

Junta Directiva 2023-2025

Presidente

Dr. Víctor Acosta Marín

Vicepresidente

Dr. Humberto López Fernández

Secretario

Dra. Elsa Di Leone

Sub-secretario

Dra. Adriana Pesci Feltri

Tesorero

Dra. María Teresa Coutinho

Bibliotecario

Dr. César Pacheco Porras

Vocal

Dra. Felipe Saldivia Saldivia

Reglamento de Publicación: Carta Mastológica es una publicación periódica auspiciada por la Sociedad Venezolana de Mastología cuyo fin es la difusión de información sobre avances recientes en el área Mastológica. Para tal fin, se publica información epidemiológica, prevención, tratamiento quirúrgico, radiante y sistémico (quimioterapia, hormonoterapia y otros), por lo que sea dividido esta publicación en cuatro secciones. Normas generales de publicación: 1.- Serán aceptados artículos originales, de revisión, epidemiológicos, análisis de temas controversiales y sobre casos clínicos de relevancia. Todos los artículos serán revisados aprobados para publicación por un Comité de Redacción creado a tal efecto. 2.- Por razones de espacio deben ser resumidos, presentados en hoja blanca tamaño carta (no más de 4 páginas) a doble espacio, letra tamaño 12 y con no menos de 2,5 cm de margen en ambos lados. 3.- Los artículos originales deben seguir el siguiente orden: título, autores, resumen, introducción, materiales y métodos, resultados y discusión. 4.- Todos los trabajos deben tener bibliografía y en el caso de más de seis referencias se debe indicar con un asterisco las más importantes, las cuales aparecen en la publicación, mencionando que existe bibliografía adicional que estará disponible para los interesados. Para las referencias bibliográficas deben seguirse las normas internacionales (ISO/R 77: 1958). Deben ser numeradas de acuerdo a su aparición en el texto, y su numeración podrá ser modificada si son más de seis. 5.- las tablas deben ser sencilla, pequeñas, con líneas a doble espacio e identificadas con números romanos. Las figuras (gráficos) deben identificarse con números arábigos. En el texto se citarán las correspondientes tablas o gráficos. En cada trabajo no debe existir más de 2 tablas y/o gráficos. 6.- No se usarán abreviaturas a excepción de aquella reconocidas internacionalmente. 7.- Los productos o drogas aparecerán con su nombre genérico, evitando nombres comerciales. 8.- No serán editados artículos aparecidos en otras publicaciones y en caso de suceder esto, el comité de publicación se reserva las medidas a tomar. 9.- Los trabajos serán enviados a la Sociedad Venezolana de Mastología, torre del Colegio de Médicos del Distrito Federal, Santa fe norte, Piso 2.

INFORMACIÓN DE CONTENIDO

Editorial del capítulo oriental y del sur. Dr. César Pacheco Porras Pág. 2

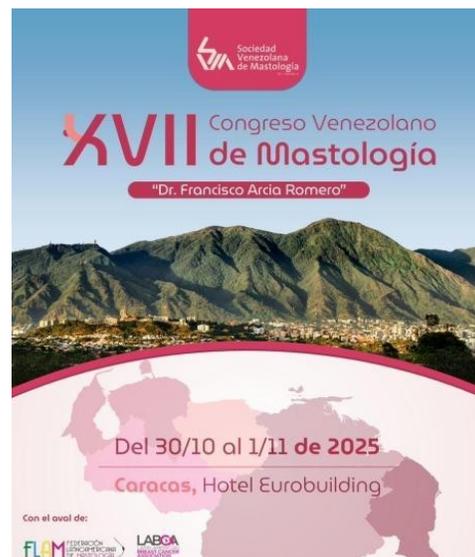
Editorial del capítulo central. Dr. Felipe E. Saldivia S. Pág. 3

Factores pronósticos en cáncer de mama en la era de medicina de precisión. Dra. Liliana Castillo..... Pág. 4

Inteligencia artificial, el sexto sentido en el manejo de la patología mamaria. Dra. Noelia Cardozo..... Pág.6

Tratamiento local temprano para el sitio primario en el cáncer de mama de novo estadio IV. Resultados de un ensayo clínico aleatorizado. E2108. Dr. Javier Rivas A. Pág.12

Avanzando en la desescalada de la cirugía axilar en cáncer de mama. Una mirada de los resultados INSEMA. Dra. Lilian Navarro Pág.16





Editorial - Julio 2025

Dr. César Pacheco Porras

Cirujano Oncólogo

Presidente del Capítulo Oriental y del Sur de la SVM.

Unidad de Mastología Unidad de Mastología y Atención Integral a la Mujer. Bcna, Anzoategui

La **Carta Mastológica**, como órgano de difusión académica por excelencia de nuestra sociedad, juega un papel crucial en la promoción del estudio y tratamiento integral de la patología mamaria. Su reactivación es una iniciativa fundamental que busca mantenernos en comunicación activa y fomentar la colaboración multidisciplinaria entre especialistas.

Es esencial complementar esta reactivación con actividades educativas, como seminarios web y diversas iniciativas en los capítulos regionales. Estas actividades no solo enriquecerán el conocimiento sobre el diagnóstico precoz y el manejo óptimo del cáncer de mama, sino que también fortalecerán la educación médica continua, vital para mantenernos actualizados sobre las últimas evidencias clínicas y tecnologías diagnósticas y terapéuticas. Esto, a su vez, permitirá mejorar los resultados de salud y la calidad de vida de nuestros pacientes.

En esta edición de la Carta Mastológica, abordaremos temas de gran interés y polémica en los últimos años, como el manejo de la axila y el tratamiento loco-regional del cáncer de mama metastásico.

El tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado significativamente, destacando el manejo axilar como un componente esencial en la estrategia terapéutica. Aunque históricamente la cirugía axilar fue fundamental, hoy se prefieren enfoques más conservadores y menos invasivos, como la biopsia del

ganglio centinela y la radioterapia axilar. Estos métodos permiten personalizar el tratamiento y reducir los efectos secundarios. Estudios como ACOSOG Z0011 y AMAROS han demostrado que omitir la disección axilar completa en casos de cáncer temprano con metástasis en uno o dos ganglios centinelas no afecta negativamente la supervivencia ni la recurrencia, disminuyendo así la morbilidad asociada.

En el contexto del cáncer de mama metastásico, el tratamiento sistémico sigue siendo primordial, incluyendo terapia hormonal, quimioterapia y medicamentos dirigidos. Sin embargo, es crucial resaltar el papel del manejo loco-regional para aliviar síntomas o tratar metástasis localizadas. Estas intervenciones deben realizarse bajo una evaluación cuidadosa y multidisciplinaria, optimizando el control de las metástasis locales mientras se administra tratamiento sistémico.

Finalmente, subrayamos la creación de los cuatro capítulos regionales de la **Sociedad Venezolana de Mastología**, que es vital para fomentar actividades educativas a nivel regional. Esta iniciativa fortalecerá la colaboración entre profesionales y promoverá el intercambio de conocimientos en mastología, contribuyendo al mejoramiento continuo de la atención médica en nuestro país.

Agradecemos su interés y los invitamos cordialmente a participar activamente en todas las actividades de nuestra sociedad, contribuyendo al avance de la mastología en Venezuela.



Dr. César Pacheco Porras.



Editorial - Julio 2025

Dr. Felipe E. Saldivia Saldivia

Cirujano Oncólogo/Mastólogo

Presidente capítulo central de la SVM.

Médico jefe de servicio de patología mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. Valencia, Edo. Carabobo

Con profunda satisfacción y sentido de responsabilidad, la junta directiva nacional y los capítulos regionales, le da la bienvenida a la reapertura de Carta Mastológica, nuestra revista científica y educativa, dedicada exclusivamente al cáncer de mama y a la excelencia de la mastología en Venezuela.

