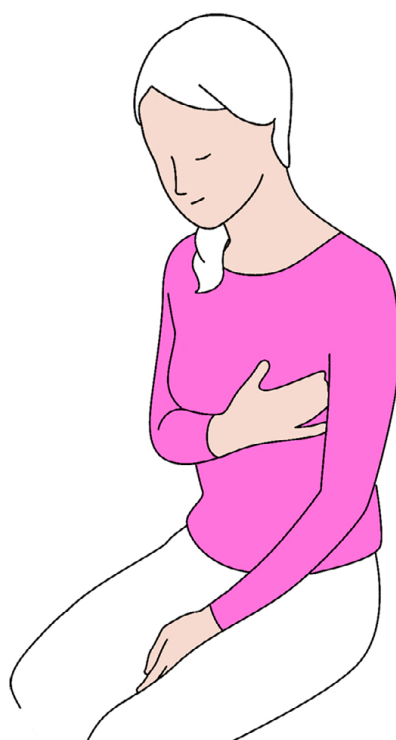


máster on-line
**ONCOLOGÍA
MÉDICA**

Cáncer de Mama










MÓDULO 1

EPIDEMIOLOGÍA, BIOLOGÍA &
ENFERMEDAD PRE-INVASIVA

Índice

MÓDULO 1. EPIDEMIOLOGÍA, BIOLOGÍA & ENFERMEDAD PRE-INVASIVA

1.1	Epidemiología del cáncer de mama	3	 ir
1.2	Estrategias preventivas y de cribado del cáncer de mama	11	 ir
1.3	Carcinoma in situ de mama	14	 ir
	caso clínico 1	23	 ir
1.4	Biología del cáncer de mama	28	 ir
1.5	Fundamentos del cáncer de mama hereditario	50	 ir
	caso clínico 2	59	 ir

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Objetivos



Conocer la relevancia y el impacto del cáncer de mama en la sociedad.



Conocer las estrategias de screening disponibles en el momento actual.



Conocer los factores de riesgo del cáncer de mama para poder promover hábitos de vida saludables que puedan ayudar a disminuir la incidencia de cáncer de mama, así como identificar a las mujeres con un mayor riesgo y que requieren un seguimiento especial.

Incidencia y mortalidad

El cáncer de mama (CM) es el tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres (unos 266.210 nuevos casos al año en EEUU) y la 2ª causa de muerte por cáncer detrás del cáncer de pulmón (40900 muertes al año). Representa el 25% de los tumores diagnosticados en mujeres. La incidencia es muy variable según la región geográfica, siendo mayor en Europa Occidental, Australia, Nueva Zelanda y Norte América, y menor en África y Asia. Es 100 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

En España, en el año 2015, se diagnosticaron más de 25000 casos de cáncer de mama invasivo, y se estima una mortalidad anual de unas 6000 mujeres. Es el tumor más prevalente considerando ambos sexos, con una prevalencia estimada de unos 100.000 casos en 2017 en España.

En nuestro país, la tasa ajustada de CM se sitúa alrededor de 85 casos por cada 100.000 mujeres-año, una posición intermedia dentro de Europa (siendo la incidencia mayor en el Norte de Europa, con tasas estandarizadas de > 140 casos por cada 100.000 mujeres-año, y menor en los países del Este). En las últimas décadas se ha objetivado un aumento de la incidencia del CM (1980-2000) con un posterior descenso.

Esta tendencia se relaciona probablemente con la implantación de los programas de cribado (asociados a un aumento inicial de la incidencia y posterior saturación), así como a un descenso en el uso de terapia hormonal sustitutiva.

Se estima que el riesgo acumulado de desarrollar un CM a los 60 años se sitúa alrededor del 3,82%, y alcanza el 8,99% a los 84 años en España.

El cáncer de mama es el tumor más frecuentemente diagnosticado en mujeres y la 2ª causa de muerte por cáncer.

Factores de riesgo

Existen multitud de factores de riesgo para el desarrollo de CM, tanto modificables como no modificables. De forma global, una gran proporción de los CM se explican por estos factores de riesgo, y justifican las amplias variaciones en la incidencia del CM en el mundo, con una mayor incidencia en los países desarrollados en comparación con los países en vías de desarrollo.

