



Sociedad
Venezolana
de Mastología

RIF J-00331364-5

CARTA MASTOLÓGICA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGÍA



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

INFORMACIÓN DE CONTENIDO

Editorial Dr. Víctor Acosta Marín **Pág. 2**Terapia combinada con ultrasonido de baja Intensidad, microburbujas y radiación. Dr. Gregory Czarnota y Dra. María Lourdes Anzola **Pág. 4**Papel de la irradiación parcial de mama en tiempos del "fast forward". Manuel Algara y Xavier Sanz **Pág. 8**
La ética en los ensayos clínicos. Dra. Alejandra García **Pág. 13**Rol del asesoramiento genético en la oncología de precisión hoy. Lina M. Núñez. Médica clínica... **Pág. 17**

Comité Editorial

Carta Mastológica

Presidente:

Dr. Humberto López Fernández

Coordinador Editorial:

Dra. María Teresa Coutinho

REVISORES:**Cirugía:**

Dr. Felipe Saldivia

Dr. Luis Solórzano

Radiología:

Dra. Caren González

Dr. Orlando Aponte

Radioterapia:

Dr. Fabio De Lima

Dr. Eduardo Benavides

Anatomía Patológica:

Dr. Aldo Reigosa

Dr. Gino Bianchi

Oncología Médica:

Dra. Ana Cecilia Contreras

Dra. Zulay Pastrán





**Dr. Víctor Acosta Marín
Cirujano Mastólogo.**
Presidente de la Sociedad
Venezolana de Mastología

Ética, humanismo y tecnología en la formación del especialista en cáncer de mama: hacia una práctica basada en inteligencia integrada.

El vertiginoso avance de las tecnologías médicas y digitales, desde imágenes de alta resolución hasta algoritmos de inteligencia artificial (IA), está transformando la práctica y la enseñanza de la mastología. Esta transformación ofrece oportunidades invaluables para mejorar diagnóstico, estratificación de riesgo, personalización terapéutica y eficiencia en la atención. Sin embargo, el progreso tecnológico plantea también desafíos éticos, formativos y humanos que debemos abordar con responsabilidad para garantizar que la innovación sirva al paciente y a la sociedad.

Formación especializada: competencias técnicas, genética y criterio ético

La excelencia en la atención del cáncer de mama exige una formación que combine dominio técnico, actualización científica constante y juicio clínico crítico. Los especialistas deben manejar tecnologías diagnósticas y terapéuticas avanzadas, interpretar resultados complejos y tomar decisiones en el seno de equipos multidisciplinarios. Además, el conocimiento de conceptos básicos en genética clínica se ha vuelto indispensable. La incorporación de Molecular Tumor Boards con la participación de asesores genéticos para comprender a fondo la implicación de mutaciones germinales y/o somáticas (p. ej., BRCA1/2, PALB2, etc), síndromes hereditarios, interpretar resultados de pruebas genéticas, valorar

el impacto de variantes de significado incierto y coordinar la asesoría genética y el manejo familiar son competencias esenciales. Este saber permite una adecuada estratificación de riesgo, selección de estrategias preventivas y terapéuticas individualizadas, y una comunicación clara de implicaciones heredables. Pero el conocimiento técnico no es suficiente: la toma de decisiones en oncología mamaria requiere conciencia ética, sensibilidad a la vulnerabilidad del paciente y capacidad para comunicar riesgos e incertidumbres con empatía.

Humanismo en la era digital

La humanización del cuidado debe ocupar un lugar central en los programas formativos. El uso de tecnologías no puede desplazar la relación clínica; al contrario, debe potenciarla. Escuchar activamente, respetar la autonomía, comprender el impacto psicosocial del diagnóstico y las preferencias individuales son competencias que deben enseñarse, evaluarse y valorarse tanto como las destrezas procedimentales. La tecnología debe servir para liberar tiempo clínico, mejorar la comunicación y personalizar el acompañamiento, no para mecanizar decisiones.

Tecnología y radioterapia: nuevos esquemas, desescalada y medicina de precisión

La radioterapia ha evolucionado de técnica empírica a disciplina tecnológica y biológicamente informada, gracias a avances en imagenología, planificación 3D/4D, dosimetría de intensidad (IMRT/VMAT), braquiterapia optimizada y verificación por imagen (IGRT). Estos desarrollos permiten una administración de dosis más precisa, reducción de efectos adversos y adaptaciones individuales que facilitan la implantación de nuevos esquemas terapéuticos, incluyendo hipofraccionamiento (que debería ser hoy en día el "estándar") y regímenes ultra-hipofraccionados, con evidencia creciente de eficacia comparable y menor carga para la

paciente y el sistema de salud.

La desescalada terapéutica, sustentada en estratificación molecular y respuesta tumoral, plantea la posibilidad real de reducir dosis o volumen irradiado en subgrupos seleccionados (p. ej., tumores luminales y/o HER2 positivos con respuesta completa tras neoadyuvancia y cirugía conservadora), disminuyendo morbilidad sin comprometer control local. Este enfoque exige protocolos robustos, en algunos casos imagen funcional (RM, PET, CEM) y biomarcadores validados para identificar candidatas seguras a desescalada.

Inteligencia artificial: herramientas poderosas con responsabilidades claras

La IA ofrece capacidades para detectar hallazgos radiológicos, predecir respuestas terapéuticas, reducir carga de trabajo, optimizar flujos asistenciales y apoyar la investigación, incluso integrando datos genómicos con imagenología y clínica para modelos de riesgo más precisos. No obstante, su incorporación exige un enfoque cauteloso: validación rigurosa en poblaciones locales, transparencia en los modelos, vigilancia de sesgos (incluyendo subrepresentación genética), protección de datos y regulación clara sobre responsabilidad y uso clínico. La IA debe considerarse una extensión de la práctica clínica, un asistente que aporta información, pero la decisión final y la responsabilidad ética deben permanecer en manos de profesionales entrenados.

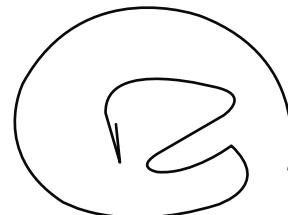
En la era de la IA y el desarrollo de algoritmos generativos debe prevalecer la inteligencia "humana". La representación insuficiente de poblaciones diversas en datasets genómicos y generativos puede traducirse en resultados inequitativos y equívocos. La fusión de todos estos componentes debería dar lugar a una "inteligencia integrada": la conjunción de inteligencia humana potenciada y herramientas tecnológicas. Todo esto centrado en una prácti-

ca mastológica especializada en su máxima expresión, con abordajes de alta precisión, pero sin perder de foco el bienestar de la paciente incluyendo su entorno.

Conclusión

La mastología contemporánea se encuentra en una encrucijada fecunda: avanzar tecnológicamente sin perder el centro humano. Preparar especialistas capaces de integrar juicio clínico, sensibilidad ética, conocimientos genéticos y competencias tecnológicas es una obligación profesional y social. Si cultivamos una inteligencia integrada donde la IA y la genética potencian, pero no reemplazan, la intelectualidad y la ética humanas, garantizaremos que la innovación sirva al bienestar de nuestras pacientes y sus familias.