Con la creación de los capítulos oriental, central, andino y occidental contaremos con nuevas fuentes de planificación de actividades que significarán multiplicar y difundir conocimientos que influirán en la estandarización de pautas y protocolos de investigación, con la participación de todos nuestros miembros.

Volvemos con renovada energía, conscientes de que nuestra labor como especialistas no se limita al ámbito clínico, quirúrgico o investigativo, sino que también abarca la formación continua, el intercambio de experiencias y el compromiso con la excelencia médica. En un contexto nacional, marcado por enormes desafíos en el área de la salud, retomar este espacio es también reafirmar nuestro compromiso con la educación médica de alto nivel académico permanente y con la difusión de conocimientos útiles, actuales y basados en evidencia.

Carta Mastológica renace como una plataforma abierta para el análisis científico, la presentación de casos clínicos relevantes, con la actualización terapéutica, y el

abordaje integral del cáncer de mama desde una perspectiva multidisciplinaria. En sus páginas, buscamos conectar la ciencia con la sensibilidad, el diagnóstico con la prevención, la innovación y la experiencia clínica. Aquí confluyen oncólogos, cirujanos mastólogos, radiólogos, patólogos, psicólogos, investigadores, y profesionales de múltiples disciplinas que trabajan día a día por una mejor atención para nuestras pacientes.

Sabemos que el cáncer de mama sigue siendo uno de los grandes retos de la medicina moderna. Las desigualdades en el acceso al diagnóstico temprano, los tratamientos personalizados, el manejo del dolor y la atención psicosocial siguen siendo áreas donde todos tenemos algo que aportar. Por eso la Carta Mastológica se propone no solo informar, sino también inspirar que cada artículo sea una oportunidad para mejorar nuestra práctica, para analizar nuestros criterios, actualizarlos y aplicarlos, además de reafirmar nuestra vocación.

Agradecemos a la Junta directiva nacional por su confianza y a los autores, revisores, miembros del comité editorial y profesionales que hacen posible esta nueva etapa de Carta Mastológica. Y los invitamos a participar activamente enviando sus trabajos, opinando y compartiendo. Este es un espacio construido por y para ustedes, con el único fin de elevar la mastología venezolana y mejorar la vida de quienes enfrentan esta enfermedad.

Gracias por creer en la ciencia. Gracias por seguir haciendo medicina con humanidad.

Dr. Felipe Elías Saldivia Saldivia.



FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE MAMA EN LA ERA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

Dra. Liliana Castillo Delpino.
Oncólogo Médico.
efe del Servicio de Medicina Interna Oncológica. Instituto
de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. J

El cáncer de mama continúa siendo la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, con proyecciones que muestran un aumento del 10% en su incidencia para 2025, lo cual es el reflejo no solo del envejecimiento de la población y los cambios en el estilo de vida, sino también los avances en los métodos diagnósticos. [1,2]

Los factores pronósticos que conocemos desde hace décadas siguen siendo fundamentales en el manejo del cáncer de mama. De forma clásica se han diferenciados en aquellos dependientes de la paciente y aquellos dependientes del tumor. Entre los primeros destaca el cáncer de mama en mujeres jóvenes (diagnosticado antes de los 40 años) el cual suele presentar un pronóstico más difícil debido a las características biológicas tumorales más agresivas, como es una mayor proporción de subtipos triple negativo y HER2 positivo. Estos tumores tienden a ser de crecimiento rápido y con mayor potencial de diseminación, lo que se traduce en un mayor riesgo de recurrencia y menor supervivencia en comparación con mujeres diagnosticadas a edades más avanzadas. Además, las mujeres jóvenes pueden enfrentar otros desafíos, como la preservación de la fertilidad y los efectos a largo plazo de los tratamientos intensivos.[3,4] Con relación a los factores dependientes del tumor, dentro de ellos el tamaño tumoral y la afectación ganglionar axilar que en su conjunto forman parte del estadio, tienen un lugar importante como predictores independientes de recurrencia y sobrevida, ya

que en estadios precoces se ha alcanzado en promedio una supervivencia global a 5 años cercana al 90%.[5] De tal forma que los tumores mayores de 2 cm se asocian con un riesgo 3.5 veces mayor de metástasis a distancia al compararlo con lesiones menores de 1 cm, mientras que la presencia de 4-9 ganglios positivos aumenta la mortalidad hasta un 40% respecto a aquellas pacientes con 1-3 ganglios afectados.[6] Otras variables implicadas en la prognosis son el tipo histológico, el grado de diferenciación celular ya que en tumores menos diferenciados la evolución es peor, la invasión vascular y el índice de proliferación. Dentro de este último destacan el índice mitótico y la fracción de células en fase S los cuales conservan utilidad como indicadores de agresividad biológica. Un índice mitótico ≥ 10 por campo de alto poder se correlaciona con un riesgo de recaída 2.3 veces mayor. Por otra parte, la proteína Ki-67, aunque no estandarizada universalmente, surge como herramienta complementaria. [7,8]

La heterogeneidad biológica del cáncer de mama ha creado la necesidad de encontrar marcadores más específicos. La clasificación molecular, utilizada desde hace algunos años, ha permitido identificar subtipos intrínsecos (luminal A, luminal B, HER2- enriquecido y triple negativo) y dentro de ellos el subtipo luminal A muestra una supervivencia global a 5 años del 88%, contrastando con el 62% en el subtipo triple negativo.[9] Más recientemente, en el 2023 un

metaanálisis de 12.543 casos reveló que las pacientes RE positivos con Ki-67 <20% tienen un riesgo de recaída tardía (post-5 años) del 9% , frente al 32% en RE negativos, por lo que el estatus de receptores de estrógeno (RE) mantiene su valor pronóstico independiente.[10] Mucho más reciente el uso de las Plataformas Genómicas (OncoType Dx®, MammaPrint®, PAM50®, entre otras) se han constituido en una herramienta indispensable en los estadios precoces para establecer el índice de recurrencia y dirigir la terapia a indicar.[11,12] La afectación ganglionar, reevaluada mediante técnicas moleculares, muestra que la detección de micrometástasis (<2 mm) mediante RT-PCR en ganglio centinela incrementa el riesgo de recurrencia al 9.6% a 5 años, según datos del consenso St. Gallen 2023.[13]

Las perspectivas en desarrollo son muy prometedoras. La biopsia líquida permite la detección de ADN tumoral circulante (ctDNA) postratamiento quirúrgico y logra identificar a pacientes con enfermedad residual microscópica y riesgo de recaída precoz (HR 25.2; IC95% 14.7-42.9).[14] - estudio c-TRAK TN demostró que la presencia de ctDNA en tumores triple negativos se asocia con un riesgo de recaída del 89% (vs 23% en ctDNA negativo; HR 25.2). Estos hallazgos configurarían un cambio de paradigma en el manejo de la enfermedad mínima residual molecular. Otros estudios para confirmar estos resultados se encuentran en desarrollo. [15,16]

Otros horizontes aparecen a través de la inteligencia artificial aplicada a imágenes radió ómicas y patología digital las cuales permiten extraer características pronósticas no diferenciadas por el ojo humano. A la fecha se han diseñado algoritmos entrenados en cohortes

multicéntricas que logran predecir subtipos moleculares con un AUC de 0.89 a partir de mamografías digitales, lo cual facilita estratificación temprana.[17]