Factores de riesgo modificables

Nuliparidad	La nuliparidad podría doblar el riesgo de cáncer de mama. Aunque tras el embarazo se produce un aumento transitorio en el riesgo de CM que se mantiene durante unos 15 años, éste se sitúa por debajo del de las nulíparas tras este tiempo. Se calcula que por cada hijo se reduciría el riesgo de CM a largo plazo alrededor de un 7%.
Edad > 30 años al 1er embarazo	Mujeres con embarazos a edad joven tienen menos riesgo de cáncer de mama.
No lactancia materna	Las mujeres que dan lactancia materna tienen una reducción del riesgo de CM pre y postmenopáusico. Se estima una reducción del riesgo de CM de aproximadamente 4.3% por cada 12 meses de lactancia (consecutivos o no) comparado con mujeres que no dieron de lactar. Se produce un efecto acumulado con la paridad.
Hormonas endógenas	Altos niveles de hormonas sexuales endógenas en la menopausia duplican el riesgo de CM, siendo el mayor determinante el índice de masa corporal (IMC). En mujeres premenopáusicas es más difícil encontrar esta asociación debido a la alta variabilidad en los niveles hormonales a lo largo del ciclo menstrual, aunque parece que sí existe una asociación entre altos de niveles hormonas sexuales y CM. Por otro lado, altos niveles de IGF-1 se asocian a un mayor riesgo de CM tanto en la pre como post-menopausia, así como los altos niveles de prolactina en la post-menopausia.
Hormonas exógenas	El uso de anticonceptivos orales aumenta el riesgo de CM, aunque el incremento absoluto es bajo (RR 1.20, 1,09 a 1,38 si uso < 1 año o > 10 años), y este aumento del riesgo se mantiene durante al menos 5 años tras su finalización. La terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de CM y este incremento del riesgo se mantiene durante al menos 5 años tras su finalización. El impacto es mayor en mujeres con bajo IMC comparado con mujeres obesas (incremento del riesgo del 30% tras uso de THS x 5 años en mujeres con IMC 20 vs 8% si IMC 30) y se incrementa a mayores dosis. Mujeres expuestas a dietilestilbestrol durante el embarazo tienen mayor riesgo de CM.
Consumo de alcohol	El consumo de alcohol incrementa el riesgo de CM en mujeres pre y post menopáusicas, independientemente del tipo de alcohol. Hay una relación lineal, con un aumento del 10% por cada 10 g/día de alcohol consumido, y se objetiva aumento del riesgo incluso con consumos bajos (1 bebida/día), tanto para tumor RH+ como RH-.
Tabaquismo	La evidencia sobre el impacto del tabaquismo en la incidencia de CM es limitada, pero sí parece asociarse con un incremento del riesgo de CM, sobre todo en el caso de un consumo precoz, entre la menarquia y el primer parto.
Sobrepeso y obesidad	Existe una relación diferencial entre el peso y el CM según el estatus menopáusico. En la premenopausia se objetiva una relación inversa, con un menor riesgo a mayor IMC. Por el contrario, en la post-menopausia, el aumento de la grasa abdominal y ganancia ponderal se asocian con un mayor riesgo de CM, dado que el tejido adiposo es la principal fuente de estrógenos.
Sedentarismo	La actividad física tiene un efecto protector sobre el CM en la pre y postmenopausia.
Dieta	Una dieta rica en carne y grasas conlleva un aumento del riesgo de CM, de todos los subtipos, y un efecto más notable en mujeres premenopáusicas. Por el contrario, una alta adherencia a una dieta mediterránea, rica en fruta, verdura, y pescado, se ha asociado a un descenso en el riesgo de CM, y de forma especial de cáncer de mama triple negativo.

Un estilo de vida saludable, con un control del IMC, dieta mediterránea, abstención de alcohol y tabaco y la práctica de ejercicio físico, podrían reducir de forma notable la incidencia de CM en los países desarrollados. El retraso de la edad de maternidad, descenso de la paridad y ausencia de lactancia materna han incrementado de forma significativa la incidencia de CM en países desarrollados.

Factores de riesgo no modificables

Historia menstrual larga	La menarquia precoz se asocia de forma consistente a un aumento en el riesgo de CM (por cada año que se retrase la menarquia por encima de los 11 años se reduce el riesgo en aproximadamente un 5%). La menopausia tardía (>55 años vs < 45 años) dobla el riesgo de CM o incluso lo triplica frente a las mujeres con menopausia precoz. Por cada año que se retrasa la menopausia, aumenta el riesgo un 3%, y se estima que por cada 5 años aumenta un 17%.
Altura	Se ha objetivado una relación entre una mayor altura y un mayor riesgo de CM, con un RR 1.03 por cada 5 cm de altura de más, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Esto podría explicarse por la relación entre los factores asociados con una mayor altura y el cáncer de mama.
Edad	En el CM receptores hormonales (RH) positivo se objetiva un aumento progresivo con la edad (RR de 6 en mujeres de 50-59 años comparado con < 50 años, y RR 10 para las mayores de 70). Por el contrario, para el CM RH negativo, existe un aumento progresivo hasta los 50 años, y posterior estabilización o descenso de su incidencia.
Patología benigna de la mama	La hiperplasia epitelial usual e hiperplasia epitelial atípica conllevan un RR de CM de 1.5-2 y 2.5-4 respectivamente, tanto de CM ductal como lobulillar.
Radiación ionizante	La exposición a radiación ionizantes (pruebas radiológicas, radiación terapéutica en pared torácica por patología benigna o maligna, supervivientes de bombas atómicas) se asocia a un incremento del riesgo de CM, especialmente si la exposición ocurre en < 40 años. Parece que por encima de esta edad no conlleva un incremento del riesgo de CM.
Factores genéticos	<p>El CM por factores hereditarios representa en torno al 5-10% de los CM.</p> <ul style="list-style-type: none">De forma global, el riesgo de CM se dobla en mujeres con familiares de 1er grado con CM, y el riesgo aumenta con el número de familiares afectos, sobre todo si son a edades jóvenes.Mutación en BRCA1 y BRCA2. BRCA1 y BRCA2 son responsables del 3-5% de todos los CM y del 20-50% de los CM hereditarios. Para las portadoras de mutación, el riesgo acumulado a los 80 años de CM es del 90 y 41% para BRCA1 y BRCA2 respectivamente, y 24% y 8.4% para cáncer de ovario.Mutación en otros genes de susceptibilidad al CM de penetrancia alta o moderada: CHEK2, PTEN, TP53, ATM, STK11/LKB1, CDH1, NBS1, RAD50, BRIP1 y PALB2. Se estima que el riesgo acumulado en pacientes portadoras de mutación en PALB2 podría alcanzar el 47,5%, el 49% para las mujeres con síndrome de Li Fraumeni (mutación en TP53), alrededor del 50% para portadores de mutación en CDH1 y en torno al 25-50% para mujeres con síndrome de Cowden (mutación en PTEN).
Densidad mamográfica	Aumento del riesgo a mayor densidad mamográfica.

La exposición a altos niveles estrogénicos o durante una larga temporada (historia menstrual larga) se asocia con un incremento del riesgo de CM. Existe una interrelación entre factores genéticos y no-genéticos, estos últimos íntimamente relacionados con el entorno hormonal.

Programas de cribado poblacional

La detección precoz del CM tiene como objetivo reducir la mortalidad y otros problemas derivados de la enfermedad avanzada, mediante el diagnóstico en mujeres asintomáticas o la detección precoz de tumores sintomáticos. La detección precoz, además del descenso en la mortalidad por cáncer de mama, permite también la aplicación de tratamientos menos agresivos, con un impacto pronóstico y en la calidad de vida de las pacientes.