La Sociedad Venezolana de Mastología tiene la responsabilidad de contribuir en este cambio formativo y ético, con impacto directo en el ejercicio diario de la mastología, promoviendo espacios de formación e información, prácticas seguras, equitativas y humanizadas en beneficio de la salud mamaria en nuestro país.



Atentamente:
Presidente, Sociedad Venezolana
de Mastología

Terapia combinada con ultrasonido de baja Intensidad, microburbujas y radiación: Un enfoque prometedor en cáncer de mama avanzado



Dr. Gregory Czarnota. Oncólogo Radioterapeuta, Científico Clínico Senior y Profesor. Departamento de Radioterapia, Sunnybrook Health Sciences Centre, Universidad de Toronto, Canadá.



Dra. Maria Lourdes Anzola. Cirujano Mastólogo e Investigadora Clínica. Departamento de Radioterapia, Hospital de Sunnybrook Health Sciences Centre Toronto, Canadá.

En el Hospital Sunnybrook de Toronto Canadá, se está desarrollando y conduciendo una terapia innovadora para el tratamiento del cáncer de mama en estadio avanzado. Se trata de un ensayo clínico en fase II, actualmente registrado y aprobado por Health Canada, FDA y ClinicalTrials.gov (NCT0663360), que investiga el uso de ultrasonido enfocado de baja intensidad (LIFU), combinado con microburbujas Definity, como método de radiosensibilización para potenciar la efectividad de la radioterapia en pacientes con cáncer de mama avanzado.

Este enfoque pionero utiliza el sistema de ultrasonido enfocado Sonalieve de Profound Medical, integrado con un equipo de resonancia magnética Philips Achieva 3T, lo que permite una localización

precisa del volumen tumoral en tiempo real. La combinación de imágenes por resonancia magnética con la administración de microburbujas y radioterapia permite una intervención guiada con alta precisión.

Es importante destacar que este ensayo clínico es el primero a nivel mundial en integrar de forma secuencial un sistema de ultrasonido enfocado guiado por resonancia magnética (MRgFUS) con un acelerador lineal (LINAC) para la administración posterior de radioterapia, lo que posibilita un control en tiempo real del tumor durante todo el tratamiento.

La fase I de este estudio (NCT04431674) incluyó a 20 pacientes con carcinoma ductal invasivo localizado en la mama o en la pared torácica. Tras una etapa preclínica de optimización, esta fase evaluó la seguridad y eficacia de administrar entre dos y tres sesiones de ultrasonido con microburbujas durante el curso de la radioterapia.

Resultados Iniciales:

A los 3 meses post-tratamiento, se observó una respuesta completa en el 50% de los tumores, respuesta parcial en el 33%, estabilidad de la enfermedad en el 10% y progresión local en solo un 7% de los casos. No se reportaron efectos secundarios significativos. Las tasas de control local del tumor fueron notablemente altas: 94% a los 6 meses, 88% a los 12 meses, y 76% a los 24 meses después del tratamiento. Estos resultados indican que esta técnica combinada tiene un alto potencial para mejorar la eficacia de la radioterapia mediante un aumento seguro y en tiempo real de la radiosensibilidad tumoral. Los hallazgos de la fase I fueron publicados en mayo de 2024 en la revista PLOS Medicine, destacando esta técnica novedosa (1).

TRATAMIENTO CON ULTRASONIDO (LIFU) Y MICROBUBUJAS

El tratamiento propuesto combina ultrasonido enfocado de baja intensidad modificado (LIFU) guiado por resonancia magnética con microburbujas (MRI-FUS+MB) junto con la radioterapia estándar, como se detalla en el Apéndice A. Los pacientes reciben la radioterapia convencional acompañada de tratamientos periódicos de MRI-FUS+MB durante todo el curso terapéutico. Todas las dosis estándar de radiación son elegibles para el estudio, permitiéndose hasta tres sesiones de MRI-FUS+MB por paciente. Estudios previos de fase I han demostrado que este enfoque es seguro y libre de eventos adversos significativos.

Los tratamientos de MRI-FUS+MB se administran durante la primera, la última fracción de radiación y una fracción intermedia determinada por el investigador principal. En cada sesión, se coloca un catéter intravenoso para la administración de agentes de contraste para resonancia magnética, microburbujas Definity y cualquier medicamento necesario, como sedantes y analgésicos, siguiendo los protocolos operativos estándar.

En la sala de resonancia magnética, los pacientes son posicionados en la mesa diseñada para el sistema LIFUS integrado. El oncólogo radioterapeuta y el operador del MRI-FUS identifican el tumor objetivo mediante imágenes de MRI, delimitando con precisión el volumen de tratamiento basado en una relación 1:1 entre células tumorales y mililitros de microburbujas.

Una vez definido el volumen, el operador inicia el tratamiento y monitorea su progreso

en tiempo real mediante mapeo por MRI, garantizando el cumplimiento estricto del plan terapéutico. El sistema de ultrasonido activa las microburbujas únicamente dentro de la celda tumoral objetivo, asegurando que la estimulación se limite al tejido canceroso sin afectar tejidos sanos circundantes. El tratamiento se realiza a una frecuencia de 0.8 MHz y una presión negativa pico de 570 kPa.

Al finalizar la insonificación de todo el volumen tumoral planificado, el operador guarda un registro completo del procedimiento. El paciente es entonces trasladado al departamento de radioterapia para recibir la dosis correspondiente, que se administra preferentemente dentro de la primera hora posterior al tratamiento MRI-FUS+MB, optimizando así el efecto de radiosensibilización.

PRE - TRATAMIENTO



POST - TRATAMIENTO (3er MES)



PRE - TRATAMIENTO

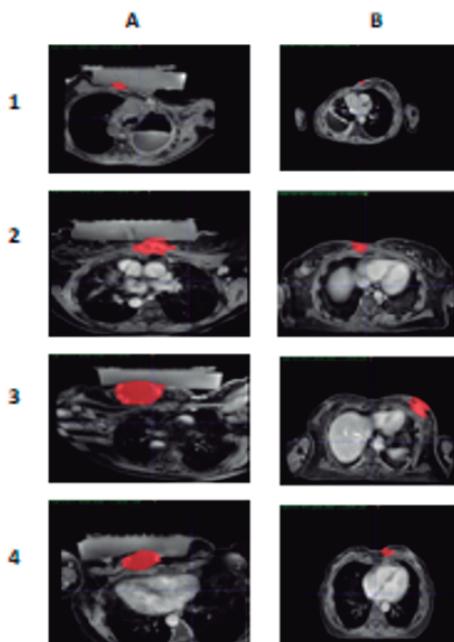


POST - TRATAMIENTO (3er MES)



DATOS CLÍNICOS

Los pacientes presentados a continuación fueron tratados con esta terapia innovadora. Las imágenes ilustran el procedimiento con microburbujas (A) y las resonancias magnéticas de seguimiento realizadas a los 3 meses post-tratamiento (B).



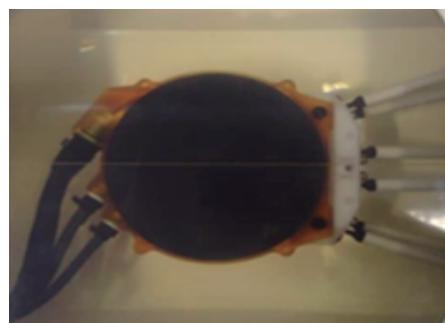
1. Cáncer de mama metastásico ductal con nueva progresión en pared torácica, receptor HER2 positivo.
2. Cáncer de mama metastásico ductal con nueva progresión en esternón, luminal.
3. Cáncer de mama metastásico lobulillar. Tumor primario en mama izquierda. Luminal.
4. Cáncer de mama izquierdo ductal invasor, ST III, triple positivo, en progresión post-neoadjuvancia.

PROXIMOS ENSAYOS CLINICOS

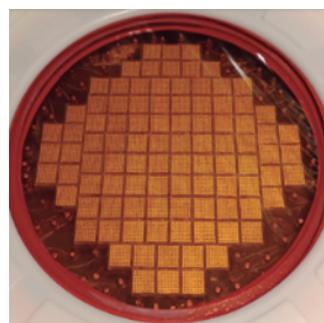
El equipo de investigación clínica ha iniciado recientemente el reclutamiento activo para la fase II, con una población objetivo de 200 pacientes, estudio aprobado por Health Canada. Paralelamente, se está llevando a cabo un nuevo estudio piloto (NCT0663360) que evalúa un dispositivo innovador de ultrasónico enfocado: el sistema Arrayus Symphony. Este equipo cuenta con 6,144 transductores, lo

que le permite tratar tumores más grandes y complejos, con tamaños de hasta 10 a 15 cm, y realizar los tratamientos de forma significativamente más rápida. Se espera que la duración del procedimiento se reduzca de aproximadamente una hora a 10 minutos o menos. Los primeros participantes ya han sido inscritos en este ensayo clínico, que incluirá a 30 pacientes con cáncer de mama recurrente e inoperable, localizado en la mama o en la pared torácica.

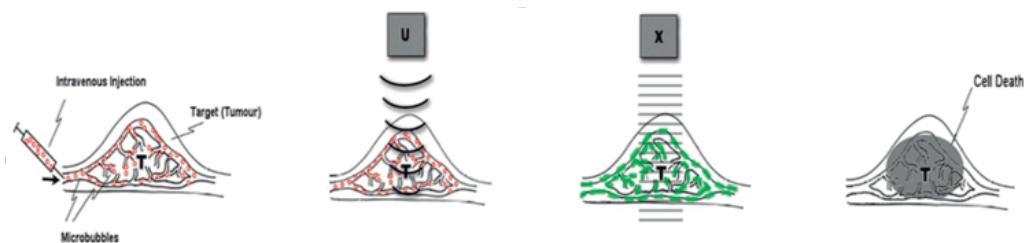
APENDICE A



FOCUSSED ULTRASOUND PROFOUND MEDICAL SONALLEVE



FOCUSSED ULTRASOUND ARRAYUS SYMPHONY



FOCUSSED ULTRASOUND MICROBUBBLES TREATMENT AND RADIATION

Referencias:

Moore-Palhares D, Dasgupta A, Saifuddin M, Anzola Pena ML, Prasla S, et al. (2024) Radiation enhancement using focussed ultrasound-stimulated microbubbles for breast cancer: A Phase 1 clinical trial. PLOS Medicine 21(5): e1004408. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004408>

Papel de la irradiación parcial de mama en tiempos del “fast forward”



Manuel Algara y Xavier Sanz.

Oncología Radioterápica- Hospital del Mar.
Universitat Pompeu Fabra. Barcelona España.
malgara@hmar.cat

Hace ya más de cuarenta años que Fisher y Veronesi demostraron que la combinación de tumorectomía seguida de irradiación de toda la mama (WBI) era equivalente a la mastectomía radical. Los excelentes resultados oncológicos, juntamente a la superioridad en términos estéticos y psicológicos han motivado que desde hace mucho tiempo sea el tratamiento estándar en las pacientes con cáncer de mama precoz, independientemente de la edad. Sin embargo, este tratamiento tenía algún inconveniente como era el desplazamiento que debían realizar diariamente y durante más de seis semanas todas las pacientes para recibir la radioterapia y la toxicidad inherente irradiación de toda la mama, tanto cutánea como pulmonar o cardíaca.

La inquietud de los oncólogos radioterápicos unida al desarrollo tecnológico ha propiciado que se diseñen estrategias más precisas y cómodas para las pacientes. Los estudios inglés y canadiense demostraron que las 6 semanas se podrían reducir a tres, aumentando ligeramente la dosis por fracción, llegando a los 2,67 Gy y disminuyendo la

dosis total a 40,5 Gy con unos resultados excepcionales, en cuanto a toxicidad y control local y a distancia. Con la idea de aumentar la precisión y disminuir aún más el número de sesiones surgió la idea de la irradiación parcial de mama (PBI) siguiendo el lema de Veronesi “Less is more”, es decir hay que pasar del tratamiento máximo tolerado al mínimo eficaz. La PBI es una estrategia terapéutica que puede utilizarse en cáncer de mama precoz, consistente en administrar la irradiación únicamente en la zona del lecho tumoral con un margen, en lugar de irradiar toda la glándula mamaria. Esta aproximación se basa en la observación de que, en pacientes de bajo riesgo, la gran mayoría de las recurrencias locales tras cirugía conservadora se producen en las inmediaciones del lecho tumoral original, mientras que las recurrencias en otras zonas de la mama son muy infrecuentes.

La PBI puede aplicarse mediante diferentes modalidades, cada una con sus características técnicas, ventajas e inconvenientes:

- Braquiterapia intersticial: implica la colocación de catéteres en el lecho tumoral, a través de los cuales se administra radiación desde una fuente radiactiva temporal. Permite una excelente conformación de la dosis y adaptación a la cavidad quirúrgica.

- Radioterapia externa: emplea aceleradores lineales convencionales, con técnicas como 3D-CRT, IMRT o VMAT, que permiten un tratamiento no invasivo y de amplia disponibilidad.
- Protones: opción menos frecuente, de coste elevado, pero con potencial para reducir aún más la dosis a órganos de riesgo.

Todas estas modalidades de tratamiento permiten reducir el volumen a irradiar, con la consiguiente disminución de dosis en los órganos vecinos y aumentar la dosis por fracción y, en muchas ocasiones, poder realizar el tratamiento en una semana.

El desarrollo tecnológico, con la llegada de la denominada radioterapia intraoperatoria

(IORT), que consiste en la administración de una única dosis de irradiación durante el acto quirúrgico, consigue disminuir todavía más el volumen irradiado y el tiempo de irradiación, ya que en unos minutos se consigue administrar toda la dosis necesaria y conseguir unos excelentes resultados oncológicos y estéticos y de calidad de vida. El hecho de disponer de varias técnicas para la realización de la PBI ha hecho que existan discusiones en cuanto a la comparabilidad entre ellas. Los partidarios de la braquiterapia defienden que es la técnica con mayor seguimiento, los de la radioterapia externa que es la técnica más factible y los de la intraoperatoria que es la más cómoda. Todos ellos tienen razón y cada grupo debe adecuarse a los recursos disponibles y a las características y prioridades de las pacientes. Lo más importante de la PBI es ser estricto en la selección de las pacientes.

Hasta aquí podríamos concluir que la PBI es mucho mejor que WBI ya que permite administrar una dosis eficaz, disminuyendo la dosis en los órganos vecinos y la duración del tratamiento. Sin embargo, a mediados de 2020 se publicó el estudio Fast-Forward que demuestra que una dosis de 26 Gy en fracciones de 5,2 Gy administradas en una semana es tan eficaz como los esquemas canadiense o inglés de 15 fracciones. Por ello, algunos autores cuestionan las ventajas de la PBI, basándose en que ésta puede tener un índice de recidiva local ligeramente superior ya que no evitaría las recidivas ocurridas más allá del lecho tumoral. Existen algunos estudios que corroboran este hecho; sin embargo, la gran mayoría de estos estudios tienen el problema de la no correcta selección de las pacientes. Para que una paciente sea candidata a PBI debe ser de bajo riesgo y cumplir una serie de criterios, aceptados por todas las sociedades científicas:

- **Edad \geq 40-50 años.**
- **Tumores unifocales T1-T2a (≤ 3 cm).**
- **Márgenes quirúrgicos negativos (≥ 2 mm en infiltrante, ≥ 5 mm en in situ).**
- **Grado histológico bajo o intermedio.**
- **Receptores hormonales positivos.**
- **Ausencia de afectación ganglionar (pN0).**
- **Sin invasión linfovascular ni perineural significativa.**

Las pacientes con carcinoma ductal in situ de bajo riesgo también pueden beneficiarse de la PBI. No está recomendada en tumores multicéntricos, triple negativos o HER2 positivos de alto riesgo, ni pacientes con márgenes quirúrgicos positivos. Existen diversos ensayos clínicos aleatorizados con más de 10.000 pacientes que demuestran la equivalencia entre PBI y WBI, en pacientes con cáncer de mama precoz de bajo riesgo. GEC-ESTRO demostró no inferioridad de la braquiterapia intersticial frente a WBI en control local a largo plazo, Florence Trial comparó IMRT-PBI con WBI, mostrando equivalencia en control local y mejores resultados cosméticos, RAPID Trial evaluó PBI con 3D-CRT, encontrando tasas similares de recurrencia, pero con ciertas diferencias estéticas, IMPORT LOW confirmó la equivalencia con reducción de toxicidad en PBI, TARGIT A demostró una equivalencia en los resultados al utilizar irradiación intraoperatoria frente a WBI. En conjunto, estos estudios respaldan el uso de PBI en pacientes seleccionadas, aunque debe destacarse que en caso de la IORT ha mostrado un ligero aumento de recidivas locales si no se aplican criterios de inclusión estrictos, ya que es la técnica que irradia un volumen inferior. A pesar de este aumento de recidiva local en pacientes que no cumplen criterios, no se ha observado una peor supervivencia.

Tal como ha sido comentado la implantación del esquema Fast-Forward ha implicado poder irradiar toda la mama en 5 días, el mismo número de sesiones que se utilizan para la PBI con braqui-

terapia o con radioterapia externa. Sin embargo, hay que recalcar, que a pesar de los avances tecnológicos y de la utilización de técnicas de última generación en la WBI como el VMAT o la irradiación en inspiración profunda (Deep Breath Hold), con la PBI se consigue una menor dosis al corazón y pulmones, con la consiguiente reducción del riesgo de toxicidades a largo plazo como cardiopatía o fibrosis pulmonar y una mejor preservación de la estética a largo plazo. Además, en caso de disponer la tecnología para la IORT puede integrarse todo el tratamiento local, cirugía e irradiación, en un único acto. Asimismo, se debe destacar que entre las innovaciones emergentes se incluyen las dosis únicas con braquiterapia o con SBRT, pudiendo realizar la PBI en una única sesión (One shot) consiguiendo acortar todavía más el tratamiento. También se está empezando a plantear la utilidad de PBI de forma preoperatoria, permite una excelente delimitación del volumen tumoral que puede comportar una disminución de la toxicidad y una posible escalada de dosis. Esta PBI preoperatoria se administra de forma exclusiva o combinada con quimio o inmunoterapia y quizás sea el primer paso para poder omitir la cirugía.

En cuanto a los inconvenientes de la PBI, esta técnica puede necesitar una mayor complejidad técnica, como en el caso de la irradiación intraoperatoria; requerir mayor experiencia y entrenamiento específico, como sería el caso de la braquiterapia; y hay que recordar que no es aplicable a todos los subtipos y estadios.

Desde una perspectiva ética, la PBI se ajusta al 'principio de mínima intervención', evitando tratamientos innecesariamente agresivos. Tecnológicamente, se beneficia de la evolución de la radioterapia hacia técnicas de alta precisión (IMRT, IGRT, SBRT) que permiten administrar dosis elevadas con gran seguridad. En términos socioeconómicos, puede facilitar el acceso al tratamiento en áreas con recursos limitados al reducir el número de sesiones. En esta línea de desescalada

terapéutica, actualmente se están analizando los datos del estudio Europa, estudio aleatorizado de dos brazos, en uno tras tumorectomía se administra PBI sin tratamiento antiestrogénico y en el otro tras la tumorectomía se administra el tratamiento antiestrogénico sin PBI, los datos preliminares demuestran que el brazo de la PBI es menos tóxico; sin embargo, se debe esperar a aumentar el seguimiento para comprobar los resultados. Como conclusión podemos decir que la WBI sigue siendo el estándar preferido para la mayoría de las pacientes con cáncer de mama precoz debido a su eficacia comprobada, menor complejidad técnica y amplio rango de aplicabilidad. Sin embargo, la PBI es una alternativa consolidada y debe reemplazar a la WBI en pacientes de bajo riesgo, con resultados equivalentes en control local y supervivencia respecto a WBI en ensayos bien diseñados. Su adopción requiere criterios estrictos de selección y disponibilidad técnica, ofrece ventajas significativas en calidad de vida y preservación estética. En la era de la medicina personalizada. La PBI es un ejemplo de cómo la oncología moderna utiliza la biología del tumor y el perfil de la paciente para diseñar tratamientos más específicos. Este enfoque es más eficiente, menos tóxico y refleja la dirección hacia la que avanza la medicina.

REFERENCIAS

B Fisher, M Bauer, R Margolese, R Poisson, Y Pilch, C Redmond, E Fisher, N Wolmark, M Deutsch, E Montague, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985 Mar 14;312(11):665-73. doi: 10.1056/NEJM198503143121101.

U Veronesi, A Banfi, M Del Vecchio, R Saccozzi, C Clemente, M Greco, A Luini, E Marubini, G Muscolino, F Rilke, et al. Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986 Sep;22(9):1085-9. doi: 10.1016/0277-5379(86)90011-8.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); S Darby, P McGale, C Correa, C Taylor, R Arriagada, M Clarke, D Cutter, C Davies, M Ewertz, J Godwin, R Gray, L Pierce, T Whelan, Y Wang, R Peto. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19.

START Trialists' Group; S M Bentzen, R K Agrawal, E G Aird, J M Barrett, P J Barrett-Lee, S M Bentzen, J M Bliss, J Brown, J A Dewar, H J Dobbs, J S Haviland, P J Hoskin, P Hopwood, P A Lawton, B J Magee, J Mills, D A L Morgan, J R Owen, S Simmons, G Sumo, M A Sydenham, K Venables, J R Yarnold. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008 Mar 29;371(9618):1098-107. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7. Epub 2008 Mar 19.

J M Hannoun-Lévi , H Marsiglia, J R Garbay, J P Gérard. Partial irradiation of the breast: why, how? *Cancer Radiother* 2003 Jun;7(3):200-9. doi: 10.1016/s1278-3218(03)00023-4.

Alberto Luini , Giovanna Gatti, Stefano Zurrida, Nina Talakhadze, Fabricio Brenelli, Daniela Gilardi, Giovanni Paganelli, Roberto Orecchia, Enrico Cassano, Giuseppe Viale, Claudia Sangalli, Bettina Ballardini, Gabriela Rosali dos Santos, Umberto Veronesi. The evolution of the conservative approach to breast cancer. *Breast* 2007 Apr; 16(2):120-9. doi: 10.1016/j.breast.2006.11.001.

Adrian Murray Brunt, Joanne S Haviland, Duncan A Wheatley, Mark A Sydenham Abdulla Alhasso, David J Bloomfield, Charlie Chan, Mark Churn , Susan Cleator, Charlotte E Coles, Andrew Goodman, Adrian Harnett Penelope Hopwood , Anna M Kirby , Cliona C Kirwan, Carolyn Morris, Zohal Nabi , Elinor Sawyer , Navita Somaiah, Liba Stones, Isabel Syndikus , Judith M Bliss, John R Yarnold; FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2020 May 23;395(10237):1613-1626. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6. Epub 2020 Apr 28.

Simona F Shaitelman , Bethany M Anderson , Douglas W Arthur , Jose G Bazan, Jennifer R Bellon, Lisa Bradfield , Charlotte E Coles, Naamit K Gerber , Madeera Kathpal, Leonard Kim , Christine Laronga, Icro Meattini , Elizabeth M Nichols, Lori J Pierce Matthew M Poppe , Patricia A Spears, Shaveta Vinayak, Timothy Whelan, Janice A Lyons. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2024 Mar-Apr; 14(2):112-132. doi: 10.1016/j.prro.2023.11.001. Epub 2023 Nov 15.

Chirag Shah, Xuefei Jia, Brian P Hobbs, Rahul D Tendulkar, Sarah M C Sittenfeld, Zahraa Al-Hilli, Douglas W Arthur, Martin E Keisch, Atif J Khan, Simona F Shaitelman, John Boyages, David Wazer, Neilendu Kundu, Frank A Vicini. Outcomes with Partial Breast Irradiation vs. Whole Breast

Irradiation: a Meta-Analysis. Ann Surg Oncol 2021 Sep;28(9):4985-4994. doi: 10.1245/s10434-020-09447-w. Epub 2021 Jan 3.

Csaba Polgár, Oliver J Ott, Guido Hildebrandt Daniela Kauer-Dorner, Hellen Knauerhase, Tibor Major, Jaroslaw Lyczek, José Luis Guinot, Jürgen Dunst, Cristina Gutierrez Miguelez, Pavel Slampa , Michael Allgäue, Kristina Lössl, Büлent Polat, György Kovács, Arnt-René Fischedick, Rainer Fietkau , Alexandra Resch, Anna Kulik, Leo Arribas, Peter Niehoff, Ferran Guedea, Annika Schlamann, Richard Pötter, Christine Gall, Wolfgang Uter, Vratislav Strnad; Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017 Feb;18(2):259-268. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30011-6. Epub 2017 Jan 14.

Icro Meattini , Kyubo Kim, Lorenzo Livi . Accelerated Partial Breast Irradiation: Florence Phase 3 Trial Experience and Future Perspectives. Am J Clin Oncol 2023 Jan 1;46(1):10-15. doi: 10.1097/COC.0000000000000968. Epub 2022 Dec 6.

Timothy J Whelan, Jim A Julian, Tanya S Berrang, Do-Hoon Kim, Isabelle Germain, Alan M Nichol, Mohamed Akra, Sophie Lavertu, Francois Germain , Anthony Fyles, Theresa Trotter Francisco E Perera, Susan Balkwill, Susan Chafe, Thomas McGowan, Thierry Muanza Wayne A Beckham, Boon H Chua, Chu Shu Gu, Mark N Levine, Ivo A Olivotto; RAPID Trial Investigators. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. Lancet 2019 Dec 14;394(10215):2165-2172. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32515-2. Epub 2019 Dec 5.

Charlotte E Coles, Clare L Griffin , Anna M Kirby , Jenny Titley, Rajiv K Agrawal Abdulla Alhasso , Indrani S Bhattacharya, Adrian M Brunt6, Laura Ciurlionis , Charlie Chan , Ellen M Donovan , Marie A Emson , Adrian N Harnett, Joanne S Haviland , Penelope Hopwood, Monica L Jefford, Ronald Kaggwa , Elinor J Sawyer , Isabel Syndikus , Yat M Tsang , Duncan A Wheatley , Maggie Wilcox , John R Yarnold, Judith M Bliss ; IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017 Sep 9;390(10099):1048-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5. Epub 2017 Aug 2.

Jayant S Vaidya , Max Bulsara, Michael Baum , Frederik Wenz , Samuele Massarut, Steffi Pigorsch, Michael Alvarado, Michael Douek, Christobel Saunders Henrik L Flyger , Wolfgang Eiermann, Chris Brew-Graves, Norman R Williams , Ingrid Potyka , Nicholas Roberts , Marcelle Bernstein, Douglas Brown , Elena Sperk, Siobhan Laws, Marc Sütterlin, Tammy Corica , Steinar Lundgren, Dennis Holmes , Lorenzo Vinante , Fernando Bozza , Montserrat Pazos , Magali Le Blanc-Onfroy, Günther Grube, Wojciech Polkowski, Konstantin J Dedes, Marcus Niewald, Jens Blohmer David McCready , Richard Hoefer, Pond Kelemen Gloria Petralia , Mary Falzon, David J Joseph Jeffrey S Tobias. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. BMJ 2020 Aug 19;370:m2836. doi: 10.1136/bmj.m2836.

La ética en los ensayos clínicos. Equilibrio entre evolución científica y responsabilidad humana



Alejandra García Novoa, MD PhD

Cirujano - Unidad de mama en Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

Un ensayo clínico es un estudio experimental, prospectivo y controlado, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de un fármaco o estrategia terapéutica en seres humanos. En el marco de la medicina basada en la evidencia, estos estudios constituyen el nivel más alto de evidencia científica, dado que la aleatorización y el enmascaramiento permiten controlar variables de confusión y minimizar sesgos en los grupos comparativos. Su diseño metodológico posibilita establecer relaciones causales entre la intervención y los resultados observados, asegurando una mayor validez de los hallazgos. Por ello, constituyen la base para la elaboración de guías y el cambio en la práctica clínica. Los ensayos clínicos se estructuran en cuatro fases secuenciales que permiten progresar desde la determinación de la dosis y el perfil de toxicidad en la fase I, a la evaluación preliminar de la eficacia en fase II, la comparación frente al tratamiento estándar en la fase III y, finalmente, la monitorización postcomercialización y farmacovigilancia (fase IV) (1). Cada fase responde a una hipótesis científica específica y se rige por estrictos principios

éticos y metodológicos que garantizan la validez del proceso y la seguridad de los participantes.

La ética, definida por la Real Academia Española (2) como el conjunto de principios y normas que rigen la conducta humana hacia el bien común, adquiere un papel central en los ensayos clínicos. Particularmente en oncología, donde las intervenciones afectan directamente la vida, el sufrimiento y la dignidad de las personas, la ética actúa como garante de que la búsqueda del conocimiento no se realice a expensas del sufrimiento de los pacientes. La historia de la investigación clínica ofrece ejemplos paradigmáticos de vulneración ética. En las décadas pasadas, se llevaron a cabo ensayos en los que a determinados grupos de pacientes se les negó el tratamiento óptimo disponible, con el objetivo de comparar la evolución natural de la enfermedad. Ejemplo de esto es el estudio Tuskegee de la sífilis (9), o algunos ensayos oncológicos tempranos en los que se retrasó intencionalmente el inicio de quimioterapia potencialmente efectiva. Esto es inaceptable desde cualquier perspectiva ética o legal (10). Por ello, a lo largo de la historia, se han creado distintos documentos de consenso internacional que pretenden asegurar el cumplimiento de los principios éticos en la investigación clínica. El primero de estos documentos creado en 1947 fue el Código de Núremberg (3), que estableció por primera vez la necesidad del consentimiento voluntario del sujeto, así como el compromiso de evitar sufrimientos innecesarios y el derecho del participante a retirarse del estudio en cualquier momento. Posteriormente, en 1964, la Asociación Médica Mundial amplió estos principios en la Declaración de Helsinki (4) destacando que el bienestar del sujeto debe prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia o la sociedad. Este documento ha sufrido múltiples revisiones y, en la actualidad, exige a los ensayos clínicos la evaluación previa por un comité de ética independiente, una justificación científica sustentada

en evidencia preclínica o ensayos previos y registrar y publicar los resultados. En 1979, el Informe Belmont (5) consolidó tres principios fundamentales que sustentan la bioética contemporánea: el respeto a la autonomía del paciente, la beneficencia entendida como maximizar los beneficios y minimizar los daños, y la justicia, haciendo referencia a la distribución equitativa de los beneficios obtenidos y no aplicarlos solo a las clases más favorecidas sino a todos los grupos sociales susceptibles de beneficiarse de ella. Algunos autores añaden un cuarto principio ético: el de no maleficencia, identificándole con el principio hipocrático de «primum non nocere». En la actualidad, se utiliza la guía de Buenas Prácticas Clínicas (6,7), que integra los principios éticos con los requisitos técnicos y regulatorios necesarios para garantizar la validez científica y legal de los ensayos clínicos. Asimismo, las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, elaboradas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, incorporan una visión más global, abordando el contexto de la vulnerabilidad, las particularidades de la investigación en los países en desarrollo y la necesidad de compensación justa a los participantes. En Europa la normativa actual (8) establece un marco jurídico que busca el equilibrio entre la protección del paciente, la transparencia de la investigación y el avance responsable del conocimiento científico, asegurando que toda investigación médica moderna se fundamente en el respeto absoluto por la dignidad y los derechos humanos. Por ello, las normativas éticas y regulatorias prohíben expresamente la privación del tratamiento estándar y exigen que cualquier investigación garantice, como mínimo, una atención equivalente a la mejor práctica clínica disponible.

En oncología, donde el riesgo de daño físico y emocional es elevado, el cumplimiento estricto de los principios éticos resulta indispensable para asegurar que los pacientes comprendan los riesgos, otorguen un consentimiento verda-

deramente informado y participen de forma voluntaria, sin imposición ni falsas expectativas (10). Ofrecer la participación en un ensayo clínico a un paciente con cáncer avanzado o en estadio terminal plantea un dilema ético complejo. Por un lado, el principio de autonomía exige respetar el derecho del paciente a decidir libremente si desea intentar una opción terapéutica experimental, incluso cuando las probabilidades de beneficio sean escasas. Por otro lado, el principio de no maleficencia impone al médico investigador a evitar daños innecesarios, especialmente en ensayos fase I, cuyo objetivo primario es la determinación del perfil de toxicidad, sin evidencia robusta de eficacia terapéutica (11). El problema se agrava cuando la desesperanza o la presión emocional inducen a los pacientes a atribuir al ensayo clínico una intención terapéutica o su última oportunidad de curación, y no verlo como un procedimiento de investigación, fenómeno conocido como "concepto terapéutico erróneo" (*therapeutic misconception*) (12). Esta distorsión cognitiva puede comprometer la validez del consentimiento informado y exige al investigador una comunicación clara, honesta y empática sobre los fines reales del estudio y los riesgos asociados. Asimismo, puede ocurrir el dilema opuesto; que, basado en una hipótesis robusta por datos preclínicos, ensayos fase II u otros ensayos clínicos publicados, la terapéutica experimental se considere superior al tratamiento estándar. En estos casos, la aleatorización a un brazo control con un tratamiento que se presume inferior puede generar dudas éticas al investigador. Así, por ejemplo, el ensayo clínico POSNOC (13) que aleatoriza mujeres con cáncer de mama y afectación ganglionar a seguimiento, linfadenectomía axilar o radioterapia inició el reclutamiento tras la publicación del ensayo clínico ACOSOG Z0011 (14) que, había confirmado la no inferioridad de omitir la linfadenectomía axilar en este grupo de enfermas. Por tanto, incluir mujeres en el estudio POSNOC (13) implicaba aleatorizar

a un grupo control (linfadenectomía axilar) sin aparente beneficio y con efectos secundarios que limitan la vida de las pacientes. Sería cuestionable justificar la asignación aleatoria a un tratamiento cuya eficacia parece inferior, sin vulnerar los principios de beneficencia y justicia. Este problema ha sido objeto de amplio debate bioético y plantea la necesidad de incorporar mecanismos que permitan modificar o detener el estudio si la evidencia emergente favorece claramente al nuevo tratamiento (15). Asimismo, se han propuesto modelos alternativos como los diseños adaptativos, los estudios con comparador activo o los ensayos con consentimiento previo a la aleatorización, con el objetivo de minimizar el conflicto ético sin comprometer la validez científica del estudio. Otra alternativa es plantear estudios prospectivos con un único brazo (experimental) que permita obtener datos de la nueva terapéutica sin necesidad de aleatorizar pacientes a una terapéutica fútil. Aunque esto podría parecer de menor nivel de evidencia, tiene rigor científico y podría considerarse más ético.

La paradoja ética de la investigación clínica en oncología radica en que el progreso médico exige, necesariamente, la experimentación. Ningún tratamiento innovador llega a la práctica clínica sin haber sido evaluado previamente en seres humanos. La ética, por tanto, no pretende limitar la investigación, sino orientarla hacia un desarrollo responsable y socialmente legítimo. Por ello, la mayoría de los ensayos clínicos se sustentan en una base preclínica sólida, donde se ha evaluado el potencial terapéutico en modelos *in vitro* o animales, y solo tras confirmar una respuesta significativa y un perfil de seguridad/toxicidad aceptable se autoriza su uso en estudios clínicos en humanos.

La investigación oncológica contemporánea intenta apoyarse en estrategias metodológicas innovadoras y diseños más sensibles éticamente, como los ensayos tipo paraguas (*umbrella*), que permiten evaluar múltiples terapias dirigidas en

una única enfermedad o tipo tumoral, estratificando a los pacientes según alteraciones moleculares o biomarcadores específicos, optimizando recursos y acelerando el desarrollo clínico (16). Otro tipo de estudio moderno son los ensayos clínicos tipo canasta (*basket trial*) que evalúa la eficacia de una única intervención terapéutica dirigida a una alteración molecular específica presente en diferentes tipos histológicos, independientemente de la localización del tumor primario (16,17). El objetivo principal de estos estudios es detectar señales de eficacia clínica en múltiples contextos tumorales, para acelerar la aprobación regulatoria si los resultados son consistentes. Estos modelos mejoran la eficiencia, reducen la exposición a tratamientos ineficaces y optimizan el beneficio clínico para los participantes.

El desafío actual consiste en mantener un delicado equilibrio entre la necesidad de innovación terapéutica y la protección integral del individuo. La legitimidad de este proceso depende de su anclaje en principios éticos sólidos que garanticen el respeto por la autonomía, la beneficencia, la justicia y la no maleficencia. La ética no debe ser concebida como un obstáculo, sino como la condición necesaria para que la investigación médica conserve su legitimidad moral. Un ensayo clínico éticamente diseñado y ejecutado no solo genera conocimiento fiable, sino que también honra el compromiso moral con los pacientes que, al participar, contribuyen con su experiencia al progreso colectivo. La investigación médica, especialmente en oncología, es un desafío que exige una vigilancia ética continua, así como una revisión crítica de los diseños de los ensayos clínicos y debe estar acompañada por una comunicación transparente, empática y científicamente honesta. Solo mediante la integración armónica entre ciencia y ética, ejerciendo el respeto por la vida humana a la vez que la búsqueda del conocimiento, la investigación clínica podrá considerarse verdaderamente exitosa y mantener su legitimidad social.

REFERENCIAS

1. Gehan EA. Trials in Cancer Research. *Environ Health Perspec.* 1979;32:31-48
2. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed., [versión 23.8 en línea]. <https://dle.rae.es> (Consultado por última vez: 12 de octubre de 2025)
3. The Nuremberg Code. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Vol 2. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1949. p. 181–182.
4. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4.
5. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington (DC): U.S. Government Printing Office; 1979.
6. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonised guideline: integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2). Geneva: ICH; 2016.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas de Buena Práctica Clínica ICH E6(R3). Madrid. 2025
8. REGLAMENTO (UE) N o 536/2014 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. 2014. L158/1-75. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2014-81089>. (Consultado por última vez: 12 de octubre de 2025).
9. Reverby SM. Examining Tuskegee: The Infamous Syphilis Study and Its Legacy. Chapel Hill: University of North Carolina Press; 2009.
10. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA.* 2000;283(20):2701–11.
11. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Rubinstein L, Budd T, et al. Risks and benefits of phase 1 oncology trials, 1991 through 2002. *N Engl J Med.* 2005;352(9):895–904.
12. Henderson GE, Churchill LR, Davis AM, Easter MM, Grady C, Joffe S, et al. Clinical trials and medical care: Defining the therapeutic misconception. *PLoS Med.* 2007;4(11):e324.
13. Goyal A, Mann GB, Fallowfield L, Duley L, Reed M, Dodwell D et al. POSNOC—POsitive Sentinel NODe: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. *BMJ Open.* 2021;11(12):e054365. doi: 10.1136/bmopen-2021-054365.
14. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(10):918–926. doi: 10.1001/jama.2017.11470.
15. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med.* 1987;317(3):141–5.
16. Lu CC, Li XN, Broglio K, Bycott P, Jiang Q, Li X et al. Practical Considerations and Recommendations for Master Protocol Framework: Basket, Umbrella and Platform Trials. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(6):1145–1154. doi: 10.1007/s43441-021-00315-7.
17. Redig AJ, Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol.* 2015;33(9):975–7.

Rol del asesoramiento genético en la oncología de precisión hoy.



Lina M. Núñez. Médica clínica y genetista universitaria especializada en tumores hereditarios.

Coordinadora Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA). Ministerio de Salud de la Nación. Argentina.

El asesoramiento genético oncológico (AGO) es un estándar de cuidado que estratifica el riesgo individual y familiar de desarrollar cáncer, con beneficios demostrados en la optimización de recursos, prevención y tratamiento. Esta estratificación involucra la realización de estudios moleculares germinales para identificar individuos con alto riesgo de cáncer y tradicionalmente es llevada a cabo por profesionales especializados (asesores genéticos/genetistas) dentro de un equipo multidisciplinario de atención. (1, 2)

La incorporación de terapias dirigidas y decisiones quirúrgico-preventivas basadas en alteraciones germinales (p. ej., BRCA1/2, PALB2) ha expandido las indicaciones de testeo más allá de la sospecha familiar y ha incorporado el diagnóstico hereditario a la práctica oncológica habitual. En este marco, el médico tratante (mastólogo u oncólogo) puede solicitar un estudio molecular para definir tratamiento sin la intervención de un asesor genético especializado, lo que se conoce actualmente como testeo mainstream ("mainstream genetic testing"). Este modelo constituye un cambio de

paradigma de AGO que ha demostrado alta aceptabilidad, mejora en tiempos, acceso y resultados comparables a la consejería tradicional cuando está bien protocolizado. (3-5) Sin embargo, dada su incorporación reciente y la complejidad del AGO, el testeo mainstream no se encuentra sistematizado y expone al médico tratante a una problemática desafiante que cuando no es abordada en forma correcta, tiene impacto negativo directo sobre el paciente y su familia. (**Ver tabla 1**).

Tabla 1. Principales consecuencias del testeo mainstream NO protocolizado

- Falta de información sobre implicancias de prevención en otros órganos.
- Pacientes con información incompleta sobre el impacto heredo-familiar del estudio.
- Desconocimiento del médico sobre cómo solicitar adecuadamente un estudio molecular.
- Estudios moleculares incompletos o insuficientes para evaluar la sospecha heredo-familiar del caso.
- Dificultades en la interpretación correcta de resultados moleculares (variantes inciertas o hallazgos incidentales).
- Seguimiento de alto riesgo y abordaje de familiares en riesgo deficiente.

La evidencia disponible en relación a la solicitud de estudios moleculares germinales por oncólogos o cirujanos tratantes es variada, con experiencias prospectivas, guías de práctica, revisiones sistemáticas y recomendaciones, principalmente en el marco de cáncer de ovario, mama, próstata y páncreas. En la mayoría de los trabajos publicados se identifica a la escasez de asesores genéticos y

al tiempo de demora hasta la obtención de resultados, como los factores más determinantes que justifican la implementación de esta línea de abordaje. Dentro de los aspectos importantes a considerar para una adecuada implementación, se recalcan como fundamentales:

- El entrenamiento de los médicos tratantes para adquirir habilidades de comunicación y conocimientos específicos de genética y AGO.
- La inclusión de asesores genéticos o genetistas (virtuales o presenciales) dentro del equipo multidisciplinario de trabajo para el soporte de casos complejos y AGO post-test en caso de resultados anormales.
- Contar con herramientas complementarias de AGO (gráficas o audiovisuales) que ayuden al médico tratante en la transmisión de información heredo-familiar sin aumentar de forma significativa los tiempos de consulta.

Las fases tradicionales del AGO involucran 3 instancias de intervención sobre las cuales se debe adaptar el accionar del médico tratante en el marco del testeo mainstream orientado a tratamiento:

1) Instancia Pre-test: es la fase en la cual se recaban los datos clínicos y familiares necesarios para una correcta evaluación del caso y se brinda al paciente información relacionada con el estudio molecular y sus implicancias para él y sus familiares.

Algunos casos pueden requerir la derivación a una consulta de AGO con asesor genético desde el inicio, ante una alta sospecha de un síndrome hereditario o el hallazgo de una patología hereditaria previamente identificada en la familia. El médico tratante es quien debe detectar estos casos para su correcta derivación.

En esta instancia se obtiene también el consentimiento informado explícito del paciente para la realización del estudio molecular.

2) Solicitud de estudio molecular: existe una amplia gama de estudios moleculares disponibles en la actualidad que involucran un numero variado de genes y distintas tecnologías.

La realización de paneles de múltiples genes seleccionados por patología (por ej: panel multi-genético para cáncer de mama hereditario) es la determinación de preferencia considerando su alto redito diagnóstico y el menor costo, capaz de cubrir en un solo estudio todo el espectro de genes accionables con implicancia terapéutica y/o riesgo heredo-familiar.

En este contexto es importante que el médico solicitante conozca los genes a incluir en el panel y los aspectos técnicos/ limitaciones de las distintas tecnologías para una adecuada solicitud. Cabe mencionar que no es infrecuente la realización de paneles multigenéticos comerciales amplios que incluyen un número fijo de genes, independientemente de los genes puntuales solicitados por el médico. Esto expone a resultados inesperados en genes no solicitados (hallazgos incidentales) que también deberán ser tenidos en cuenta como motivo de derivación a consulta de AGO con experto.

3) Instancia Post-test: el resultado del estudio molecular debe ser interpretado en el contexto clínico del caso, no solo para la indicación de tratamiento dirigido, sino también para la identificación de aquellos pacientes con cáncer hereditario o familiar que requieren una consulta de AGO por especialista. Se considera fundamental contar con asesores genéticos de consulta para esta instancia.

No solo los resultados con variantes patogénicas confirmatorias de casos hereditarios deberían ser derivados a consulta de AGO, sino también aquellos con hallazgos inciertos o incluso negativos, pero sospecha clínica de alto riesgo.

Cuando el resultado del estudio no amerite derivación a consulta de AGO (mayoría de casos esporádicos y de bajo riesgo) el médico tratante deberá igualmente informar al paciente el significado del resultado y las eventuales medidas de prevención empírica acordes a edad y estructura familiar.

La utilización de testeo germinal mainstream en oncología ya es un hecho en varios países, con

demostrados beneficios en el acceso de la población a estudios genéticos capaces de modificar el manejo terapéutico. Sin embargo, esta estrategia presenta desafíos importantes para su implementación, que requieren de inversión en capacitación profesional, generación de normativas locales y organización de los actores involucrados en equipos multidisciplinarios.

La gran mayoría de las guías y recomendaciones actuales pertenecen a países desarrollados de América del Norte y Europa, con estructuras y organizaciones de salud muy diferentes a los de países latinoamericanos. En nuestra región enfrentamos desafíos agregados a la complejidad intrínseca de esta temática, como sistemas de salud fragmentados, escasez de asesores genéticos y acceso limitado a estudios moleculares. En este contexto es de vital importancia contar con diagnósticos de situación locales y trabajar colaborativamente en la

elaboración de normativas adaptadas a nuestra realidad.

Como antecedente relevante regional, compartimos a continuación un protocolo de recomendaciones recientemente realizado en forma conjunta por el Programa Nacional de Cáncer Familiar de Argentina y la Asociación Argentina de Oncología Clínica, que aborda específicamente esta temática a partir de un diagnóstico de situación local. Consideramos que esta iniciativa es replicable en países de la región y ponemos a disposición su contenido. Se resumen a continuación las recomendaciones operativas clave para la solicitud de estudios moleculares por médico tratante en contexto de tratamiento dirigido, contenidas en el protocolo previamente mencionado (Ver Tabla 2.). En las publicaciones Full Text Online de este trabajo se puede encontrar mayor detalle sobre el proceso de desarrollo del documento (6, 7).

Tabla 2. Resumen operativo de recomendaciones clave para la práctica mastológica

Instancia	Qué debe hacer el mastólogo	Derivar a AGO si...
Pre-test	<ul style="list-style-type: none"> - Relevar ascendencia - Árbol familiar con edades de diagnóstico - Explicar herencia, implicancias familiares, posibles riesgos en otros órganos y significado de VUS - Usar materiales complementarios 	<ul style="list-style-type: none"> - Mutación familiar conocida - ≥2 familiares afectados en la misma rama; - Tumores raros - Diagnóstico temprano, bilateralidad, múltiples primarios, ascendencia askenazí - Dudas o pedido de la paciente
Solicitud de estudio molecular	<ul style="list-style-type: none"> - Panel multigénico (NGS + CNVs) genes de mama (BRCA1/2, PALB2, TP53, PTEN, STK11, CHEK2, ATM, BARD1, RAD51C/D) - Detallar técnica y lista de genes - Adjuntar resumen clínico - Advertir hallazgos incidentales 	<ul style="list-style-type: none"> - Dudas sobre alcance técnico/lista de genes - Panel comercial amplio con resultados inesperados que requieran interpretación especializada
Post-test	<ul style="list-style-type: none"> - Explicar resultados, implicancias individuales y familiares - En negativos sin alto riesgo: reforzar prevención por edad/historia, actualizar antecedentes, considerar re-evaluaciones 	<ul style="list-style-type: none"> - Siempre derivar ante mutación o variante incierta - Negativos con fuerte antecedente familiar/ diagnóstico temprano - O si existen dudas clínicas

Agradecimientos

Dra. Luisina Bruno, Médica oncóloga y asesora genética. Co-autora del Protocolo sobre el rol del Asesoramiento Genético Oncológico en el marco de oncología de precisión. (refs. 6 y 7)

REFERENCIAS

1. Tung N, Ricker C, Messersmith H, et al. Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients With Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2024;42(21):2599-2615. doi:10.1200/JCO.24.00662
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate.** Version 1.2026. National Comprehensive Cancer Network; 2025–2026. [link]
3. Bokkers K, Vlaming M, Engelhardt EG, et al. The Feasibility of Implementing Mainstream Germline Genetic Testing in Routine Cancer Care-A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):1059. Published 2022 Feb 19. doi:10.3390/cancers14041059
4. Bokkers K, Bleiker EMA, Velthuizen ME, et al. Patients' experiences with pre-test genetic counseling provided by breast cancer healthcare professionals: Results from a large prospective multicenter study. *Breast.* 2023;69:349-357. doi:10.1016/j.breast.2023.03.017
5. Kalra A, Ganesan S, Sia JJY, et al. Uptake and patient-related outcomes of mainstreaming genetic testing: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;233(4):276-291. doi:10.1016/j.ajog.2025.04.044
6. Nuñez L, et al. Protocolo sobre el rol del Asesoramiento Genético Oncológico en el marco de oncología de precisión. Diagnóstico de situación. Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2024. Libro digital, PDF Archivo Digital: descarga y online ISBN 978-631-90318-8-1 [link]
7. Bruno, L., Rodríguez Romero, A., Winocur, M., Risso Vázquez, A., Caldano, J., Kalfayan, P., Mampel, A., & Nuñez, L. (2024). Protocolo sobre el rol del asesoramiento genético oncológico en el marco de oncología de precisión. *Oncología Clínica,* 29(1), 6. <https://doi.org/10.56969/oc.v29i1.169>