En conclusión, la medicina de precisión ha redefinido el pronóstico del cáncer de mama, al integrar variables clínico-patológicas clásicas con biomarcadores moleculares dinámicos, lo que ha permitido la terapia personalizada con el consecuente aumento de la supervivencia de la enfermedad. La conjunción de modelos clínico- genómicos, junto con tecnologías emergentes como la biopsia líquida y la radio ómica, promete optimizar las terapias y mejorar las respuestas. Sin embargo, persisten desafíos en la estandarización de técnicas moleculares y la accesibilidad equitativa a estas tecnologías, aspectos críticos que deberán abordarse para obtener totalmente el verdadero potencial de la medicina personalizada.[18]

Referencias:

- 1.- Ramírez-Torres N et al. (2023) Asociando factores pronósticos con resultados clínicos en cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*;61(1):88-98
- 2.- Gutiérrez Z et al (2009). Factores moleculares pronósticos relacionados con el control del ciclo celular en el cáncer de mama. Situación actual. *Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, Volume 36, Issue 1, Pages 19-24, ISSN 0210-573X
- 3.- Sai Sanmathi B, et al (2024) Breast Cancer in Young Women: Analysis of Incidence, Clinicopathological Profile and Biological Behaviour in a Tertiary Care Institute from South India. *Asian Pac J Cancer Biol*, 9 (3), 295-300
- 4.- Palmero PJ et al. (2021) Cáncer de mama: una visión general. *Acta Med Grupo Angeles*. 19 (3): 354-360. <https://dx.doi.org/10.35366/101727>
- 5.- Karihtala P et al. (2020) Prognostic factors in metastatic breast cancer: a prospective single- centre cohort study in a Finnish University Hospital. *BMJ Open*. 10:e038798. doi:10.1136/bmjopen-2020- 038798
- 6.- Yazdani A et al (2022) Determining Prognostic Factors of Disease-Free Survival in Breast Cancer Using Censored Quantile Regression. *Breast Cancer (Auckl)*.29;16:11782234221108058.doi:10.1177/11782234221108058. PMID: 35795199; PMCID: PMC9251962.

7.- Kimberly A. (2021) Prognostic and predictive parameters in breast pathology: a pathologist's primer. *Modern Pathology* Volume 34, Supplement 1, Pages 94- 106, ISSN 0893-3952

8.- Ribelles E et al (2002) Factores pronósticos en cáncer de mama. *Rev. Cáncer (Madrid)* Vol. 16. N.º 4, pp. 127-137

9.- Fan J-H, et al (2023) Molecular subtypes predict the preferential site of distant metastasis in advanced breast cancer: a nationwide retrospective study. *Front.Oncol.* 13:978985. doi: 10.3389/fonc.2023.978985

10.- Cuyún C et al. (2021) Prognostic Factors in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HR+/HER2-) Advanced Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Cancer Manag Res.* 20;13:6537-6566. doi: 10.2147/CMAR.S300869. PMID: 34447271; PMCID: PMC8384149.

11.- AlDoughaim M, et al. (2024) Cancer Biomarkers and Precision Oncology: A Review of Recent Trends and Innovations. *Clin Med Insights Oncol.* 17; 18:11795549241298541. doi:10.1177/11795549241298541. PMID: 39559827; PMCID: PMC11571259.

12.- Liu XY, et al (2024). Precision medicine for breast cancer: advances and challenges. *Transl Breast Cancer Res.* Oct 31; 5:35. doi: 10.21037/tbcr-24-35. PMID: 39534585; PMCID: PMC11557152.

13.- Curigliano, G, et al. (2023) Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*, Volume 34, Issue 11, 970 - 986

14.- Favero D, et al (2023) Editorial: Diagnostic, prognostic and predictive factors of response in the era of precision oncology in breast cancer. *Front. Oncol.* 13:1337315. doi: 10.3389/fonc.2023.1337315

15.- Xu J et al (2024) Circulating tumor DNA: from discovery to clinical application in breast cancer. *Front. Immunol.* 15:1355887. doi:10.3389/fimmu.2024.1355887

16.- Susini, T et al (2022) Prognostic Factors Research in Breast Cancer Patients: NewPaths. *Cancers*, 14, 971. <https://doi.org/10.3390/cancers14040971>

17.- Subhan, M.A. et al (2023) Recent Advances with Precision Medicine Treatment for Breast Cancer including Triple-Negative Sub-Type. *Cancers*, 15, 2204. <https://doi.org/10.3390/cancers15082204>

18.- Jacene H et al (2024) The Current and Future Roles of Precision Oncology in Advanced Breast Cancer. *J Nucl Med.* 1;65(3):349-356. doi: 10.2967/jnumed.122.264882. PMID: 38302151

13.- Curigliano, G, et al. (2023) Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*, Volume 34, Issue 11, 970 - 986

14.- Favero D, et al (2023) Editorial: Diagnostic, prognostic and predictive factors of response in the era of precision oncology in breast cancer. *Front. Oncol.* 13:1337315. doi: 10.3389/fonc.2023.1337315

15.- Xu J et al (2024) Circulating tumor DNA: from discovery to clinical application in breast cancer. *Front. Immunol.* 15:1355887. doi:10.3389/fimmu.2024.1355887

16.- Susini, T et al (2022) Prognostic Factors Research in Breast Cancer Patients: NewPaths. *Cancers*, 14, 971. <https://doi.org/10.3390/cancers14040971>

17.- Subhan, M.A. et al (2023) Recent Advances with Precision Medicine Treatment for Breast Cancer including Triple-Negative Sub-Type. *Cancers*, 15, 2204. <https://doi.org/10.3390/cancers15082204>

18.- Jacene H et al (2024) The Current and Future Roles of Precision Oncology in Advanced Breast Cancer. *J Nucl Med.* 1;65(3):349-356. doi: 10.2967/jnumed.122.264882. PMID: 38302151

38302151



**INTELIGENCIA ARTIFICIAL. EL
SEXTO SENTIDO EN EL MANEJO DE
LA PATOLOGÍA MAMARIA**

Dra. Noelia Cardozo F.
Cirujano Oncólogo
Universidad de Carabobo

RESUMEN: Introducción: La inteligencia artificial es un área de la informática que desempeña la función de crear sistemas que puedan realizar las tareas que usualmente requieren de la inteligencia humana, como el aprendizaje, el razonamiento y la percepción. El término "inteligencia artificial" fue descrito por John McCarthy en 1.956 durante la conferencia de Dartmouth. El cáncer de mama es la patología oncológica que con mayor frecuencia afecta a la población femenina a nivel mundial, y es la primera causa de muerte por cáncer en este grupo, no es una sorpresa la implementación y uso de

esta herramienta novedosa en busca de mejorar y optimizar la pesquisa, diagnóstico y tratamiento de esta patología. **Objetivo:** presentar una revisión de la literatura acerca del uso de la IA en el estudio de la patología mamaria. **Conclusión:** La finalidad máxima del uso de la IA es en lugar de adoptar un enfoque único para todos, personalizar la detección del riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama. Podría decirse que el futuro es hoy, la incorporación de las herramientas de inteligencia artificial puede colaborar en la prevención y en la identificación temprana de tumores. Se necesitan más investigaciones y estandarizaciones para la implementación efectiva de IA en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: inteligencia artificial, cáncer, algoritmos, mamografía.

INTRODUCCION: La inteligencia artificial (IA) forma parte de nuestra vida cotidiana, se encuentra en todo, además de dirigirlo todo, desde las respuestas de los chatbots de atención al cliente de los diferentes servicios que utilizamos día a día hasta las nuevas listas de reproducción en Spotify.

La inteligencia artificial es un área de la informática que desempeña la función de crear sistemas que puedan realizar las tareas que usualmente requieren de la inteligencia humana, como el aprendizaje, el razonamiento y la percepción. El término "inteligencia artificial" fue descrito por John McCarthy en 1.956 durante la conferencia de Dartmouth, un evento histórico que reunió a algunos de los mejores científicos para ese momento, con el fin de discutir la creación de una máquina que pudiera pensar como un ser humano. Sin embargo, los conceptos e ideas que estaban detrás de la inteligencia artificial se remontan a mucho antes. Por lo que, a pesar de la gran revolución y

difusión de la misma en la actualidad, sus inicios se remontan incluso a la década de los cuarenta. Esta se basa en el uso de algoritmos y modelos matemáticos para procesar grandes cantidades de datos y tomar decisiones basadas en patrones y reglas establecidas a través del

comportamiento humano. Los desarrolladores de inteligencia artificial entrenan a las computadoras para que reconozcan patrones en grandes cantidades de datos. Una vez que un programa ha sido entrenado, puede comenzar a evaluar nuevos datos por sí mismo empezar a hacer predicciones. 1

Siendo el cáncer de mama la patología oncológica que con mayor frecuencia afecta a la población femenina a nivel mundial, y ser la primera causa de muerte por cáncer en este grupo, no es una sorpresa la implementación, y uso de esta herramienta novedosa en busca de mejorar y optimizar la pesquisa, diagnóstico y tratamiento de esta patología; El diagnóstico y tratamiento tempranos siguen siendo la clave para un pronóstico favorable en este grupo de pacientes.

APLICACIONES DE LA IA EN EL MANEJO DE LA PATOLOGÍA DE MAMA

La aplicación de la de inteligencia artificial en el campo médico es cada vez más amplia e incluye análisis de imágenes, diagnóstico automatizado, sistemas farmacéuticos inteligentes, tratamientos personalizados, etc. La tecnología de imágenes, patología y terapia adyuvante del cáncer de mama basada en inteligencia artificial no solo puede reducir la carga de trabajo de los médicos, sino que también mejora continuamente la precisión y la sensibilidad del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. 2

La detección del cáncer de mama asistido por IA está disponible en algunos países de Europa, y en EE. UU. pero aún no es un procedimiento estándar. La mayor fortaleza donde se ha evidenciado el uso de la IA en el campo de la patología mamaria es en el estudio y valoración de imágenes de mamografías, para el

screening; también se ha dado uso para la valoración de imágenes por resonancia magnética y ecografía; otro gran enfoque donde se busca aportar avances con el uso de la IA es en el estudio de las imágenes histopatológicas para el diagnóstico definitivo.

En los últimos años, el uso de algoritmos de inteligencia artificial en la evaluación de mamografías ha ganado una atención significativa. (3) Un ejemplo de su utilidad en el screening lo tenemos en el estudio publicado por Larsen M, Y col. Titulado: Puntuación de riesgo de IA en mamografías de detección previas al diagnóstico de cáncer de mama, Revisaron un total de 2.787 exámenes de detección previos de 1602 mujeres (edad media, 59 años \pm 5,1) con cánceres detectados mediante detección (n = 1016) o de intervalo (n = 586) mostraron una puntuación de riesgo AI de 10 para 389 (38,3%) y 231 (39,4%) cánceres, respectivamente, en las mamografías en la ronda de detección antes del diagnóstico. Entre los cánceres detectados mediante pruebas de detección con puntuaciones de IA dispuestas en dos rondas de detección (4 años) antes del diagnóstico, el 23,0 % (122 de 531) tuvo una puntuación de 10. Las características mamográficas se asociaron con la puntuación de IA para los cánceres invasivos detectados mediante pruebas de detección ($P < 0,001$). La densidad con calcificaciones se registró en el 13,6% (43 de 317) de los casos detectados mediante cribado con una puntuación de 10 y en el 4,6% (15 de 322) para aquellos con una puntuación de 1 a 7. Ellos concluyeron que uno de cada tres casos de cánceres detectados mediante cribado y de intervalo tuvieron la puntuación de riesgo de IA más alta en el cribado anterior, lo que sugiere que el uso de la IA en el cribado por mamografía puede conducir a una detección más temprana del cáncer de mama. 4

En un estudio llevado a cabo en Noruega con 661.695 exámenes mamográficos digitales realizadas a 242.629

mujeres, el conjunto de datos incluyó 3.807 cánceres de mama detectados por cribado y 1.110 cánceres de mama de intervalo (es decir, aquellos que se diagnostican entre una mamografía de detección de rutina que parece normal y la siguiente mamografía). Cuando se dividieron en dos los exámenes realizados, la IA utilizó el 50% como umbral para la puntuación baja frente al alta, se identificaron como positivos el 99,3% de los tumores de mama detectados por cribado (3.781 de 3.807) y el 85,2% de los cánceres de mama de intervalo (946 de 1.110). Por otra parte, se consideraron negativos el 17% de los resultados falsos positivos (2.725 de 16.040); concluyendo que el sistema de IA mostró un alto rendimiento en la detección de cánceres de mama dentro de los 2 años posteriores a la mamografía de detección y un potencial de uso para clasificar mamografías de bajo riesgo para reducir la carga de trabajo de los radiólogos. (5)

Un trabajo publicado por Zhang y Jiaojiao en 2023, revisan los aportes de la IA en el diagnóstico de cáncer de mama, en cuyos resultados demuestran un gran potencial para la representación cuantitativa de imágenes médicas para ayudar eficazmente en la clasificación, el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de mama. En dicha revisión, analizan los avances recientes de las tecnologías de inteligencia artificial para el cáncer de mama, que incluyen mejora de la calidad de la imagen mediante el aumento de datos, detección y clasificación rápidas de lesiones mamarias y diagnóstico de malignidad, caracterización biológica del cáncer, como estadificación y subtipificación mediante tecnologías de clasificación basadas en inteligencia artificial, predicción de resultados clínicos como metástasis, respuesta al tratamiento y supervivencia mediante la integración de datos multiómicos. Buscaron resumir las bases de datos a gran escala disponibles para ayudar a entrenar modelos de aprendizaje profundo, generalizables y reproducibles. Además, describen los desafíos que enfrenta la inteligencia artificial en aplicaciones del mundo real, incluida la curación de

datos, la interpretabilidad de modelos y las regulaciones de práctica. Idealizando que la implementación clínica de la IA proporcione una guía importante para el tratamiento personalizado del paciente.

Ali Bou Nassif y Manar Abu Talib , realizaron una revisión sistemática de la literatura acerca de la Detección del cáncer de mama mediante técnicas de inteligencia artificial, revisaron sobre la detección y el tratamiento del cáncer de mama mediante secuenciación genética o imágenes histopatológicas con la ayuda del aprendizaje profundo y el aprendizaje automático , encontrando que la mayoría de los artículos publicados en el campo de la detección y clasificación de subtipos del cáncer de mama utilizan técnicas de aprendizaje automático. Sin embargo, los modelos de aprendizaje profundo no se han investigado en profundidad en este ámbito. Esto presenta a los investigadores oportunidades para utilizar varios mecanismos de aprendizaje profundo para predecir el estado del paciente ya que este tipo de investigaciones aún no se han realizado en el campo. 7

Acosta V. y col. en un artículo de revisión sobre los algoritmos usados para la valoración de mamografías señala que la implementación de estos algoritmos de IA en el cribado de cáncer de mama aún se encuentra en sus primeras etapas. Es necesario que radiólogos especializados en mama participen en el proceso de toma de decisiones cuando se aplican estas herramientas, y se necesita más investigación para evaluar y comprender completamente su eficacia clínica. 8

La evaluación eficaz del riesgo en el cáncer de mama temprano es esencial para la toma de decisiones clínicas informadas, pero el consenso sobre la definición de las categorías de riesgo sigue siendo un desafío. El estudio publicado por Ivanova M y col. busca explorar enfoques en evolución en la estratificación del riesgo, que abarcan biomarcadores histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares junto con técnicas de inteligencia artificial de vanguardia. Aprovechando el aprendizaje automático,

el aprendizaje profundo y las redes neuronales convolucionales, la IA está remodelando los algoritmos predictivos del riesgo de recurrencia, revolucionando así la precisión del diagnóstico y la planificación del tratamiento. Más allá de la detección, las aplicaciones de la IA se extienden a la subtipificación histológica, la clasificación, la evaluación de los ganglios linfáticos y la identificación de características moleculares, fomentando decisiones terapéuticas personalizadas. Con las crecientes tasas de cáncer, es crucial implementar la IA para acelerar los avances en la práctica clínica, beneficiando tanto a los pacientes como a los proveedores de atención médica. Sin embargo, es importante reconocer que, si bien la IA ofrece poderosas herramientas de automatización y análisis, carece de la comprensión matizada, el contexto clínico y las consideraciones éticas inherentes a los patólogos humanos en la atención al paciente. Por lo tanto, la integración exitosa de la IA en la práctica clínica exige esfuerzos de colaboración entre expertos médicos y patólogos computacionales para optimizar los resultados de los pacientes. 9, 10

Un área interesante en creciente evaluación y evolución es la patología digital y específicamente en cáncer de mama la inteligencia artificial está revolucionando el área. Las imágenes histológicas contienen información fenotípica que predice los resultados del paciente. Debido a la gran carga de trabajo de los patólogos, la naturaleza lenta de la evaluación cuantitativa de las características histológicas y las limitaciones del ojo humano para reconocer patrones espaciales, la extracción manual de información de pronóstico en los flujos de trabajo patológicos de rutina sigue siendo un desafío. La patología digital ha facilitado la extracción y cuantificación de estas características

utilizando escáneres de imágenes de diapositivas completas y algoritmos de inteligencia artificial. Los algoritmos de IA para identificar biomarcadores basados en imágenes del microambiente tumoral tienen el

potencial de revolucionar el campo de la oncología, reduciendo los retrasos entre el diagnóstico y la determinación del pronóstico, permitiendo una rápida estratificación de los pacientes y la prescripción de regímenes de tratamiento óptimos, mejorando así los resultados de los pacientes. 11 La integración de la IA y la patología digital presenta un potencial significativo para analizar el microambiente tumoral y su valor diagnóstico, pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de mama. La adopción clínica generalizada de la IA enfrenta desafíos éticos, regulatorios y técnicos, aunque los ensayos prospectivos pueden ofrecer tranquilidad y promover la aceptación, mejorando en última instancia los resultados de los pacientes al reducir el retraso en la entrega del diagnóstico. 11, 12

Al parecer el diagnóstico tardío formará parte del pasado gracias a los algoritmos que aprenden los sutiles patrones del tejido mamario que son precursores de un tumor maligno. La finalidad máxima del uso de la IA es en lugar de adoptar un enfoque único para todos, personalizar la detección del riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama. Podría decirse que el futuro es hoy, la incorporación de las herramientas de inteligencia artificial puede colaborar en la prevención y en la identificación temprana de tumores. Se necesitan más investigaciones y estandarizaciones para la implementación efectiva de IA en la práctica clínica

Los especialistas en radiología pueden hacer uso de la IA de muchas formas al momento de leer las mamografías, tales como corroborar su lectura con la de la computadora o utilizarla para priorizar las mamografías en función de los resultados que sean probablemente sospechosos. Las mejoras mediante el uso de la IA van desde la identificación más temprana del cáncer, reducción de falsas alarmas, prevención de biopsias innecesarias hasta la predicción del riesgo de cáncer, sin embargo, hay que mantener claro que se necesitan más ensayos clínicos para comprobar la seguridad y fiabilidad de los sistemas de IA como segundo o incluso

tercer lector de mamografías, además de la lectura de un radiólogo. La IA será tan buena como la información que se utilice para entrenar y alimentar la tecnología. Si no hay diversidad en los datos utilizados para entrenar la IA, es imposible saber si los sistemas de IA serán precisos para todas las personas.

CONCLUSIONES

La adopción definitiva de esta revolucionaria herramienta ha sido lenta porque es necesario que funcione para todas las pacientes, y es nuestro deber como médicos e investigadores asegurar que podemos implementar estas herramientas para un mejor manejo clínico y no solo para que las empresas que fabrican sistemas de IA obtengan un beneficio secundario. Se espera que la IA pueda discernir y producir resultados precisos para mujeres de todas las razas, edades, tipos de cuerpo y reconozca todas las formas de cáncer de mama.

Referencias:

1. Aguirre F, Carballo L, González X, Gigirey V. Inteligencia artificial aplicada a la imagen médica [Internet]. Rev. Imagenol. 2da Ep. Ene./Jul. 2021 Vol. XXIV <https://sriuy.org.uy/ojs/index.php/Rdi/article/view/94/102>
2. Yan S., Li J., Wu W., AI in breast cancer: application and future perspectives. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Nov;149(17):16179-16190. doi: 10.1007/s00432-023-05337-2. Epub 2023 Sep 1
3. Logan, J., Kennedy, P.J. & Catchpoole, D. A review of the machine learning datasets in mammography, their adherence to the FAIR principles and the outlook for the future. Sci Data. 2023; 10,595. <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02430-6>
4. Larsen M., Olstad C., Koch H., AI Risk Score on Screening Mammograms Preceding Breast Cancer Diagnosis. Radiology 2023 Oct;309(1): e230989. doi: 10.1148/radiol.230989
5. Larsen M., Olstad C., Lee C., Performance of an Artificial Intelligence System for Breast Cancer Detection on Screening Mammograms from BreastScreen Norway. Radiology: Artificial Intelligence. Vol. 6, No.3: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryai.230375>
6. Zhang J., Wu J., Zhou X., Shi F., Shen D. Recent advancements in artificial intelligence for breast cancer: Image augmentation, segmentation, diagnosis, and prognosis approaches. Semin Cancer Biol 2023. Nov;96:11-25. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.09.001 Epub 2023 Sep 12.
7. Nassif A., Talib M., Nasir Q., Y., Elgendy O., Breast cancer detection using artificial intelligence techniques: A systematic literature

8. ratura review. Artif Intell Med. 2022 May;127:102276. doi: 10.1016/j.artmed.2022.102276. Epub 2022 Mar 5.

9. Acosta V., Ramos O., Acosta F. V., Algoritmos de Inteligencia Artificial para la Evaluación de Mamografías: ¿están listos? Artículo de revisión. Doi: 10.48104/rvc.2024.77.2.4 www.revistavenezolanadecirugia.com

10. Ivanova M., Pescia C., Trapani D., Early Breast Cancer Risk Assessment: Integrating Histopathology with Artificial Intelligence. Cancers (Basel). 2024 May 23;16(11):1981. doi:10.3390/cancers16111981.

11. Pescia C., Guerini-Rocco E., Viale G., Fusco N. Advances in Early Breast Cancer Risk Profiling: From Histopathology to Molecular Technologies. Cancers. 2023;15:5430. doi: 10.3390/cancers15225430.

12. McCaffrey C., Jahangir C., Murphy C., Burke C., Artificial intelligence in digital histopathology for predicting patient prognosis and treatment efficacy in breast cancer. Expert Rev Mol Diagn. 2024 May; 24(5): 363-377. doi:10.1080/14737159.2024.2346545. Epub 2024 May 9.

13. Baxi V, Edwards R, Montalto M, et al. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice. Mod Pathol. 2022;35(1):23-32. doi: 10.1038/s41379-021-00919-2





TRATAMIENTO LOCAL TEMPRANO
PARA EL SITIO PRIMARIO EN EL
CÁNCER DE MAMA DE NOVO ESTADIO
IV. RESULTADOS DE UN ENSAYO
CLÍNICO ALEATORIZADO (E2108)

Autores: Seema A. Khan, Fengmin Zhao, Lori J. Y col. J Clin
Oncol 40:978-987.

Dr. Javier Rivas
Cirujano Oncólogo
Secretario del capítulo oriental y del sur de la SVM.

Este estudio fue realizado por el Grupo de Investigación del Cáncer ECOG-ACRIN, Grupo Cooperativo Oncológico del Este y la Red del Colegio Americano de Imágenes, apoyado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de Salud de E.U, presentado en la reunión de ASCO 2022.

En el caso de las pacientes que presentan un diagnóstico inicial de cáncer de mama metastásico, ¿el uso de terapia locoregional para el sitio primario mejora la supervivencia? Los ensayos aleatorizados recientes han arrojado resultados contradictorios. El trabajo pretende dar una evidencia de la pertinencia del tratamiento local, (tumor primario), en las pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) de reciente diagnóstico.

Este tópico tiene gran relevancia en el ámbito clínico del tratamiento del CMM, ya que la terapia locoregional (cirugía, acompañada de radioterapia cuando esté indicada) es un tratamiento potencialmente curativo en pacientes con cáncer de mama no metastásico. Sin embargo, el 6 % o más de los nuevos diagnósticos de cáncer de mama en los Estados Unidos y en el mundo se producen en presencia de metástasis distantes concurrentes (1). En este contexto, donde la terapia

necesaria para la paliación local. Con el advenimiento de nuevos conocimientos de la naturaleza biológica e inmunológica del cáncer de mama se ha dado paso a nuevos armamentos terapéuticos en forma dirigida y personalizada que permiten realizar un control más efectivo y eficiente de la enfermedad metastásica, dando paso a la posibilidad de caracterizar cual es la paciente con CMM que se pudiera beneficiar a través del tratamiento local en términos de sobre vida. Los argumentos que manejan los autores para pretender demostrar los beneficios del control del tumor primario en el paciente con CMM de inicio (estadio IV de novo), están fundamentados en dos consideraciones principales: 1) **Biológico:** tiene que ver con el control ejercido sobre las células madres mesenquimáticas, de forma que al ser removido el tumor principal, disminuye a si la cantidad de células tumorales con potencial metastásico circulante. 2) **Clínico:** por las observaciones generadas en trabajos publicados, que demuestran cierta mejoría en la sobrevida de pacientes con cáncer de otras esferas, al ser controlado el tumor primario y el análisis de varios trabajos retrospectivos en CMM y tratamiento locoregional (6-11), con mejoras en la sobrevida y menor progresión de la enfermedad. La crítica con

respecto a los sesgos en los pacientes incorporados a estos trabajos (10,12), determinó la necesidad de realizar ensayos prospectivos, siendo hasta ahora sus resultados contradictorios y controversiales (13-15).

Los autores plantean la hipótesis de que, entre las pacientes que presentan CMM en su etapa inicial, el uso de un tratamiento locoregional temprano para el tumor primario prolongaría la supervivencia general (SG), solo si la enfermedad metastásica no es resistente a la terapia sistémica inicial. Para probar esta hipótesis, los autores realizaron un ensayo prospectivo, aleatorizado de fase III.

Los adultos con cáncer de mama locorregional confirmado patológicamente y metástasis distantes fueron elegibles para el registro si la terapia sistémica se había iniciado dentro de las 8 semanas posteriores al diagnóstico. Se requirió el consentimiento informado por escrito, aprobado por la junta de revisión institucional local. Se requirió la confirmación por biopsia de una lesión metastásica solitaria sospechada para la elegibilidad. Los pacientes que ya habían iniciado la terapia sistémica fueron elegibles para el registro si la duración de la terapia sistémica fue ≤ 30 semanas. Se incluyeron pacientes con antecedentes de malignidad invasiva ≥ 5 años antes (si no tenían recurrencia), pero no aquellos con cáncer de mama contralateral sincrónico.

La metodología empleada por los investigadores hizo uso de **Terapia sistémica inicial**: Todos los participantes registrados recibieron terapia sistémica durante 16 a 32 semanas, siguiendo las pautas de la National Comprehensive Cancer Center Network (NCCN), según la edad, el estado menopáusico, los

sitios metastásicos y el perfil de marcadores tumorales del tumor primario. Aquellos cuya enfermedad progresó mientras recibían terapia sistémica inicial no fueron asignados aleatoriamente, sino que se les hizo un seguimiento de supervivencia durante hasta 5 años. La progresión se definió como la aparición de nuevas lesiones, el agrandamiento de los sitios existentes en $\geq 20\%$ en el diámetro más largo o el deterioro sintomático.

Terapia Locoregional: Las pacientes asignadas aleatoriamente a terapia locoregional se sometieron a cirugía conservadora de mama con márgenes quirúrgicos libres o mastectomía. Se permitió la biopsia del ganglio centinela para ganglios clínicamente no afectados, y la disección axilar se reservó para aquellas con ganglios linfáticos afectados. El uso de radioterapia siguió las pautas de NCCN, sobre la base del procedimiento quirúrgico y la afectación ganglionar. Después de completar el tratamiento locoregional, se continuó con la terapia sistémica según lo indicado clínicamente. Para las participantes asignadas aleatoriamente a terapia sistémica continua, se permitió la terapia locoregional retrasada para paliación a discreción del médico tratante y la paciente; esto podría incluir cirugía, radioterapia o ambas. Los datos de seguimiento se devolvieron cada 3 meses para los primeros dos años y cada 6 meses hasta los cinco años. Entre 125 pacientes asignadas aleatoriamente al brazo de terapia locoregional, 107 (85,6%) recibieron tratamiento quirúrgico: mastectomía en 75 (70,1%) y conservación de la mama en 32 (29,9%). Los márgenes quirúrgicos estaban libres de tumor en 98 (91,6%). Se administró radioterapia posoperatoria a 27 de 32 pacientes (84,4%) después de la conservación de la mama y a 44 de 75 (58,7%) después de la mastectomía. Dieciocho participantes asignadas aleatoriamente a la terapia locoregional (14,4%) no la recibieron por diferentes razones. La cirugía se completó

dentro de los 3 meses de la asignación aleatoria en 101 de 107 pacientes (94,4%). Para el resto, la terapia locoregional se completó dentro de los 6 meses de la asignación aleatoria. **Aleatorización:** El procedimiento de designación aleatoria se realizó después de un máximo de 32 semanas de terapia sistémica, aquellos con enfermedad estable o sensible y un tumor primario resecable fueron asignados aleatoriamente a la continuación de la terapia sistémica o terapia locoregional. La asignación aleatoria se realizó utilizando bloques permutados dentro de los estratos con equilibrio dinámico dentro de las instituciones principales y sus redes afiliadas. La asignación aleatoria se estratificó por el número de órganos y sistemas involucrados (≤ 1 v > 1) y por el estado del marcador (receptor hormonal y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2]) junto con el plan de tratamiento correspondiente (terapia endocrina sola, quimioterapia sola o quimioterapia con agentes dirigidos a HER2). El ensayo contempló una evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud.

El criterio principal de valoración del ensayo fue la supervivencia global (SG), definida como el tiempo transcurrido desde la asignación aleatoria hasta la muerte por cualquier causa. Los investigadores plantearon asignar aleatoriamente a 660 pacientes para identificar una mejora absoluta de la supervivencia a 3 años del 30% al 45%. Una baja tasa de incorporación requirió un plan revisado en 2013, para registrar a 368 pacientes elegibles, asumiendo que el 70% de estos demostrarían una enfermedad no progresiva después de la terapia sistémica. El estudio fue monitoreado utilizando un método secuencial de grupos por un Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMC) independiente. La comparación principal fue un análisis

por intención de tratar, que incluyó a todos los pacientes asignados aleatoriamente. La supervivencia se analizó utilizando el método de Kaplan-Meier, la prueba de rangos logarítmicos estratificada y los modelos de riesgos proporcionales de Cox estratificados. El ensayo cruzó su límite de ineficacia en el análisis intermedio, aproximadamente en el 57 % del tiempo de información, momento en el que el DSMC recomendó que se terminara el ensayo; sin embargo, la fecha límite de los datos para el informe fue el 10 de diciembre de 2019 (tiempo de información 80 %). Un criterio de valoración secundario fue el tiempo transcurrido hasta la progresión locoregional (en el grupo de terapia sistémica continua) o la recurrencia (si se había utilizado terapia locoregional previa); esto se definió como el tiempo transcurrido desde la asignación aleatoria hasta la fecha de la primera progresión locoregional o recurrencia y se siguió por separado la progresión a distancia.

De esta manera entre febrero de 2011 y julio de 2015, se inscribieron a 389 mujeres y un hombre. Los hallazgos principales en el presente trabajo sugieren que después de un período de terapia sistémica inicial que estabilizó o redujo la carga de enfermedad a distancia, los pacientes que recibieron terapia locoregional para el tumor primario no experimentaron una mejoría en la supervivencia general, en comparación con los pacientes tratados con terapia sistémica continua. Aunque la progresión local se produjo con una frecuencia significativamente menor entre los pacientes asignados aleatoriamente a la terapia locoregional, su calidad de vida general fue similar a la de los asignados aleatoriamente a la terapia sistémica continua. Por tal motivo los autores del presente ensayo concluyen que no se debe recomendar la terapia locoregional para el tumor mamario primario a pacientes con un tumor primario

asintomático y metástasis a distancia, con la expectativa de mejorar la supervivencia. Si se contempla dicho tratamiento para disminuir el riesgo de progresión local futura también se debe analizar la falta de evidencia de que mejore la calidad de vida.

Los investigadores argumentan haber realizado un ensayo prospectivo, aleatorizado, fase III diseñado para determinar si la terapia locoregional con intención terapéutica en lugar de paliativa mejora los resultados clínicos y los resultados informados por el paciente en individuos recién diagnosticados con metástasis distantes sincrónicas. El diseño contempla la importancia de la terapia sistémica, permitiendo flexibilidad en la elección de regímenes terapéuticos según la biología del tumor y las terapias contemporáneas, prueba el valor de la terapia locoregional, como se usa actualmente con intención curativa en aquellos con cáncer de mama localizado. Los autores refieren que los resultados no brindan ningún respaldo para el uso del tratamiento locoregional temprano como un medio para lograr una mejor supervivencia, con un HR de 1,11 (IC del 90 %, 0,82 a 1,52; P = 0,57). Sin embargo, se observa una mejor supervivencia libre de progresión local en pacientes que recibieron terapia locoregional temprana. Los análisis exploratorios de subgrupos basados en la edad, el estado del receptor hormonal y HER2, y los patrones metastásicos no encontraron ningún subgrupo que obtuviera un beneficio en la SG, incluidos aquellos con oligometástasis.

Los resultados, en consonancia con dos de los tres ensayos ya publicados (13,15), respaldan la conclusión de que el uso de terapia locoregional temprana para pacientes con metástasis a distancia en la presentación

inicial del cáncer de mama, no proporciona un beneficio de supervivencia y no se debe ofrecer con esta expectativa. En el caso de las personas con metástasis a distancia que postergan la terapia locoregional temprana, aproximadamente el 20 % puede llegar a necesitarla para paliación local. A medida que la terapia sistémica mejore aún más, es probable que esta conclusión siga siendo válida. Podemos considerar se trata de un ensayo clínico pertinente y de importancia dado su carácter prospectivo, aleatorizado, fase III, que trata de dar respuesta a una condición relevante para el 6% a 10% de las pacientes con CMM demostrada en países donde existe un control adecuado de esta patología, no bien registrada en países en desarrollo y por lo tanto tal vez subestimada. Pone en práctica una metodología y análisis de datos que trata de garantizar la objetividad del resultado sin dejar de tomar en cuenta que, la realización de múltiples análisis estadísticos intermedios y la interrupción precoz del ensayo aumentan la posibilidad de error, favorecen la sobreestimación del efecto y facilitan la introducción de tratamientos ineficaces (18), para esto el estudio fue monitoreado utilizando un método secuencial de grupos por un Comité de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMC) independiente.

Queda aún por definir de una manera contundente, mediante nuevos ensayos de similares características y en diversas latitudes que subgrupo de pacientes realmente pueden y deben beneficiarse de un tratamiento local regional temprano en el cáncer de mama metastásico, estadio IV de Novo.

Referencias:

- 1.Lecuona Manuela. (2020). Manejo del cáncer de mama estadio IV, monografía. Revista Argentina de Mastología. 2020, Vol 39; 142 p 52-90.

2. Bernardello Edgardo. (2017) Se justifica la cirugía en cáncer de mama metastásico? Carta Mastológica, órgano divulgativo de la Sociedad Venezolana de Mastología. Septiembre 2017, pp2-3.
3. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. (2002). Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery. 2002; 132:620-626.
4. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. (2012). Cancer loco-regional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 84(1):39-45.
5. Gómez R. Á. (2019) Cirugía en estadio IV Cáncer de mama, Rev Ven Oncol 31(3):2019 Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375659062013>.
6. Khan SA, Stewart AK, Morrow M: Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery 132:620-626, 2002
7. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al: Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. J Clin Oncol 24:2743-2749, 2006
8. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al: Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER data. Ann Surg Oncol 14:2187-2194, 2007
9. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al: Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol 13:776-782, 200610.
10. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, et al: Breast surgery in stage IV breast cancer: Impact of staging and patient selection on overall survival. Breast Cancer Res Treat 115:7- 12, 2008
11. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, et al: Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Ann Surg 247:732-738, 2008
12. Khan SA: Primary tumor resection in stage IV breast cancer: Consistent benefit, or consistent bias? Ann Surg Oncol 14:3285-3287, 2007.
13. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al: Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: An open-label randomized controlled trial. Lancet Oncol 16:1380-1388, 2015 *
14. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al: A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer. J Clin Oncol 34, 2016 (suppl 15; abstr 1005)
15. Fitzal F, Balic M, Bjelic-Radisic V, et al: Primary operation in synchronous metastasized breast cancer patients: First oncologic outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG28 POSITIVE trial. J Clin Oncol 35, 2017 (supply 15; abstr 557).
16. R. Belmonte Martínez et al, 2011. Validación de la versión española del Functional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4). Med Clin (Barc).

18.2011; 137(15):685-7) <https://www.sciencedirect.com/book/9780123821676/princ ip688>. (1les-and-practice-of-clinical-research.

19. Latour-Pérez, J., & Cabello-López, J.B.. (2007). Interrupción precoz de los ensayos clínicos: ¿Demasiado bueno para ser cierto? Medicina Intensiva, 31(9), 518-520. 0-56912007000900006&lng=es&tlng=es.



AVANZANDO EN LA DESESCALADA DE LA CIRUGÍA AXILAR EN CÁNCER DE MAMA: UNA MIRADA A LOS RESULTADOS PRIMARIOS DEL ENSAYO INSEMA

Dra. Lilian Navarro C.
Cirujano Mastólogo

2^{da} Vocal del capítulo oriental y del sur de la SVM.

Progresivamente en los últimos años se ha avanzado en la desescalada de la cirugía axilar en cáncer de mama, pero aún no está claro si la estadificación axilar quirúrgica como parte del tratamiento conservador de la mama puede omitirse sin comprometer la supervivencia.

Los resultados del ensayo ACOSOG Z0011 sentó las bases para el diseño de varios ensayos de desescalada de la omisión de la cirugía axilar en el tratamiento del cáncer de mama en estadio inicial.

El ensayo INSEMA se suma a otros tres ensayos prospectivos aleatorizados: el SOUND (Sentinel Node versus Observation after Axillary Ultrasound), BOOG 2013 08 (Dutch Breast Cancer Research Group 2013-08), y NAUTILUS (No Axillary Surgical Treatment for Lymph Node- Negative Patients after Ultra-Sonography), **los cuales están investigando la omisión de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama clínicamente negativo que serán tratadas con cirugía conservadora de la mama.**

Los resultados primarios del ensayo INSEMA (Intergroup-Sentinel-Mamma) se presentaron en el Simposio sobre Cáncer de Mama de San Antonio 2024 y se publicaron simultáneamente en línea en el New England Journal of Medicine el 12 de diciembre de 2024. Este es un ensayo prospectivo, aleatorizado y de no inferioridad realizado en 142 centros alemanes y 9 austríacos entre septiembre de 2015 y abril de 2019, que tenía como objetivo demostrar que la omisión completa de la cirugía axilar en el cáncer de mama en estadio temprano tratado con cirugía conservadora de la mama no es inferior a la biopsia del ganglio linfático centinela en lo que respecta a la supervivencia libre de enfermedad.

- Se incluyeron un total de 5502 pacientes que se sometieron a aleatorización en una proporción de 1:4.
- La población por protocolo incluyó a 4.858 pacientes.
- 962 fueron asignados a tratamiento sin cirugía axilar (omisión de la cirugía) y 3.896 a biopsia de ganglio centinela (grupo de cirugía).
- La mediana de seguimiento fue de 73,6 meses.

Características de las pacientes:

- ≥ 18 años de edad con cáncer de mama invasivo temprano, definido como:
- Tamaño del tumor ≤ 5 cm (T1-T2 clínico).
- Ganglios clínicamente negativos (cN0) según la evaluación clínica y el diagnóstico por imagen.

Importancia de la ecografía axilar

En el ensayo INSEMA al igual que el ensayo SOUND destacan el rol de la ecografía axilar en el diagnóstico de metástasis axilar. **El diagnóstico preoperatorio incluía una ecografía axilar rutinaria antes de la biopsia.** En los casos de estado cN0 en los que la ecografía indicaba la presencia de cáncer en un ganglio linfático (estado iN+), **se requería una biopsia con aguja gruesa negativa o una biopsia por aspiración con**

aguja fina del ganglio antes de la aleatorización. Se recomendó un grosor cortical superior a 2,5 mm o la ausencia de hilio graso como criterios para la identificación de ganglios linfáticos metastásicos mediante ecografía axilar.

Todas las pacientes fueron sometidas a cirugía unilateral de la mama con irradiación postoperatoria de toda la mama, independientemente del subtipo de cáncer intrínseco.

Resultados destacados:

- La tasa estimada de **supervivencia libre de enfermedad invasiva a 5 años** fue del 91,9% en el grupo de cirugía-omisión y del 91,7% en el grupo de cirugía.
- La tasa estimada de **supervivencia global** a 5 años fue del 98,2% en el grupo de cirugía-omisión y del 96,9% en el grupo de cirugía.
- Una edad igual o superior a 65 años, un tamaño tumoral preoperatorio superior a 2 cm y un grado tumoral G3 se asociaron a una menor supervivencia libre de enfermedad invasora.
- La recidiva axilar fue un resultado secundario pero importante tomando en cuenta que se trata de un ensayo centrado en la omisión de la cirugía axilar. La incidencia de recidiva fue del 1,0% en el grupo de omisión de la cirugía y del 0,3% en el grupo de cirugía. Aunque la incidencia fue baja en ambos grupos, esta diferencia no tiene ningún efecto sobre la supervivencia libre de enfermedad o global.
- Los pacientes del grupo sin cirugía axilar presentaron una menor incidencia de linfedema, mayor movilidad del brazo y menos dolor con el movimiento del brazo/hombro en comparación con el grupo de biopsia de ganglio centinela.

Este estudio suma en la discusión de sus resultados comentarios que se unen al debate en curso generado por el ensayo SOUND sobre la omisión de biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano, concluyendo en el ensayo en base a sus resultados que:

- En las pacientes con cáncer de mama invasivo cN0, T1 o T2 (el 90% de las cuales tenían cáncer clínico T1), tratadas con cirugía conservadora de la mama y radioterapia, **la omisión de la estadificación axilar quirúrgica no fue inferior a la biopsia del ganglio linfático centinela tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 6 años.**
- Las características de las pacientes ideales y elegibles para la omisión de la biopsia del ganglio centinela son: **pacientes mayores de 50 años, subtipo de tumor intrínseco luminal (RH positivo y HER2 negativo).**
- La omisión de la biopsia de ganglio centinela no compromete la supervivencia en pacientes con cáncer de mama cN0 en estadio temprano que planean someterse a una cirugía conservadora de la mama.

Además de esto, se refuerza la importancia del ultrasonido axilar en la evaluación de los ganglios linfáticos axilares, siendo relevante la descripción de su morfología para la toma de decisiones sobre todo en la potencial omisión de la biopsia de ganglio centinela. La ecografía axilar es una herramienta fundamental que parece ser el principal estudio que guiará la toma de decisiones para la cirugía axilar en cáncer de mama o su omisión, probablemente ya no se manejarán los criterios de positividad ganglionar clínica sino aquellos que deriven de la evaluación ecográfica de la axila. Cabe destacar que no se ha alcanzado un consenso sobre el valor de corte para el grosor cortical en la ecografía

axilar, sin embargo, **un grosor cortical > 3 mm puede ser el predictor ultrasonográfico más preciso de metástasis ganglionar.** Esta medida puede obtenerse mediante un procedimiento sencillo y reproducible.

Finalmente, la omisión rutinaria de la biopsia de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales con ganglios axilares clínicamente negativos que reciben tratamiento conservador de la mama requerirá una aplicación **cautelosa e individualizada**, ya que siguen habiendo pacientes en las que la información ganglionar puede reducir la intensidad de la radioterapia o influir en el tratamiento sistémico al margen de las pruebas genómicas disponibles, como lo son las pacientes jóvenes, aquellas con enfermedad de grado 3 y/o HER 2 positivo/triple negativo, en las que la quimioterapia confiere un beneficio de supervivencia para la enfermedad con ganglios positivos.

Como siempre, la discusión multidisciplinaria es un enfoque importante antes de la implementación de los ensayos SOUND e INSEMA que cambiarán en un futuro nuestra práctica clínica. Existe la posibilidad de que esta información de los ganglios linfáticos axilares sea aportada principalmente por la ecografía axilar, sin embargo, aun hará falta mucha más evidencia para cambiar los manejos clínicos actuales.

Referencia:

1.Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. *N Engl J Med*. Published online December 12, 2024. doi:10.1056/NEJMoa2412063