Dado que la mayoría de los CM son detectados por las propias pacientes, es prioritario educar a la población para que consulten de forma rápida tras la palpación de una tumoración mamaria. Sólo en torno al 1% de los nódulos mamarios palpados por la población general y alrededor del 15-25% de los palpados en el medio hospitalario se corresponderán con CM, siendo el resto patología benigna.

En España, los programas de cribado se iniciaron en Navarra en 1990 y se extendieron al resto de comunidades. Se estima que en 2011 estos programas cubrieron a > 90% de la población diana, y que participaron en torno al 71% de las mujeres.

Mamografía

Es la técnica de elección para la realización de cribado. Se estima una sensibilidad del 81-97% para la detección del cáncer de mama, y una especificidad de alrededor de un 90%. La mamografía identifica el CM mediante 4 signos fundamentales: aumento de densidad con forma y bordes específicos, microcalcificaciones, distorsión arquitectural y asimetrías entre ambas mamas. En general se realizan dos proyecciones, craneocaudal y mediolateral oblicua. Existen factores que pueden afectar a la sensibilidad de la mamografía, como la alta densidad mamaria o el tamaño de las lesiones.

Se estima que durante el periodo de realización de cribado, bianual entre los 50-69 años, se diagnosticarán unos 71 CM por cada 1000 mujeres cribadas durante los 20 años. Se calcula que se debería de cribar a 14 mujeres para diagnosticar 1 CM y a unas 111-143 mujeres para evitar 1 muerte. Por cada 250 mujeres cribadas, se realizará sobrediagnóstico en 1 de ellas. De las mujeres con falsos positivos, 1 de cada 6 mujeres requerirá un procedimiento no invasivo, y 1 de cada 33 requerirá técnicas invasivas.

Indicación : se recomienda la realización de mamografía cada 2 años, desde los 50 a los 69 años, aunque en 5 comunidades autónomas se inician a los 45. Estas recomendaciones están basadas en la conclusión de la IARC 2015/WHO de que la realización de mamografías reduce la mortalidad en mujeres de 50 a 69 años, y que este beneficio podría extenderse a aquellas de 70-74 años. Se objetiva una reducción de la mortalidad en un 40% en las mujeres de 50-69 años que se realizan mamografías periódicas. La evidencia sobre la efectividad del cribado en mujeres de 40 a 49 años es limitada, aunque parece que sí podría haber cierto beneficio en las mujeres de 45 a 50 años. Es importante destacar que el impacto sobre el descenso de la mortalidad depende del nivel de riesgo de la población sobre la que se aplica.

Por tanto, la realización de cribado con mamografía aporta beneficio neto en mujeres de 50-69 años, y es coste-efectivo en países con alta incidencia de CM.

Sin embargo, el cribado poblacional con mamografía no está exento de consecuencias adversas:

Sobrediagnóstico

Con la detección de lesiones indolentes que nunca hubieran sido detectadas ni hubieran dado problemas de no haberse realizado el screening.

Falsos positivos

Con el impacto emocional y la necesidad de realizar técnicas diagnósticas adicionales, tanto invasivas como no invasivas.

Radiación

Aunque el riesgo de tumores radioinducidos por la realización de mamografías es ampliamente compensado por el descenso de la mortalidad con el diagnóstico precoz. La dosis de radiación por mamografía se ha reducido a 1/10 de la dosis absorbida desde 1975 a 2015.

Falsos negativos

Aunque raros, pueden conllevar consecuencias graves.

Los resultados de las mamografías se clasifican según el sistema de categorías BI-RADS:

BIRADS	Definición	Actitud
BI-RADS 0	No concluyente por lectura incompleta	Necesarias pruebas complementarias
BI-RADS 1	Mama normal	Mamografía en 2 años o según indicación clínica
BI-RADS 2	Hallazgos benignos	Mamografía en 2 años o según indicación clínica
BI-RADS 3	Hallazgos probablemente benignos	Control evolutivo en 6-12 meses
BI-RADS 4	Hallazgos probablemente malignos (VPP malignidad 30-70%): 4a: requiere biopsia, pero baja sospecha de malignidad 4b: sospecha intermedia de malignidad 4c: sospecha moderada de malignidad	Biopsia
BI-RADS 5	Altamente sospechoso de malignidad (VPP malignidad > 70%)	Biopsia
BI-RADS 6	Malignidad confirmada histológicamente	

La mamografía es la única técnica de cribado que ha demostrado reducir la mortalidad por CM. Está indicada la realización de mamografías entre los 50-69 años ya que conlleva un descenso de la mortalidad por cáncer de mama.

Sin embargo, cada vez hay más debate sobre el beneficio real de los programas de cribado y su comorbilidad asociada (sobrediagnóstico, falsos positivos), tanto entre los profesionales como las mujeres. Se están evaluando estrategias de cribado basadas en el riesgo individualizado, como el ensayo WISDOM, que va a comparar el cribado basado en riesgo frente al cribado anual en 100.000 mujeres de 40-74 años en EEUU.

Ecografía mamaria

No se recomienda su realización como técnica de cribado, ya que no ha demostrado reducir la mortalidad y aumenta los falsos positivos.

RM mamaria

No es una técnica de cribado estándar poblacional. Sin embargo, sí se recomienda la realización de RM mamaria anual en pacientes de alto riesgo, complementaria a la mamografía.

Según las guías ESMO, se recomienda la realización de RM en:

Portadoras de mutación en BRCA1/2, empezando a los 25-30 años.

Familiar de primer grado con mutación en BRCA 1/2.

Síndromes genéticos como Li Fraumeni, síndrome de Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba o estos síndromes en familiares de 1er grado.

Radioterapia torácica, especialmente si administrada entre los 10 y 30 años.

Riesgo estimado a lo largo de la vida \geq 20-25% de acuerdo a escalas de riesgo (basado fundamentalmente en historia familiar).

Se puede realizar de forma concomitante con la mamografía o de forma alternante cada 6 meses, empezando 10 años antes del caso más joven de la familia.

Se estima que la RM mamaria podría tener un 10-15% de falsos positivos.

No hay datos sobre el potencial efecto del cribado con RM sobre la mortalidad por cáncer de mama.

Exploración mamaria

La autoexploración mamaria o examen físico clínico se ha asociado a una detección de tumores más temprana de tumores de mama. No ha demostrado por el contrario un descenso en la mortalidad por cáncer de mama. Por tanto, no se recomiendan como parte de los programas de screening.

1.2 ESTRATEGIAS PREVENTIVAS Y DE CRIBADO DEL CÁNCER DE MAMA

Prevención

El primer modo de prevención del cáncer de mama es el control de los factores de riesgo modificables. La adopción de un estilo de vida saludable, con una alta adherencia a la dieta mediterránea, evitar el sobrepeso y el consumo de alcohol y aumentando la práctica de ejercicio físico, podría reducir en hasta un 40% el CM en mujeres postmenopáusicas. La OMS recomienda 150 minutos de ejercicio moderado o 75 minutos de ejercicio intenso a la semana, lo que podría evitar un 10-17% de los CM. Existe una relación lineal entre la práctica de ejercicio física y la reducción del riesgo de cáncer de mama. La abstención de alcohol reduciría también el riesgo de CM. Dado que el consumo entre las mujeres españolas es bajo, se estima que su eliminación podría reducir en torno al 3% la incidencia de cáncer de mama en España.

Por otro lado, se estima que si en los países desarrollados aumentara la paridad y la lactancia materna podría reducirse de forma significativa el CM. La reducción de tratamientos hormonales (terapia hormonal sustitutiva, y en menor grado anticonceptivos orales) también ayudaría a reducir la incidencia de CM.

Quimioprevención

Existen además estrategias de quimioprevención que han demostrado ser capaces de reducir el riesgo de CM tanto in situ como tumores infiltrantes. En mujeres de alto riesgo se puede plantear la quimioprevención con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM, Tamoxifeno y raloxifeno) o inhibidores de la aromatasa.

El ensayo IBIS-I evaluó la quimioprevención con tamoxifeno durante 5 años en más de 7000 mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (por historia familiar o alteraciones benignas previas). A los 16 años de seguimiento, se objetivó una incidencia de CM del 7,0 y 9,8% en los grupos de tamoxifeno y control respectivamente ($HR=0,72$, $p=0,001$), con la máxima reducción para CM receptores hormonales positivos y carcinoma ductal in situ, y un beneficio mantenido a largo plazo (HR años 0-10 de $0,72$ y > 10 años $0,69$). No se vio por el contrario efecto en la incidencia de CM receptores hormonales negativo. Aunque se objetivó una reducción del riesgo de CM, la quimioprevención con tamoxifeno también se asoció con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y un mayor riesgo de cáncer de endometrio, aunque los números absolutos fueron bajos.

En una revisión sistemática se objetivó que el tamoxifeno podía ser ligeramente más eficaz que el raloxifeno en la prevención del CM, aunque a expensas de un mayor riesgo de cáncer de endometrio y eventos tromboembólicos. No se objetivó reducción de la mortalidad con la quimioprevención con ninguno de los SERM.

En cuanto a los inhibidores de la aromatasa, se ha estudiado la quimioprevención con anastrozol y exemestano, con resultados similares.

En el ensayo IBIS-II, se aleatorizó a 3864 mujeres postmenopáusicas con riesgo aumentado de CM a recibir anastrozol 1 mg/día x 5 años frente a placebo. Tras una mediana de seguimiento de 5 años, la incidencia de CM era del 2 y 4% en los grupos de anastrozol y placebo respectivamente (HR=0,47, $p < 0,0001$). Se asoció sin embargo a un aumento de los síntomas musculoesqueléticos, y podría reducir la masa ósea mineral. El tratamiento con exemestano 25 mg/día también demostró una reducción en la incidencia de CM invasivo en mujeres postmenopáusicas en el ensayo MAP.3.

El uso de inhibidores de la aromatasa como quimioprevención no está aún aprobada por la FDA.

Resumen de ensayos clínicos de quimioprevención

	Estudios	Riesgo de CM invasivo
Tamoxifeno vs placebo	IBIS-I NSABP P1 Royal Marsden Hospital trial Italian Tamoxifen Prevention Study	RR=0,70, IC 95% 0,59-0,82
Raloxifeno vs placebo	MORE trial ROLE trial	RR=0,44, IC 95% 0,27-0,71
Raloxifeno vs tamoxifeno	STAR	RR=1,24, IC 95% 1,05-1,47
Anastrozol vs placebo	IBIS-II	HR=0,47, IC 95% 0,32-0,68
Exemestano vs placebo	MAP.3	HR=0,35, IC 95% 0,18-0,70

La quimioprevención con SERM o inhibidores de la aromatasa ha demostrado reducir la incidencia de CM en mujeres con riesgo aumentado, aunque no ha demostrado una reducción en la mortalidad.

Bibliografía

- 1 American Cancer Society. (2018). Cancer Facts and Figures 2018.
- 2 Galceran J. (2017). Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol, 19(7):799-825.
- 3 Mork L. (2017). Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med, 377:2228-39.
- 4 Castelló A. (2014). Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. Br J Cancer, 111:1454-1462.
- 5 Toledo E. (2015). Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med, 175:1752-60.
- 6 Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer (2017).
- 7 IARC Handbooks of cancer prevention (2016). Breast Cancer Screening, volume 15.
- 8 Cardoso F. (2017). Breast cancer essentials for clinicians. ESMO Press.
- 9 Esserman L. (2017). The WISDOM study: breaking the deadlock in the breast cancer screening debate. NPJ Breast Cancer, 3:34.
- 10 Cuzick J. (2014). Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet, 383:1041-48.
- 11 Cuzick J. (2015). Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol, 16:67-75.
- 12 Nelson HD. (2013). Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 158:604-14.
- 13 Goss P. (2011). Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. N Engl J Med, 364:2381-2391.

1.3 CARCINOMA IN SITU DE MAMA

Objetivos



Conocer los métodos diagnósticos adecuados en el CDIS así como las indicaciones de tratamiento tanto quirúrgico, radioterápico como de tratamiento endocrino.



Conocer el perfil de toxicidad de los tratamientos disponibles.



Saber indicar un tratamiento u otro en función de las características de la enfermedad y del paciente.

Diagnóstico

El carcinoma in situ (CIS) de la mama representa un grupo heterogéneo de lesiones neoplásicas confinadas a los conductos (CDIS) y lóbulos de la mama (CLIS) que difieren en apariencia histológica y potencial biológico. El diagnóstico ha aumentado drásticamente desde la introducción de la mamografía de screening en cáncer de mama.

Diagnóstico por imagen

Mamografía

El 90% de las pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS) tienen microcalcificaciones sospechosas en la mamografía, siendo mucho menos frecuente el diagnóstico a partir de una lesión mamaria palpable o de alteraciones clínicas del tejido mamario. La mamografía debe ser bilateral y ampliada en la zona de las microcalcificaciones para valorar bien la extensión y la morfología de las mismas. Las microcalcificaciones pleomórficas son muy sugestivas de CDIS de alto grado nuclear.

La mamografía digital parece ser más potente en detectar microcalcificaciones y por tanto aumenta el número de casos de CDIS diagnosticados.

La mamografía normalmente infraestima la extensión del CDIS y el número de focos en la enfermedad multifocal. Las lesiones de alto grado tienden a ser continuas pero hasta la mitad de las lesiones de bajo/intermedio grado son multifocales, con gaps de hasta 1 cm entre los focos.

Resonancia magnética (RM)

No está indicada de rutina en el estudio de un CDIS pero es de utilidad para determinar la extensión de la enfermedad así como para identificar la multicentralidad y/o la enfermedad sincrónica contralateral. Es una técnica altamente sensible pero poco específica. Falla en detectar focos mamográficos ocultos de CDIS (Falsos Negativos).

La estimación del tamaño de la lesión por RM se correlaciona moderadamente bien con la evaluación patológica. Si los hallazgos de la RM son heterogéneos, hasta en un 25% de los casos se sobreestima el tamaño.

La RM no parece mejor que la mamografía para distinguir CDIS de lesiones benignas tales como hiperplasia ductal atípica o para distinguir áreas de microinvasión. Las técnicas de RM con espectroscopia y la RM dinámica parecen mejorar el diagnóstico diferencial.

Tomosíntesis digital o mamografía tridimensional

No aumenta la detección de CDIS.

Diagnóstico patológico

El diagnóstico debe ser confirmado por biopsia mamaria. Normalmente se diagnostica tras lesión sospechosa en la mamografía, la mayoría de la veces sin clínica asociada.

El diagnóstico del carcinoma ductal in situ (CDIS) es patológico y se caracteriza por la proliferación de células neoplásicas epiteliales dentro de los conductos mamarios sin invasión al estroma en el examen microscópico. Se categoriza en función del tamaño tumoral, el grado nuclear, la presencia o no de comedonecrosis y el patrón arquitectural.

Una lesión sospechosa detectada por mamografía puede ser biopsiada por biopsia con aguja gruesa (BAG) o por biopsia excisional dependiendo de las limitaciones del procedimiento estereotáxico. La punción aspiración por aguja fina (PAAF) es inadecuada para distinguir entre enfermedad in situ e invasiva, así que no está recomendada.

La mayoría de las pacientes con microcalcificaciones sospechosas en la mamografía son candidatas a una biopsia estereotáxica para la localización de dichas microcalcificaciones, siempre que el grosor de la mama en la compresión sea adecuado, la lesión no sea muy posterior y la paciente se pueda colocar en prono. La BAG guiada por eco se realizará en lesión palpable o no pero visible por eco y no solo en mamografía.

Aproximadamente entre el 10-25% de las biopsias compatibles con hiperplasia ductal atípica serán clasificadas como carcinoma in situ o invasivo tras la cirugía. Las biopsias asistidas por vacío (BAV) obtienen mayor volumen de tejido por lo que tienen menor tasa de falsos negativos comparado con las biopsias no asistidas por vacío.

Carcinoma lobular in situ

Es una lesión no invasiva diferente del CDIS desde el punto de vista morfológico, biológico y anatómico y que representa un hallazgo incidental la mayoría de los casos. No requiere tratamiento adyuvante dado que no es una entidad oncológica.

Estadificación TNM

De acuerdo con el TNM Staging System developed and maintained by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) y el International Union for Cancer Control (UICC), el CDIS se denomina como Tis (DCIS) y estadio 0, y está confinado a los conductos mamarios (TisN0M0).

Tratamiento local (cirugía y RT)

Los pacientes diagnosticados de CDIS deben someterse a tratamiento quirúrgico.

Cirugía conservadora (CC)

También llamada lumpectomía, mastectomía parcial o excisión amplia. La mayoría de veces deber llevar asociada de forma adyuvante la radioterapia.

La mastectomía alcanza excelentes cifras de supervivencia a largo plazo con tasas de recidiva local en torno al 1% pero es un tratamiento más agresivo para la mayoría de las mujeres. La CC se asocia a mayores tasas de recidiva local pero es menos agresiva.

Hay que tener en cuenta la preferencia de la paciente en todo momento.

■ Criterios para CC :

Enfermedad unifocal o multifocal

Es decir, dos o más focos limitados a un cuadrante. La enfermedad multicéntrica, es decir, uno o varios focos que afectan más de un cuadrante, en la mayoría de los casos es una contraindicación para CC.

Resección cosméticamente aceptable

Tamaño tumoral en relación al tamaño de la mama.

Márgenes quirúrgicos libres

En el caso de CDIS conseguir un margen amplio puede ser complicado si la lesión está cerca de la piel o del músculo pectoral, por tanto 2 mm o más se considera margen negativo, menor de 2 mm es próximo y en la tinta china es positivo según el reciente consenso de la SSO, ASTRO y ASCO

Mastectomía

■ Criterios para mastectomía :

La mastectomía se considera curativa hasta en el 98% de los pacientes con CDIS. Las recurrencias suelen tener que ver con márgenes quirúrgicos inapropiados o focos de carcinoma invasivo ocultos.

Las pacientes son candidatas a reconstrucción mamaria inmediata y deben someterse a BSGC. Tras la mastectomía el drenaje linfático de la mama se altera y se hace muy difícil realizar una BSGC en un segundo tiempo en el caso de que en la pieza de la mastectomía se encuentre algún foco de invasión tumoral.

Las pacientes que requieren mastectomía porque el tamaño tumoral es grande, tienen mayor probabilidad de tener algún foco invasivo en comparación con las pacientes que se someten a CC por tener un tamaño tumoral menor.

Las mujeres con CDIS tienen un ligero aumento del riesgo de desarrollar un CDIS o ca invasivo en la mama contralateral, pero la mastectomía contralateral profiláctica no tiene beneficio en la supervivencia.

La RT postmastectomía está indicada en el caso de márgenes quirúrgicos afectados tras la mastectomía sin posibilidad de ampliarlos.

Radioterapia (RT)

La RT tras la CC reduce el riesgo de recidiva local tanto en forma de CDIS como en forma de carcinoma invasivo. Los 4 grandes ensayos aleatorizados (NSABP B-17, EORTC 10853, UK/ANZ DCIS y SweDCIS trial) que recogen 3925 pacientes que comparan la CC sólo frente a la CC más RT demuestran una reducción del riesgo de recidiva local (RL) in situ o invasiva del 51% en todos los subgrupos.

El CDIS presenta un muy bajo riesgo de diseminación metastásica, pero hay que tener en cuenta que hasta la mitad de las RL son en forma de carcinoma invasivo y de éstas el 15-20% desarrollarán metástasis a los 8 años (Solin 2001), implicando una potencial reducción de la supervivencia.

En los casos en los que el riesgo de RL es bajo el beneficio del tratamiento adyuvante con RT es menor, pero no inexistente. Hoy en día no podemos predecir qué casos no van a recidivar sin RT. Por tanto, de momento, la decisión de tratamiento adyuvante con RT debe ser tomada de forma individualizada junto con la paciente balanceando el beneficio y el riesgo de cada caso.

La toxicidad tanto aguda como crónica de la RT actual es baja como se demuestra en la misma revisión Cochrane. La toxicidad aguda se refiere a toxicidad dérmica consistente

en eritema, prurito y edema de la mama, toxicidad pulmonar en forma de neumonitis o toxicidad cardiaca. Las técnicas actuales de RT han mejorado mucho la dosis en órganos de riesgo y por tanto las complicaciones a largo plazo.

La RT reduce la RL pero no influye en la supervivencia global (SG). La revisión sistemática de Goodwin de 2013 muestra que la adición de RT a la CC redujo el riesgo de cualquier evento en la mama ipsilateral, con un número necesario a tratar (NNT) de 9 para prevenir 1 RL.

El estudio NSABP B-17 publicado en 2011 muestra, a los 15 años de seguimiento, una disminución de la RL en forma de carcinoma invasivo en el grupo de CC y RT (8.9 versus 19.4 %), sin cambios en la SG.

El estudio de la RTOG 9804 analizó el beneficio de la RT vs observación tras CC en 636 pacientes con CDIS de bajo riesgo (grado 1-2, márgenes quirúrgicos >3 mm, tamaño menor o igual a 2.5 cm). Tras una mediana de seguimiento de 7 años, la RL fue baja pero significativamente menor en el grupo de RT (0.9% vs 6.7%).

■ Esquemas de RT :

El tratamiento estándar es irradiar toda la mama afecta en 5 semanas a fraccionamiento convencional (200cGy/fracc). Los esquemas de hipofraccionamiento, es decir, menor número de sesiones totales y mayor dosis por fracción, (265cGy/fracc) no se han demostrado inferiores.

La adición de un boost o sobreimpresión sobre lecho quirúrgico, es decir, aumentar la dosis en el lecho, depende de si los márgenes quirúrgicos son próximos, del grado nuclear del CDIS, del tamaño tumoral y de la edad de la paciente y se extrapolan de los datos de los ensayos aleatorizados de la EORTC sobre boost en carcinoma invasivo, en los que se aumenta el control local con la adición de un boost.

Si el inicio de la RT se alarga mas allá de 12 semanas aumenta el riesgo de RL ipsilateral, recomendándose el inicio en las 8 semanas tras la cirugía.

Se puede considerar la irradiación parcial de la mama en algunos casos seleccionados de CDIS que cumplan los siguiente criterios: mujeres mayores de 50 años, CDIS detectado en mamografía de screening, grado nuclear bajo a intermedio, ≤ 2.5 cm y resección con márgenes a ≥ 3 mm.

Oncotype DX DCIS

El análisis de la expresión de 12 genes, llamado Oncotype DX DCIS Score, cuantifica el riesgo de RL ipsilateral en forma de ca in situ o ca invasivo en mujeres tratadas con CC

sin RT. Solin y colaboradores evaluaron de manera prospectiva 327 pacientes con DCIS que participaron en el ensayo ECOG E5194, encontrando que la cohorte de bajo riesgo de DCIS presentaba a los 10 años un riesgo de recidiva del 11% sin RT. Más tarde estos datos se confirmaron en un estudio de cohortes con 718 pts tratados con CC sola y mediana de seguimiento de 9.6 años. Identificó 3 cohortes de pts (bajo, intermedio y alto riesgo) con resultado de RL a los 10 años de 12.7%, 22% y 28% respectivamente tras CC sola.

Aunque es una herramienta pensada para evitar sobretratamientos y buscar pacientes de bajo riesgo para omitir el tratamiento con RT, el 11% de RL sin RT en el grupo de bajo riesgo a los 10 años parece una cifra no demasiado asumible.

Tratamiento sistémico (indicación y alternativas terapéuticas)

El papel del tratamiento sistémico en el CDIS es reducir el riesgo de recidiva en la mama ipsilateral y contralateral. Dado el bajo riesgo de esta enfermedad de dar lugar a metástasis a distancia, la quimioterapia no está indicada.

La terapia endocrina se le ofrece a las pacientes con CDIS con receptores hormonales positivos.

No hay indicación de terapia anti-Her 2 en el CDIS. Comparado con el carcinoma invasivo, el CDIS expresa más frecuentemente la proteína HER-2, pero no se ha demostrado que el tratamiento aporte algo en esta entidad.

Aproximadamente entre el 50-75% de los CDIS tienen receptores estrogénicos (RE) y/o receptores de progesterona (RP).

Para mujeres con CDIS con RE positivos, que no se someten a mastectomía bilateral, se recomienda tamoxifeno o anastrozol (inhibidor de aromatasa) para disminuir la recidiva local pero sin impacto en la SG. Para CDIS, RE negativo, no se recomienda el tratamiento endocrino.

En el caso del tratamiento con tamoxifeno 20 mg/24h se extiende por 5 años y debe explicarse al paciente las potenciales complicaciones tales como el cáncer de endometrio y los fenómenos tromboembólicos. Se debe evitar en pacientes con historia de TVP o alteraciones proliferativas del endometrio.

Para pacientes tratadas con CC (con/sin RT) con CDIS RE positivo, la adición de tamoxifeno reduce el riesgo de RL en la mama ipsilateral y contralateral aproximadamente un 30% a los 10 y 15 años, como ilustra el análisis de dos ensayos aleatorizados (NSABP B-24 y UK/ANZDCIS) que incluye 3375 pts.

El anastrozol 1 mg/24h durante 5 años es una alternativa en mujeres postmenopáusicas con CDIS con RE positivos. Así lo demuestra el NRG Oncology/NSABP B-35 trial con 3100 pts. Con una mediana de seguimiento de 9 años, el anastrozol frente al TAM redujo significativamente más eventos en la mama en mujeres de menos de 60 años sin efecto en la SG. El grupo de TAM tuvo más cáncer de endometrio pero la diferencia no fue significativa (17 casos vs 8). Las artralgias fueron más severas en el grupo de anastrozol. El estudio IBIS -II (DCIS) también aleatorizado, doble ciego muestra las mismas conclusiones que el NSABP B-35.

Los efectos secundarios tienen que ver con la pérdida de la densidad mineral ósea, riesgo de fracturas y riesgo cardiovascular. Se debe discutir con la paciente el perfil de toxicidad.

Bibliografía

- 1 Kropcho LC, (2012). Preoperative breast MRI in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ. *Breast J* 2012; 18:151.
- 2 Bae MS, (2013). Patient age and tumor size determine the cancer yield of preoperative bilateral breast MRI in women with ductal carcinoma in situ. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:684.
- 3 National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) (Accessed on April 05, 2012)
- 4 Grace L. Smith, (2016). Toward minimizing overtreatment and undertreatment of ductal carcinoma in situ in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2016. Editorial.
- 5 Darby (2011). Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15 -year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378: 1707-1716, 2011.
- 6 Goodwin A (2013). Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast (Review)
- 7 Meena S et al (2017). Association of radiotherapy boost for ductal carcinoma in situ with local control after whole breast radiotherapy. *Jama Oncology* 2017.
- 8 Kevin S (2013). Lumectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow up of CALGB 9343. *Journal of Clinical Oncology* (2013), volume 31, num 19 2382-2387.
- 9 Ian H Kunkler (2015). Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:266-73.
- 10 Richard G Margolese (2016). Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 849-56.
- 11 Monica Morrow (2016). Society of Surgical Oncology-American Society for radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus guideline on margins for breast conserving surgery with whole breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology* 2016. ASCO Special Article.
- 12 Matteo Lazzeroni (2017). Adjuvant therapy in patients with ductal carcinoma in situ of the breast: The Pandora's box. *Cancer Treatment Reviews* 55 (2017)1-9.
- 13 K-J. Winzer (2010). Radiation Therapy and tamoxifen after breast-conserving surgery: updated results of 2x2 randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *European Journal of Cancer* 46 (2010): 95-101.
- 14 John F Forbes (2016). Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:866-73.
- 15 Beryl McCormick (2015). RTOG 9804: A prospective Randomized Trial for Good-Risk Ductal Carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *Journal of Clinical Oncology* 2015, volumen 33, number 7: 709-15.
- 16 Candace Correa (2016). Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Practical Radiation Oncology* 2016, Volume 7, Issue 2, Pages 73–79.
- 17 Up To Date: <https://www.uptodate.com/home>

CASO CLÍNICO 1

1



El médico valora la historia clínica de la paciente



Nombre	Mariela
Edad	53 años
Antecedentes	<p>Ansiedad y depresión en tto con lorazepam. Fumadora de 10 cigarrillos al día desde los 20 años.</p> <p>Antecedentes quirúrgicos: Amigdalectomía en la infancia. Apendicectomía a los 14 años. Fibroadenoma derecho e izquierdo extirpados en 1991.</p> <p>H.OBS/GINE: G3A1V2, no lactancia materna. Menarquia a los 13 años, menopausia a los 48 años. No ACOS, no THS.</p>
Motivos de consulta	<p>La paciente seguía revisiones periódicas hasta que en Abril de 2018 en la mamografía rutinaria le detectan microcalcificaciones con tendencia a la agrupación en UCE de MD (BIRADS4A) de las que se recomienda estudio histológico, siendo de baja sospecha.</p> <p>En ecografía se evidencian dos formaciones nodulares de aspecto sólido con características de benignidad en UCE de MD de 15 mm y periareolar hacia CSI de 9 mm, a valorar evolutivamente (BIRADS 3).</p>
Impresión diagnóstica	<p>BIRADS 4A. Se recomienda biopsia de las microcalcificaciones descritas en MD. De las formaciones nodulares descritas se recomienda control ecográfico evolutivo en 6 meses.</p>

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Cuál crees que es la mejor forma de diagnóstico en esta paciente?

¿Añadirías alguna prueba de imagen más?



SOLUCIÓN:

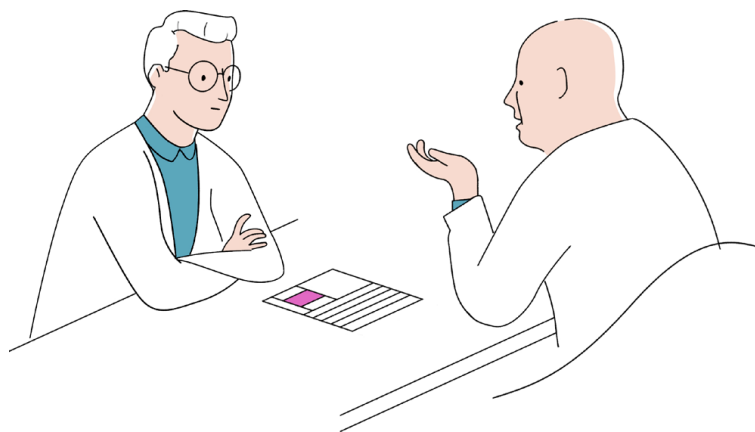
La BAG o la BAV con estereotaxia es el método de elección. Si es posible se realizará RM para descartar afectación contralateral y valorar la extensión en la mama ipsilateral.

JUSTIFICACIÓN:

La RM no está indicada de rutina en el estudio de un CDIS pero es de utilidad para determinar la extensión de la enfermedad así como para identificar la multicentralidad y/o la enfermedad sincrónica contralateral.

Una lesión sospechosa detectada por mamografía puede ser biopsiada por biopsia con aguja gruesa (BAG) o por biopsia excisional dependiendo de las limitaciones del procedimiento estereotáxico. La punción aspiración por aguja fina (PAAF) es inadecuada para distinguir entre enfermedad in situ e invasiva, así que no está recomendada.

2



El patólogo informa al oncólogo

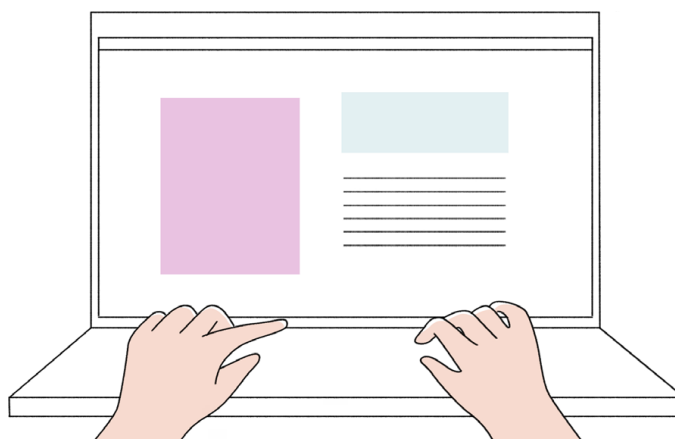
Se realiza BAV guiada por estereotaxia de microcalcificaciones en UCE de la mama derecha.

Diagnóstico anatomopatológico:

“MAMA DERECHA (CILINDROS/UCE MD)”: CARCINOMA DUCTAL “IN SITU” (GRADO III CON NECROSIS) IHQ: - RECEPTORES HORMONALES:

Estrógenos	Positivos (8/8)
Progesterona	Positivos (5/8)
Índice de proliferación (Ki67)	Aproximadamente 20%
e-CADHERINA	Positiva

3



El médico oncólogo consulta el informe

RM DE MAMA SIN/CON CONTRASTE: Se realiza estudio en planos y secuencias habituales sin y tras administración CIV en microcalcificaciones BIRADS 6 en unión de cuadrantes externos de mama derecha. Informe: Se observa captación precoz de contraste segmentaria, no masa, en unión de cuadrantes externos de mama derecha, en relación a microcalcificaciones BIRADS6 biopsiadas, con una extensión antero posterior de aproximadamente 5,3 cm, coincidiendo con la distribución de las microcalcificaciones en la mamografía. Se visualiza una imagen nodular de aproximadamente 20 mm, en unión de cuadrantes externos de mama derecha, en relación a lesión de características probablemente benignas visualizada en ecografía. No se observan ganglios patológicos axilares. En unión de cuadrantes externos de mama izquierda imagen sugestiva de ganglio intramamario de 4 mm.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Teniendo en cuenta las características del paciente y del tumor, ¿Cuál considera el mejor abordaje terapéutico en este momento?



SOLUCIÓN:

El mejor abordaje terapéutico en este momento sería la cirugía conservadora.

JUSTIFICACIÓN:

Aunque la mastectomía es una opción de tratamiento quirúrgico, en general se prefiere realizar cirugía conservadora siempre que se pueda y que la paciente esté de acuerdo y sea su preferencia.

4



El médico recibe el informe anatomopatológico de la cirugía

AJCC/UICC, TNM 8ª edición/Revisión CAP junio 2017:

Procedimiento quirúrgico	Tumorectomía
Lateralidad del espécimen	Derecha
Tamaño tumoral	Estimado en 15 x 12 mm
Tipo histológico	Carcinoma intraductal
Patrón arquitectural	Comedocarcinoma
Grado nuclear	Alto grado (grado III)
Necrosis	Presente (necrosis de tipo “comedo”)
Márgenes quirúrgicos	Libres de carcinoma intraductal. A 1 mm del margen más próximo (margen inferior).
Estadio (AJCC 8ª edición, 2017)	pTis (DCIS)
Diagnóstico	Tumorectomía mama derecha: Carcinoma mamario intraductal de alto grado histológico (G3) con comedonecrosis. Márgenes quirúrgicos libres.
IHQ : