluar nuestros resultados para saber si hemos logrado ese objetivo.

En este punto, una vez más nos encontramos con algunas dificultades , ya que si investigamos cuales son los objetivos de una reconstrucción mamaria, vemos que estos también han cambiado en el tiempo, probablemente dado por la evolución de las técnicas quirúrgicas y la mejoría en los resultados, ya que en la medida que se satisfacen algunas expectativas en nuestras pacientes, se crean otras nuevas.

La Sociedad Americana de Cirugía Plástica considera que " el objetivo de una reconstrucción mamaria es restablecer una o las dos mamas a la forma, apariencia, tamaño, y simetría lo más parecido a lo normal luego de una mastectomía , lumpectomía, o malformaciones congénitas".

Para evaluar los resultados de nuestras reconstrucciones, tradicionalmente hemos utilizados, el tamaño y la forma de la mama , que al compararlos con la mama contralateral nos la simetría, pero con la evolución de las técnicas quirúrgicas y el aumento de las expectativas de nuestras pacientes han cobrado

importancia otras características como son la consistencia y la evolución en el tiempo.

La mama reconstruida no solo debe verse bien, también deben sentirse al tacto como naturales, esto último nos va a condicionar que la evolución del conjunto (ambas mamas) en el tiempo sea mejor, pero aún hay algo más que hasta años recientes no se le había dado la debida importancia, y es como se siente la paciente con nuestra reconstrucción.

Para evaluar los resultados desde el punto de vista de nuestras pacientes El Memorial Sloan Kattering Cancer Center de Nueva York creo el Breast-Q®, este es un sistema de encuestas informado por las pacientes que evalúan todos lo relacionado con la experiencia de la mujer en el proceso de su reconstrucción mamaria, las encuestas están divididas en seis módulos que evalúan; el bienestar psicosocial, el físico, el sexual, las satisfacción de la paciente con sus mamas, las satisfacción con la información brindada por el cirujano referente al procedimiento, el trato del equipo médico y paramédico, y finalmente la satisfacción general con todo el procedimiento.

Hablando estrictamente de los resultados, existe consenso en que las reconstrucciones con tejido autólogo son superiores a las realizadas con implantes y expansores, por esto, nuestra discusión se va a centrar en las reconstrucciones autólogas.

Cuando hablamos de reconstrucciones con tejido autólogo nos referimos a reconstrucciones con tejido abdominal, dentro de estas existen dos formas de realizar la misma cirugía, la primera, el TRAM pediculado en la que se corta el músculo recto abdominal y la arteria epigástrica inferior, dejando la piel del abdomen pediculada del extremo cefálico del



#### Sociedad Carta Mastológica Junio 2020 Venezolana Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología de Mastología

músculo y alimentado por la arteria epigástrica superior.

La segunda forma de realizar esta cirugía es con técnicas microvasculares, en esta se interrumpe la circulación de la sangre hacia nuestro colgajo y se re establece mediante la anastomosis de la arteria y vena epigástrica inferior a la arteria y vena mamaria interna. Las opciones microquirúrgicas de la reconstrucción con tejido abdominal incluyen varias modalidades, el DIEP (Deep inferior epigastric perforator) que toma generalmente una o dos de las perforantes provenientes de la arteria epigástrica inferior que van hacia la piel, el TRAM que toma una sección completa del tercio medio del músculo recto abdominal (donde se encuentran el mayor número de perforantes que van hacia la piel), y la última el "muscle Spearing TRAM" que toma una pequeña porción de músculo recto abdominal, sin interrumpir su continuidad.

Los otros colgajos microquirúrgicos que se emplean en la reconstrucción mamaria como el Glúteo superior (SGAP), el perforante de la femoral profunda (PAF), y el gracilis transverso (TUG) no entran en esta discusión, porque a pesar de que se presentan como alternativas validas, no se consideran de elección, siempre se condiciona su uso a no disponer del tejido abdominal, esto se debe principalmente a que son colgajos pequeños y rara vez brindan tejido suficiente para utilizarlos como método único de reconstrucción. La discusión entre cual opción es mejor, el pediculado o el microvascular, se va a centrar principalmente en el abdomen, que es el área donante ya que el resultados de las mamas reconstruidas es equivalente entre ambos procedimientos.

Para ayudarnos a formar un criterio lo más objetivo posible, vamos a soportar nuestra discusión en las publicaciones más recientes y representativas. la primera:

A National Snapshot of Patient-Reported Outcomes Comparing Types of Abdominal Flaps for Breast Reconstruction. Atisha, Dunya M.; Tessiatore, Kristen M.; Rushing, Christel N.; More Plastic and Reconstructive Surgery. 143(3):667-677, March 2019. Esta es una revisión realizada a nivel nacional en los Estados Unidos de América, que utiliza el Breast-O, por lo tanto evalúa los resultados desde el punto de vista de la paciente, aquí, el único módulo que presentó diferencias significativas entre los dos procedimientos, fue en el bienestar del abdomen, donde el DIEP, obtuvo una puntuación discretamente superior al TRAM pediculado, 80,5 contra 74,6 sobre 100 , esta diferencia a pesar de que fue estadísticamente significativa, no afectó la evaluación general del procedimiento, sin embargo donde si se encontraron diferencias que afectaron la percepción de las pacientes del procedimiento en varios de sus módulos, fue en las reconstrucciones bilaterales, independientemente de si eran pediculadas o microvasculares las reconstrucciones bilaterales fueron evaluadas significativamente por debajo de estos puntajes, lo que habla de un mayor grado de insatisfacción, estos resultados nos obligan a repensar la conveniencia de realizar mastectomías profilácticas contralaterales en pacientes sin evidencia genética o historia familiar que lo justifique.

La segunda publicación que vamos a comentar va a ser evaluada desde el punto de vista del médico:

Comparison of Outcomes following Autologous Breast Reconstruction Using the DIEP and Pedicled TRAM Flaps: A 12-Year Clinical Retrospective Study and Literature Review Knox, Aaron D. C.; Ho, Adelyn L.; Leung, Leslie; Plastic and Reconstructive Surgery. 138(1):16-28, July 2016.

En este trabajo se comparan los dos procedimientos; los microvasculares (el DIEP, el muscle spearing TRAM, y el TRAM libre), con el TRAM pediculado, lo colgajos microvasculares hay que verlos todos como solo grupo, porque la decisión final entre cual es el procedimiento que se realizara, será intraoperatoria de acuerdo con los hallazgos anatómicos encontrados, nuestro plan quirúrgico puede ser realizar un DIEP, pero si durante la disección encontramos que la perforantes son delgadas y no soportarían el colgajo, tendremos que cambiar el plan a un muscle spearing TRAM, o TRAM microquirúrgico, por esto el cirujano debe estar familiarizado con todos los procedimientos.

# Carta Mastológica Junio 2020 Sociedad Venezolana de Mastología Venezolana de Mastología

Una de las principales diferencias que encontramos entre ambos procedimientos fue que los colgajos microquirúrgicos tuvieron una duración de 4 horas más que los TRAM pediculados.

Luego al comparar los resultados por áreas, en la mama encontramos que los resultados son equivalentes; la necrosis grasa, que de manera empírica se dice que los TRAM pediculados tienen mayor incidencia, los datos objetivos nos dicen que no hay diferencia significativa en los dos grupos, en la pérdida total de colgajos que uno pensaría que en los microquirúrgicos es mayor, una vez más las estadísticas nos aclaran que no así, los fallos son alrededor de 2% en ambos grupos, e igual sucede con las necrosis parciales.

En la morbilidad del abdomen si encontramos diferencias significativas, los abultamientos debilidades de la pared abdominal y las hernias son las dos complicaciones más comentadas, y aun cuando la mayoría de las publicaciones coinciden en que microquirúrgicos poseen menor morbilidad, variabilidad entre los reportes es muy amplia, probablemente porque no existe uniformidad en cuanta aponeurosis se sacrifica en el TRAM pediculado, ni en la utilización rutinaria de malla protésica para la reparación de la pared abdominal en estos casos, también porque los abultamientos o debilidades de la pares tienen un componente subjetivo en su evaluación y su sintomatología es leve y ambigua.

La forma más confiable de analizarlo es haciendo el seguimiento a los pacientes post operados de reconstrucción mamaria con colgajos abdominales que fueron operadas de hernia en su evolución a mediano plazo, los resultados fueron 1,65% para el DIEP, 3,18% para el TRAM microquirúrgico y 4,91% para el TRAM pediculado, estas diferencias a pesar de que son estadísticamente significativas, no son muy elevadas, y se estrechan más aún si tomamos en cuenta que existe una tasa de conversión de DIEP en TRAM microquirúrgico, por lo que debemos comparamos los microvasculares en un solo grupo. Otro punto a considerar es que si revisamos publicaciones de TRAM pediculados en las que se especifica que la reparación de la pared abdominal se hizo rutinariamente con malla

protésica, la incidencia de hernias se aproxima a 0%. Por otro lado, a las complicaciones tempranas de las heridas abdominales como son, los hematomas, las infecciones, los seromas, la necrosis de piel y las dehiscencias, son mayores en las reconstrucciones con colgajos microquirúrgicos.

Hasta ahora podemos ver que vamos bastante parejos entre ambos procedimientos, para terminar, vamos a comentar este trabajo que más o menos responde por si mismo a la pregunta centro de nuestra plática, es un artículo de una serie llamada Medicina basada en evidencias que publica el Plastic and Reconstructive Surgery sobre diferentes temas.

Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Autologous Breast Reconstruction with DIEP or Pedicled TRAM Abdominal Flaps

Lee, Bernard T. M.D., M.B.A., M.P.H.; Agarwal, Jayant P. M.D.; Ascherman, Jeffrey A. M.D.; Caterson, Stephanie A. M.D.; Gray, Diedra D. M.P.H.; Hollenbeck, Scott T. M.D.; Khan, Seema A. M.D.; Loeding, Lauren D. M.P.H.; Mahabir, Raman C. M.D.; Miller, Archibald S. M.D., M.S.; Perdikis, Galen M.D.; Schwartz, Jaime S. M.D.; Sieling, Beth A. M.D.; Thoma, Achilles M.D., M.Sc.; Wolfman, Judith A. M.D.; Wright, Jean L. M.D.

<u>Plastic and Reconstructive Surgery: November 2017 - Volume 140 - Issue 5 - p 651e-664e</u>

Esta publicación es el resultado de un grupo de trabajo multidisciplinario designado por la Sociedad Americana de Cirugía Plástica para hacer recomendaciones sobre las reconstrucciones mamarias. En este se concluye que por más que en teoría exista superioridad de las reconstrucciones microquirúrgicas sobre las pediculadas, NO SE LOGRO DEMOSTRAR DE MANERA CONCLUYENTE QUE EN LA PRACTICA FUERA ASI.

Recomiendan que las pacientes con cáncer de mama que vayan a ser reconstruidas tengan un papel activo en la elección la cirugía que se les va a realizar, recalcan que se pueden usar indistintamente los dos procedimientos ya que son comparables.

### Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología



Dra. Ana Karina Gordillo Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes. Centro clínico de Estereotaxia, Ceclines C.A. Caracas, Venezuela.

Miembro de las siguientes sociedades científicas:

- Sociedad Venezolana de Mastología
- Sociedad Venezolana de Radiología y Diagnóstico por Imágenes

## MAMAS DENSAS. RIESGO, PESQUISA. ¿QUÉ DEBEMOS RECOMENDAR?

Las mamas están compuestas por diversos tejidos que atenúan de forma distinta el haz de rayos x mamográfico. La densidad mamaria en la mamografía, es típicamente descrita de acuerdo a su composición utilizando el léxico BIRADS, y se clasifica en: mamas predominantemente adiposas, mamas con áreas de densidad fibroglandular dispersas, heterogéneamente densas, y extremadamente densas (1), siendo estas dos últimas categorías las que se consideran como mamas densas.

En la actualidad existen programas que pueden calcular la densidad mamaria volumétrica digitalmente, como Quantra (Hologic) y Volpara Density (Soluciones Volpara). Estos programas calculan la densidad mamaria basándose en la atenuación del tejido mamario al haz de rayos x, sumando píxel por píxel para representar el volumen total del tejido fibroglandular (2). Los estudios han demostrado amplios rangos de medición para cada categoría de densidad mamaria (2). En un estudio realizado por Ciatto y col., y otra investigación similar realizada por Rafferty y col., evaluaron los valores de corte para Quantra; esta evaluación se basó en la correlación con el análisis visual, encontrando resultados significativamente diferentes al comparar ambas asignaciones de densidad (22% y 13%, respectivamente). A pesar de que la evaluación computarizada del volumen mamario proporciona una asignación objetiva de la densidad mamaria, no se han determinado valores de porcentajes óptimos para clasificar cada una de las categorías según lo descrito por el léxico BIRADS (2).

#### Densidad mamaria como factor de riesgo riesgo

La relación entre densidad y cáncer de mama se describió en 1976, cuando Wolfe informó de sus primeros hallazgos, y desde entonces, la importancia de la densidad mamaria como factor de riesgo ha sido debatida <sup>(2)</sup>. Aunque el efecto máscara considerado un sesgo en la evaluación mamográfica, era la razón a la cual se le atribuía el riesgo relativo en pacientes con mamas densas, hoy en día se sabe que la densidad mamaria es un factor de riesgo independiente para cáncer de mama.

McCormack y col. realizaron un metaánalisis, donde compararon el porcentaje de densidad mamaria y la incidencia de cáncer de mama, encontrando que a mayor densidad, existía un aumento en el riesgo relativo, demostrando con esto que existe una fuerte asociación positiva entre el aumento de la densidad mamaria y el mayor riesgo para cáncer de mama (2). Por su parte, Boyd y col. compararon mujeres con densidad mamaria menor al 10%, con mujeres con una densidad mamaria del 75% o más, y demostraron que estas últimas tenían mayor riesgo para cáncer de mama (4). En otro estudio realizado por Vachon y col., reportaron que al examinar mamografías obtenidas dentro de un promedio de 3 años previos a la de la detección del cáncer, el hallazgo era nuevo, y no podía ser atribuido a un cambio evolutivo (3), demostrando con esto que a pesar de que debemos considerar que la mayor densidad mamaria representa un sesgo en la evaluación mamográfica debido al efecto máscara, también debemos tomar en cuenta que la mama densa representa un riesgo per se.

Proteínas de la matriz extracelular y densidad mamaria: Existen moléculas que están involucradas en la mayor densidad mamaria y a su vez también pueden elevar el riesgo para cáncer de mama (5). El colágeno tipo I es uno de los principales componentes de la red de la matriz extracelular que influye en la densidad tisular. La reorganización y la reticulación del colágeno actúan como un andamio ayudando a las células tumorales a migrar e

## Carta Mastológica Junio 2020 Sociedad Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología Venezolana de Mastología

invadir el tejido circundante y por lo tanto se puede asociar con metástasis y mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama y mama densa <sup>(5)</sup>. Los pequeños proteoglicanos ricos en leucina (SLRP) también forman parte de la matriz extracelular, aumentan la densidad tisular y a su vez se asocian a carcinogénesis <sup>(5)</sup>. El lumican, es una proteína que tiene una mayor expresión en la alta densidad mamaria en comparación con baja densidad del tejido. La alta expresión de lumican puede inducir el inicio y progresión del cáncer de mama al aumentar la angiogénesis, crecimiento celular, migración e invasión. Niveles altos de lumican se asocian con mayor grado tumoral y menor expresión de receptores estrogénicos en las células tumorales <sup>(5)</sup>.

En mujeres con mamas densas puede existir información cruzada entre las células del estroma en un microambiente denso. Los fibroblastos en mama densa expresan niveles disminuidos de CD36 en comparación con mamas de menor densidad. EL CD36 es un receptor transmembrana que participa en la diferenciación de adipocitos, angiogénesis, apoptosis, activación del TGF-β, en las interacciones de las células que conforman la matriz extracelular y en la señalización (5). La baja regulación del CD36 puede ser uno de los primeros eventos en la formación de tumores.

Señalización oncogénica: el Ki-67, un marcador de proliferación celular, se ha encontrado sobreexpresado en mujeres con alta densidad mamaria, sin embargo es una afirmación que sigue siendo controvertida, ya que otros estudios sugieren que no existe tal asociación <sup>(6)</sup>. Yang y col., encontraron una correlación de alta densidad tisular con Ki-67, además de una disminución en el CD44, disminución del TGF-β y un aumento en la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en el estroma de alta densidad vs el de baja densidad mamaria. Estos autores concluyeron que la disminución en la expresión del TGF-β, elevó la expresión de COX-2 y Ki-67 en mujeres con tejido mamario de alta densidad vs baja densidad, proporcionando así evidencia de porque las mujeres con alta densidad del tejido mamario están en riesgo de desarrollar cáncer <sup>(6)</sup>.

Por estas razones debemos considerar la alta densidad mamaria como un factor de riesgo para cáncer de mama por sí mismo, y adicionalmente tomar en cuenta que esta condición representa un sesgo en la evaluación de la mamografía, la cual conlleva a una disminución de la sensibilidad mamográfica en un 30 a 45%, en comparación

con las mamas predominantemente adiposas, donde la sensibilidad de este estudio alcanza un 98%.

#### Métodos de imagen en pacientes con mamas densas Tomosíntesis

En una investigación retrospectiva realizada por Haas y col., donde evaluaron 13158 pacientes, comparando pacientes con mamografía convencional únicamente, y mamografía convencional más tomosíntesis. Demostraron que la tomosíntesis disminuyó la tasa de rellamado global, sobretodo en pacientes jóvenes y con mamas densas, y también encontraron un aumento en la tasa de detección de cáncer, excepto en el grupo con densidad mamaria predominantemente grasa (7). Mariscotti y col. realizaron un estudio, incluyendo 200 pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico. Se les practicó mamografía, tomosíntesis, ultrasonido y resonancia magnética y calcularon la sensibilidad según la densidad mamaria. La demostró una mejor sensibilidad en comparación con la mamografía, además que mantuvo una buena sensibilidad aún en pacientes con mamas densas (8).

La tomosíntesis ha demostrado ser superior que la mamografía para la evaluación de los márgenes de los nódulos, para la identificación correcta del número de masas observadas, y la presencia de hallazgos asociados (9). Rose y col., en el año 2013, realizaron un estudio observacional, donde evaluaron la tasa de rellamado, tasa de detección de cáncer y el valor predictivo positivo de la biopsia, de la mamografía en comparación con el de la tomosíntesis. Los resultados de este estudio demostraron mejoras con el uso de la tomosíntesis en todas las medidas de rendimiento evaluado y en todas las categorías de densidad mamaria (10).

La tomosíntesis disminuye los falsos positivos y aumentar el valor predictivo positivo de la recomendación de biopsias, aumenta la tasa de detección del cáncer de mama y disminuye la tasa de rellamado (11). No obstante, se debe considerar que puede aumentar el tiempo de adquisición y de interpretación, aumenta la dosis cuando se utiliza en adición a la imagen 2D (sin embargo, en la actualidad contamos con la imagen sintetizada o reconstruida, lo que disminuye la exposición), y pueden producirse artefactos de movimiento, por macrocalcificaciones y marcas metálicas, además de que



### Carta Mastológica Junio 2020 Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología

no es óptima para la adecuada caracterización de microcalcificaciones (11).

#### Ultrasonido

El estudio ACRIN 6666, mostró una tasa de detección de cáncer de 7.6 por cada 1000 mujeres examinadas solo con mamografía vs 11.8 cánceres detectados por cada 1000 mujeres, cuando se combinó con ultrasonido mamario. Subsecuentes datos de los investigadores de ACRIN 6666, revelaron 3,7 cánceres adicionales por cada 1000 mujeres por año detectado en el segundo y tercer cribado. La mayoría de los cánceres detectados únicamente en ultrasonido, fueron axila negativa, carcinomas invasivos en etapas tempranas, lo que permite la posibilidad de tratamiento oportuno y aumento de la supervivencia (12). Sin embargo, se debe tomar en cuenta que estos resultados fueron obtenidos en pacientes de alto riesgo, por lo tanto no se determina adecuadamente la utilidad del ultrasonido en mamas densas sin otro factor de riesgo asociado. El estudio inicial ACRIN 6666 mostró una alta tasa de falsos positivos con la combinación de mamografía y ultrasonido vs mamografía sola. La mamografía produjo biopsias innecesarias para 1 de cada 40 mujeres, en comparación con 1 de cada 10 mujeres, que se sometieron a una combinación de mamografía y ultrasonido (12).

Hooley y col. en un estudio retrospectivo que incluyó a 935 mujeres con mamas densas, que luego fueron sometidas a una ecografía mamaria complementaria, revelaron una tasa de detección de cáncer de 3.2 cánceres por cada 1000 mujeres examinadas (13). La ecografía en complemento a la mamografía, aumentó significativamente el número de cánceres de mama detectados en mujeres con mamas densas, en comparación con la mamografía sola. El combinado de los métodos detectaron 27% de cánceres adicionales, pero la especificidad reducida sigue siendo una limitación de este estudio complementario (11).

El ultrasonido aumenta la tasa de detección de cáncer como método complementario a la mamografía; es un método ampliamente disponible; no emite radiación ionizante por lo que se usa con mayor frecuencia para la detección. Sin embargo, se debe considerar que el ultrasonido aumenta el número de falsos positivos, aumenta el número de seguimientos a corto plazo y disminuye el valor predictivo positivo de la recomendación de biopsia (11).

#### Resonancia Magnética

El estudio ACRIN 6666 también evalúo la resonancia de mama como método complementario en pacientes con mamas densas, y con un riesgo intermedio y alto. La adición de la resonancia después de 3 evaluaciones anuales con mamografía y ultrasonido negativo, arrojó una tasa de 14,7 cánceres de mama por cada 1000 mujeres (14). La resonancia magnética también mostró una alta tasa de falsos positivos: el 7% de las pacientes. En la investigación ACRIN 6666 se indicó la biopsia en base a los hallazgos de resonancia magnética, donde el 18,6% de la pacientes biopsiadas obtuvieron resultados de benignidad, es decir, se obtuvo una alta tasa de falsos positivos.

La resonancia magnética generalmente es menos tolerada por las pacientes en comparación con la ecografía. El alto costo y necesidad de material de contraste endovenoso también hacen de la resonancia magnética una técnica menos atractiva (14). El ensayo EVA informó un diagnóstico de cáncer de mama del 14,9 por cada 1000 mujeres con la adición anual de resonancia magnética. Este estudio se realizó solo en pacientes de riesgo alto e intermedio. El ensavo EVA informó una tasa de falsos positivos del 4,4%, lo que corresponde a un total de 30 de 687 de las pacientes que fueron biopsiadas (14). Kulh y col. En una cohorte de mujeres con riesgo variable (427 de ellas con mamas densas), y quienes tenían mamografía y ultrasonido negativo para malignidad, se les practicó resonancia magnética dinámica complementaria. Encontraron una tasa de cánceres adicionales de 18.2 por cada 1000 mujeres (15).

Dentro de las ventajas de la resonancia magnética encontramos que tiene la sensibilidad más alta reportada, además de una tasa de detección de cáncer de mama superior al comparar con otros métodos y en este estudio de imagen no existe superposición de tejido. Por su parte, las limitaciones que se pueden presentar para la realización de este estudio de imagen, es que tiene contraindicaciones propias del procedimiento, tiene una alta tasa de falsos positivos y una especificidad reducida, esto puede ocasionar un aumento del rellamado, que a su vez causa ansiedad innecesaria y estrés psicológico en la paciente (11).

A pesar que la resonancia magnética tiene potencial para mejorar la evaluación en mujeres con mamas densas, el uso de la resonancia magnética como método de

# Carta Mastológica Junio 2020 Sociedad Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología Venezolana de Mastología

pesquisa en un segmento tan grande la población, estaría sujeto a debate hasta que no exista evidencia suficiente para su uso en pacientes con riesgo promedio; sin embargo, la tendencia actual es la utilización de este método como pesquisa para pacientes con mamas densas y alto riesgo.

La mamografía con realce de medio de contraste es un

#### Mamografía con contraste

método relativamente nuevo y alterno a la resonancia magnética, cuyos objetivos son evaluar la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), así como el aumento de la permeabilidad de los tejidos tumorales que son metabólicamente activos y demandan gran cantidad de nutrientes. Si bien la resonancia de mama es el método estándar de oro, la mamografía con contraste, en un contexto diagnóstico, tiene una sensibilidad similar a la resonancia magnética y una especificidad mayor, además de tener buena concordancia en el tamaño tumoral al compararla con la resonancia magnética (16).

Mokhtar y col. entre el año 2012 y 2013, evaluaron 60 pacientes con mamas densas y con hallazgos mamografícos y ecográficos inconclusos, o con hallazgos de sospecha. Practicaron mamografía con contraste en estas pacientes. Encontraron menor tasa de falsos negativos a quienes se les practicó mamografía con contraste, en comparación con la mamografía convencional (17). Sorin, V. y col. compararon el rendimiento diagnóstico de la mamografía espectral con contraste, con el de la mamografía digital convencional en mujeres con riesgo intermedio y mamas densas. Encontraron mejoras en la sensibilidad, en comparación con la mamografía convencional, sin embargo la especificidad fue menor con el uso de la mamografía con contraste (18).

Este estudio tiene un menor costo en comparación con la resonancia magnética, es de rápida interpretación ya que se utilizan las mismas proyecciones que se realizan de rutina en la mamografía, y posee una mayor sensibilidad que la mamografía y menor tasa de falsos negativos. Dentro de los inconvenientes que se pueden presentar con este método, tenemos que requiere la administración de medio de contraste yodado, puede requerir de una compresión prolongada cuando se utiliza la técnica de supresión temporal, lo que conlleva a que se produzcan artefactos de movimiento.

#### Otros métodos diagnósticos

La aplicación de técnicas de imagen funcional en

medicina nuclear, como gammagrafía y PET, surgieron como potenciales complementos para el diagnóstico de cáncer de mama a principios de la década de 1990. Los estudios iniciales mostraron el valor diagnóstico de la gammagrafía complementaria, encontrando con la utilización de estos procedimientos una mayor sensibilidad y especificidad sobre la mamografía convencional y otros métodos de pesquisa mamaria. La mamografía por emisión de positrones tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 74% en comparación con la resonancia magnética, que mostró un sensibilidad del 98% y especificidad del 48%, datos encontrados en un estudio prospectivo realizado en pacientes con cáncer de mama donde se compararon ambos métodos (2).

El principal factor limitante para la popularización y mayor difusión de estos métodos funcionales de imágenes en la pesquisa mamaria, es su asociación con dosis de radiación ionizante sistémica (19). La dosis de radiación sistémica, aunque se trate de cantidades pequeñas, plantea un riesgo adicional de por vida nada despreciable, sobre todo cuando se utiliza el MBI como método para estos procedimientos diagnósticos (19).

El mayor costo de estos procedimientos funcionales en comparación con los métodos convencionales complementarios, y la falta de estudios de investigación que demuestren y sustenten una eficacia mayor que justifique la utilización de estos procedimientos, en comparación a la menor dosis de radiación emitida por otros métodos o incluso la de aquellos que no emiten radiación ionizante como el ultrasonido y la resonancia magnética mamaria, hacen que estos procedimientos funcionales sean menos atractivos como estudios de pesquisa y/o complementarios para la evaluación del cáncer de mama, además de su poca accesibilidad, ya que pocos centros de diagnóstico cuentan con estos equipos disponibles.

#### Conclusiones y Recomendaciones

Una vez categorizada la paciente como mama densa, se recomienda notificarle a la paciente sobre su condición. Incluso en los Estados Unidos, existen legislaciones para la notificación de mama densa, y sus respectivas recomendaciones. Un grupo denominado "are you dense?" conformado por pacientes con esta condición se ha



#### Sociedad Carta Mastológica Junio 2020 Venezolana de Mastología Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología

encargado de promover estas legislaciones, además de que brinda soporte informativo a este tipo de pacientes.

Hoy en día existe suficiente información que sustente el aumento de riesgo para cáncer de mama que puede originar la condición de mama densa, y por tal motivo, las mamas densas deben ser consideradas como un factor de riesgo per se, y no solamente como un sesgo en el estudio mamográfico, debido a la disminución de la sensibilidad que ocasionan en dicho estudio.

No existen modalidades de evaluación por imágenes estandarizadas para este tipo de pacientes. Diversos estudios han demostrado gran utilidad a la hora de la evaluación de la mama densa, como la tomosíntesis y el ultrasonido mamario. Sin embargo, al momento de elegir los métodos ideales para la pesquisa de pacientes con densidad mamaria elevada, se debe tomar en cuenta también los factores de riesgo asociados que estas puedan presentar, categorizar de acuerdo el riesgo para poder elegir el método de mayor utilidad.

En pacientes con riesgo promedio y mamas densas, la tomosíntesis es un método que ha demostrado gran utilidad, aumentando la tasa de detección de cáncer, y con una mayor sensibilidad y especificidad que la mamografía. Por su parte el ultrasonido puede ser utilizado como método complementario cuando existe mama densa, pero se debe considerar la alta tasa de falsos positivos que se presentan con este estudio. En la actualidad, la tendencia para la pesquisa de cáncer de mama en pacientes de alto riesgo y que adicionalmente tengan patrones de densidad mamaria elevada, es la de acudir a la realización de estudios de imagen contrastados, como la resonancia magnética y la mamografía con contraste, ya que en este tipo de pacientes, es donde estos estudios han demostrado mayor utilidad.

#### Referencias

- 1. ACR BI-RADS® Atlas Fifth Edition, quick reference. acr.org/birads
- 2. Ho, J. y col. Dense Breasts: A Review of Reporting Legislation and Available Supplemental Screening Options. AJR:203, August 2014.
- 3. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. Breast Cancer Res 2007; 9:217.
- 4. Boyd, N. y col. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med 2007; 356:227–236.
- 5. Shayan, S. y col. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. Breast Cancer (2018) 25:259–267.

- 6. Yang, W. y col. Decreased TGFbeta signaling and increased COX2 expression in high risk women with increased mammographic breast density. Breast Cancer Res Treat. 2010;119(2):305–14.
- 7. Haas, B. y col. Comparison of tomosynthesis plus digital mammography and digital mammography alone for breast cancer screening. Radiology 2013; 269:694–700
- 8. Mariscotti, G. y col. Accuracy of mammography, digital breast tomosynthesis, ultrasound and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. Anticancer Res 2014; 34:1219–1225.
- 9. Stamatia, V. y col. Screening for Dense Breasts: Digital Breast Tomosynthesis. AJR 2015; 204:261–264.
- 10. Rose, S. y col. Implementation of breast tomosynthesis in a routine screening practice: an observational study. AJR 2013; 200:1401–1408.
- 11. ACR Appropriateness Criteria® Breast Cancer Screening document were published from 2017. Republished 2019.
- 12. Berg, W. y col. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA 2008; 299:2151–2163.
- 13. Hooley, R. y col. Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. Radiology 2012; 265:59–69
- 14. O'Flynn E. y col. Alternative Screening for Dense Breasts: MRI. AJR 2015; 204:W141-W149.
- 15. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum intensity projection a novel approach to breast cancer screening with MRI. J Clin Oncol 2014; 32:2304–2310.
- 16. García, L. Mamografía con contraste en el diagnóstico del cáncer de mama. Nuestra experiencia y revisión de la literatura Rev. Colomb. Radiol. 2019; 30(1): 5088-9.
- 17. Mokhtar O. y col. Can contrast enhanced mammography solve the problem of dense breast lesions? The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine (2014) 45, 1043–1052.
- 18. Sorin V. y col. Mamografía espectral con contraste, en mujeres con mamas densas y riesgo intermedio para cáncer de mama. American Journal of Roentgenology, noviembre, vol 211, num 5: pags. W267-W274.
- 19. Hruska, C. y col. Scientific impact recognition award: molecular breast imaging a review of the Mayo Clinic experience. Am J Surg 2008; 196:470–476.

### Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología



Dr. Fernando Godayol Cirujano General, UCV escuela Luis Razetti Master en Senología, Universidad de Barcelona, España Cirujano Bariátrico, Centro Médico de Caracas, San Bernardino

#### OBESIDAD Y CANCER DE MAMA

El cáncer de mama es una pandemia conocida en todo el mundo, pasando de ser una condición asociada a la riqueza y el bienestar de un grupo limitado de personas, a ser una enfermedad que afecta a casi la mitad de la población asociándose a la pobreza y a bajo nivel socio cultural, hoy en día el sobrepeso afecta a 2 millardos de individuos (IMC mayor de 25 y menor de 30 Kg/mt2), la obesidad afecta a más de 600 millones de personas en el planeta (IMC mayor de 30 kg/mt2), la mitad de la población de EEUU tiene sobrepeso u obesidad, y cada vez hay mas evidencia que ésta se relaciona con el aumento de riesgo de cáncer de colon, riñón, esófago, endometrio y mama.

En las pacientes que se detecta un cáncer de mama siendo obesas, estas se asocian a mayor riesgo de recurrencia y muerte que sus contrapartes delgadas, y las que ganan peso luego del diagnostico de cáncer de mama tienen peor pronóstico. Ya en 1976 Abe et al. Abe R, et al. demostraron que la obesidad se asocia a tumores de mayor tamaño, mayor posibilidad axilar, peor pronóstico y mayor mortalidad, con una sobrevida de 55,6% comparados con mujeres delgadas para un 79,9%.

#### Obesidad y dificultades en el diagnóstico

Las pacientes obesas tienden a quejarse de dolor en la mamografía un 50% mas que las delgadas, y dolor es una causa importante para no realizarse la mamografía, las pacientes obesas no acuden a realizarse mamografías anualmente, y la causa probable es la actitud de auto control y límites que las pacientes no poseen; la paciente obesa en general no es estricta con sus normas de higiene ni tiende a hacer prevención, por actitud hacia la vida y probablemente por actitud de los demás hacia ellos, el efecto negativo que siente la paciente frente a los médicos que la atienden puede ejercer un papel en la no

adherencia a la prevención y a la pesquisa.

#### Obesidad y dificultades en el tratamiento

La paciente obesa tiende a ser mas difícil en momento de la cirugía dadas las comorbilidades es un paciente que se convierte en un riesgo anestésico, tienen más complicaciones y mayor mortalidad. El resultado estético tiende a ser peor en la paciente obesa, la reconstrucción es mas difícil y cuando la paciente tiene más de 40 Kg/mt2 de IMC está contraindicada la reconstrucción de las pacientes dado que el riesgo inherente a la reconstrucción es prohibitivo.

La radioterapia es más complicada y las pacientes ameritan mayor dosis, se recomienda irradiar a la paciente en posición prona para poder irradiar verdaderamente toda la mama.

La quimioterapia es menos efectiva aun cuando se corrigen las dosis por la superficie corporal de la paciente, en algunos estudios se demostró que las pacientes obesas reciben menos del 95% de la dosis de quimioterapia esperada en el primer ciclo de quimioterapia.

El tratamiento hormonal también es menos efectivo en la paciente obesa, el estudio ATAC (Anastrozol, tamoxifeno solos o en combinación), realizado en mujeres post menopausias con receptores hormonales (RH) positivos se randomizaron a 5 años de Tamoxifeno, anastrozol o combinados, el resultado demuestra que en pacientes con IMC > 35 Kg/mt2 tenían mayor riesgo de recurrencia en el grupo tratado con Anastrozol no en el grupo tratado con Tamoxifeno. Las pacientes obesas con receptores hormonales positivos tienen mayor riesgo de recurrencia que las no obesas, esta relación no se ve en las pacientes triple negativas o Her2 positivos, este se verificó en el estudio ECOG 5188 con 1502 pacientes pre menopausicas con Ca RE positivos y ganglios positivos, las mujeres obesas tenían riesgo de recurrencia de 40% y mortalidad de 50%, comparado con mujeres con IMC normal.

#### Obesidad y ca de mama en la paciente premenopáusica

La paciente premenopáusica presenta un menor riesgo de presentar cáncer de mama, esto representa una paradoja en la relación de la obesidad con el cáncer de mama que todavía no se explica del todo, y se ha relacionado con un efecto poblacional, en casi todos los subgrupos étnicos de pre menopáusicas el sobrepeso es un factor protector hacia el cáncer de mama, excepto en las asiáticas donde es un factor de riesgo.

Se relaciona la obesidad en la premenopausia con un aumento del numero de cánceres triple negativos, y de carcinoma inflamatorio de la mama, con un peor pronóstico en ambos grupos.

#### Obesidad y ca de mama en las paciente post menopáusica

El 39% de las mayores de 60 años son pacientes obesas, por lo que esta condición es más frecuente en este grupo de pacientes, en el estudio TMWS (The MIllion Woman Study) se demostró que en las pacientes obesas post menopáusicas el riesgo de cáncer de mama es del 30%, y este riesgo aumenta con cada aumento de 5 Kg/mt2 de IMC, son, en general, tumores con receptores hormonales positivos, este efecto es mas notable en pacientes que nunca utilizaron tratamiento hormonal de reemplazo.

#### Pérdida de peso y cáncer de mama

La reducción de peso, antes o después de la menopausia, se asocia a una reducción del riesgo de cáncer de mama post menopáusico; la relación es nuevamente mayor en las pacientes que no utilizaron tratamiento hormonal de reemplazo. La cirugía bariátrica disminuye el riesgo de cáncer en general según el estudios del "Swedish Obese Subjets Study" y el bypass gastrico disminuye la incidencia de cáncer de mama 5 años después de realizado.

#### Ganancia de peso después del diagnóstico

Entre el 50 y el 95% de las mujeres con cáncer de mama aumentan de peso durante el tratamiento y hasta 3 años después del mismo, esta ganancia de peso ocurre mayormente en pre-menopáusicas, en quienes reciben quimioterapia y en las que tenían sobrepeso en el momento del diagnóstico Esta ganancia de peso es inversamente proporcional a la sobrevida libre de enfermedad. El aumento de peso de más de 6 Kg se asocia a un aumento de mortalidad de 1,6 veces. Todo aumento

de peso luego del diagnóstico de cáncer de mama aumenta en 13% la mortalidad por cáncer de mama y en 12% la mortalidad por todas las causas.

#### ¿Como afecta la obesidad al cáncer de mama?

La obesidad es una enfermedad que produce inflamación crónica en el paciente, crea un microclima de inflamación crónica a la célula maligna, con niveles elevados de insulina, leptina, y muchas otras hormonas involucradas en estos mecanismos que se escapan al propósito de este trabajo, la inflamación promueve la sobrevida de las células malignas, aumenta la angiogénesis, promueve las metástasis y altera la respuesta inmunológica del huésped, este ambiente inflamatorio también interfiere con el tratamiento quimioterápico y hormonal, lo cual afecta el pronóstico de la paciente.

La paciente obesa se encuentra en un proceso continuo de aromatización de los estrógenos, con niveles elevados de insulina se elevan los noveles de aromatasas del adipocito convirtiendo la androstenediona a estrona aumentando los niveles de estrógeno de la paciente post menopáusica, A mayor IMC hay mayores niveles de insulina circulante de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), produciendo resistencia a la insulina y mayores niveles de insulina circulante, mayor activación de aromatasas completando el circulo vicioso de la inflamación y de la aromatización.

#### Inmunoterapia en cáncer de mama y obesidad

Pero no todo son malas noticias para las pacientes obesas con cáncer de mama, en los noveles tratamientos con inmunoterapia se ha demostrado que existe una mayor eficiencia en el tratamiento con Anti-PDL1 dado que las adipokinas pro inflamatorias activan las células T muller potenciando el efecto de la inmunoterapia en estas pacientes.

#### Ejercicio y cáncer de mama

Por último quiero enfatizar la importancia del ejercicio en las pacientes que sufren de cáncer de mama y en la prevención del mismo, desde hace muchos años sabemos que solo con 21 minutos al día de ejercicio de moderado a intenso se previene el ca de mama, ahora en estudios recientes se ha demostrado que el ejercicio es capaz de cambiar la expresión fenotípica de un cáncer en tan solo un mes, seguramente veremos mucho mas trabajo en este respecto, como con la voluntad se puede cambiar el resultado de una lesión biológica.

## Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología



Dra. Ana Karina Ramirez Casadiego Médico Especialista en Anatomía Patológica Mamaria. Centro clínico de Estereotaxia, Ceclines C.A. Caracas, Venezuela. Laboratorio de Patología Centro Clínico Leopoldo Aquerrevere Caracas

## ESTATUS ACTUAL SOBRE LAS PLATAFORMAS GENÉTICAS EN CÁNCER DE MAMA.

La heterogeneidad tumoral enmarca nuestra dificultad en predecir el curso clínico del cáncer de mama, especialmente para algunos subtipos de tumor.

Actualmente está claro que el beneficio del tratamiento sistémico depende de su biología, y que los parámetros clínicos para estimación de recurrencia, menospreciarlos (edad, tamaño tumoral, comorbilidad, tipo y grado histológico del tumor, estatus axilar, estado de los receptores hormonales y HER2), muchas veces no son suficientes para la toma de decisión en la indicación de los tratamientos sistémicos. De manera tal, que con cierta frecuencia somos testigos de cómo a pesar de estos parámetros clínicos, morfológicos y biológicos relevantes del cáncer de mama, algunas pacientes siguen cursos diferentes, siendo esta apreciación particularmente resaltante en la enfermedad luminal donde todo se esperaría fuera más "predecible", pero la realidad es que solo el 15% de las pacientes en estadios I y II con receptores hormonales positivos, estatus axilar N0 se beneficia de la quimioterapia<sup>1</sup>.

Gracias a los progresos en las técnicas genéticas de los últimos años el diagnóstico del cáncer de mama también ha podido enrolarse en esta era genómica y es así como surgen las plataformas genéticas, cuyo propósito es orientar el tratamiento en función del riesgo de recaídas y susceptibilidad a tratamientos. Estas plataformas han desarrollado capacidades pronósticas y predictivas para ayudarnos a discernir con mayor confianza si se indicará terapia hormonal sola o terapia hormonal más quimioterapia y orientarnos en la disyuntiva de si indicar tratamiento frente a no indicarlo.

Actualmente contamos con cuatro plataformas genéticas validadas por las guías de consenso internacional. Dos de ellas, probablemente las más robustas, han conseguido mantenerse en el mercado venezolano desde hace ya varios años (OncotypeDX y Mammaprint) y más recientemente otras como Prosigna/PAM50 y EndoPredict también están accesibles en nuestro mercado.

Resulta de particular interés conocer que estas son pruebas diferentes pero que están básicamente validadas sobre la misma población de interés: pacientes en estadios I y II N0/N1, receptores de estrógeno positivos (ER+), HER2 (-). Todas estas plataformas erigen sus bases sobre técnicas de biología molecular distintas con criterios para la inclusión de las pacientes diferentes y tomando en cuenta los parámetros clínicos de forma variable, pero aún así estas plataformas han conseguido validarse con altos niveles de evidencia en su mayoría en cuanto a su valor predictivo y pronóstico<sup>2-7</sup>.



## Carta Mastológica Junio 2020 Venezolana de Mastología Órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología

	ONCOTYPE Dx (2,3)	MAMMAPRINT (4)	PAM50 (5)	ENDOPREDICT (6)
GENES	16+5=21	70	50	8
TIPO PRUEBA	qPCR	Microarray	nCounter	qPCR
PACIENTES	Cáncer de mama temprano: ER(+), HER2(-), pN0/N1			
PARÁMETROS PATOLÓGICOS	NO/SI*	МО	SI (pT, pN)	SI (pN)
VALIDACIÓN PROSPECTIVA	TAILORx	MINDACT	NO	NO
VALOR PRONÓSTICO	SI (IA) NO	SI (IA) NO-N1	SI (IIA) NO-N1	SI (IIA) N0-N1
VALOR PREDICTIVO	SI (IA) NO	SI (IIA) NO-N1	NO	NO

Paik et al. NEJM 2004;
 Paik et al. JCO 2006;
 Van 't Veer et al. Nature 2002;
 Dowsett et al. JCO 2013;
 Parker et al. JCO 2009;
 T-TAILORX 2019

Dado lo antes expuesto, resulta muchas veces planteable la duda de cuál de ellas elegir frente a una paciente en particular? A lo que pareciera sensato decir que se requiere conocer muy bien las característica de la población que dichas plataformas estudiaron y sobre las que obtuvieron su validación para estimar si nuestra paciente de manera individual se ajusta a alguna de ellas.

En estudios comparativos de publicación reciente, nos damos cuenta que las plataformas genéticas solo comparten entre sí algunos de los genes/proteínas que estudian, pero aún así son capaces de predecir recurrencia entre las pacientes, estos es debido a que a través de la activación de distintas vías de señalización que individualmente ejercen estos genes en el ámbito epigenético algunas funciones biológicas y vías moleculares se comparten<sup>8</sup>. Resulta interesante tomar en consideración que solo en el 39% de los casos, estas firmas coinciden en designar una misma categoría de riesgo, por ende, existen concordancias variables entre las plataformas y a su vez entre las distintas categorías de riesgo que asignan, de tal manera que para la paciente individual los test proveen diferentes estratificaciones de riesgo y diferentes subtipos<sup>9</sup>. Esta es la razón por la cual algunas de ellas proveen precisión diagnóstica superior en pacientes N1, por ejemplo.

Es de hacer notar que particularmente en pacientes N1, la combinación entre la información ofrecida por los test genéticos y los parámetros clínicos mejoran significativamente la estimación pronóstica para la recaída a distancia y estratificación de riesgo<sup>8</sup>. Esto, permite comprender la importancia de no solo tomar en cuenta la información ofrecida por las plataformas genéticas sino de complementarla con la información clínica y patológica de la paciente.

En los últimos dos años nuestro avance en el entendimiento de la biología del tumor ha sido particularmente resaltante. Es así como algunas dificultades han quedado de lado: Con la plataforma Mammaprint un tercio de las pacientes tienen resultados discordantes entre el riesgo clínico estimado a través de los parámetros clínicos y patológicos

tradicionales y el riesgo genómico establecido por la plataforma, pero gracias a los resultados del estudio MINDACT logró establecerse que en estos casos discordantes el riesgo genómico establecido por Mammaprint es más relevante que el riesgo clínico para la toma de decisión con valor pronóstico nivel de evidencia IA a 5 años en pacientes NO/ N1 y valor predictivo en pacientes N0/N1 a 5 años nivel de evidencia IIA<sup>10</sup>. Por otra parte, gracias al estudio TAILORx la categoría de riesgo intermedio ofrecida por OncotypeDx logró dicotomizarse para las pacientes ER (+) NO dependiendo de si son premenopáusicas o postmenopáusicas con valor pronóstico y predictivo a 10 años con nivel de evidencia IA<sup>11</sup>.

Actualmente las guías internacionales reconocen la necesidad de incorporar las plataformas genéticas en los sistemas de estadiaje. En el 2017 El American Joint Committee on Cancer (AJCC) incluyó el OncotypeDX en el sistema de estadiaje TNM (8va edición)<sup>12</sup>, así mismo, en la versión 3.2019 para el cáncer de mama invasor del NCCN se ofrecen recomendaciones para

# Carta Mastológica Junio 2020 Sociedad Venezolana de Mastología Venezolana de Mastología

considerar adicionar quimioterapia a la terapia hormonal adyuvante de acuerdo con las distintas plataformas genéticas validadas y sus niveles de evidencia 13.

Por otra parte, en las guías de consenso internacional St. Gallen 2019 quedó claro que el 93% de los expertos usan test genéticos para determinar el uso de quimioterapia en pacientes ER+/HER2-/N0 y junto con la European Society of Medical Oncology (ESMO) of recen recomendaciones para considerar adicionar quimioterapia según TAILORx y MINDACT, si las pacientes fuesen evaluadas según OncotypeDx o Mammaprint respectivamente 14,15. También, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) ofreció un adendum este año recomendando la toma de decisión igualmente según TAILORx y MINDACT y sugirió no tomar en cuenta el Ki67 en pacientes de bajo riesgo<sup>7</sup>, a diferencia de las guías alemanas 2019 las cuales plantean incorporar el Ki67 en la toma de decisión si éste es realizado en un laboratorio central y evaluado según recomendaciones internacionales, sugiriendo el uso de las plataformas genéticas principalmente en las pacientes ER(+), HER(-), N0/N1 cuando el porcentaje del Ki67 esté entre el 11% - 25% <sup>16</sup>, planteamiento por demás útil e interesante a tomar en cuenta en nuestra población venezolana donde no todas nuestras pacientes pueden tener acceso fácilmente a estas plataformas genéticas.

Dentro de lo que se describe como el impacto actual de las firmas genéticas pareceríamos haber alcanzado la última etapa en lo que respecta a la fase de comprobación de utilidad clínica prolongada, sin embargo, aún quedan tareas pendientes y en el camino: pacientes ER(+) HER2(-) N1 podrán ser evaluadas por OncotypeDx con mismos niveles de evidencia que pacientes N0? Aún está por verse y esperaremos los resultados del estudio RxPONDER próximamente. Qué hacer con las pacientes con

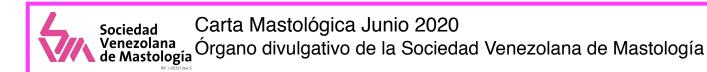
ER(+) <10%? cómo saber si por el contrario, este grupo realmente se beneficia de la terapia hormonal?. Saber a nivel individual quién va a recaer y quién se puede rescatar con el tratamiento. Determinar las pacientes con riesgo ultrabajo para evitar incluso el tratamiento hormonal. Estudios en las pacientes con alto riesgo de recaídas y afinar nuevas y mejores opciones terapéuticas. No menos resaltante resulta el hecho que a pesar de múltiples intentos no logramos aún contar con test genéticos para pacientes HER2(+) ni pacientes triple negativo, dada la amplia heterogeneidad de estos tumores e inestabilidad genómica, por tanto, no existen recomendaciones validadas para

tomar la decisión de no dar quimioterapia a estas pacientes independientemente de su estadio.

Finalmente para concluir, debe quedarnos claro que los parámetros tradicionales clínicos, patológicos e inmunohistoquímicos siguen siendo la manera más standard de guiar la toma de decisión para la indicación de los tratamientos. Sin embargo, para pacientes seleccionadas como las ya discutidas, adicionar plataformas genéticas optimiza la toma de decisión para la incorporar quimioterapia al tratamiento.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ribnikar D and Cardoso F. Tailoring Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Basedon Tumor Biology or Tumor Burden?. asco.org/edbook | 2016 ASCO EDUCATIONAL BOOK. e31-e38.
- 2.- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen- Treated, Node-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2004; 351:2817-2826.
- 1.- Ribnikar D and Cardoso F. Tailoring Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: Basedon Tumor Biology or Tumor Burden?. asco.org/edbook | 2016 ASCO EDUCATIONAL BOOK. e31-e38.
- 2.- Paik S, Shak S, Tang G, et al. A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifen- Treated, Node-Negative Breast Cancer. N Engl J Med 2004; 351:2817-2826.



- 3.- Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Aug 10;24(23):3726-34.
- 4.- Van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature. 2002 Jan 31;415(6871):530-6.
- 5.- Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. J Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2783-90.
- 6.- Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol. 2009 Mar 10;27(8):1160-7.
- 7.- Fabrice Andre, Nofisat Ismaila, N. Lynn Henry, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update—Integration of Results From TAILORx. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.19.00945
- 8.- Vieira AF and Schmitt F. An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests— Emergent Clinical Biomarkers. Front. Med., 04 Sept 2018;5(248):1-12.
- 9.- Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. J Natl Cancer Inst. 2016 Apr 29;108(9).
- 10.- Cardoso F, Van't Veer L, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375:717-729.
- 11.- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21- gene expression assay in breast cancer. N Engl J Med 2018; 379(2): 111–121.
- 12.- Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancermajor changes in the american joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. (2017) 67:290–303. doi: 10.3322/caac.21393
- 13.- NCCN. NCCN clinical Practice guidelines in oncology V. 3.2019. Breast Cancer. (2019) Available online at: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/breast.pdf
- 14.- . Burstein J, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Annals of Oncology 00: 1–17, 2019 doi: 10.1093/annonc/mdz235
- 15.- Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 1194–1220, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz173
- 16.- Kitsch I, Untch M, Thill M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and

Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. Breast Care 2019;14:224–245

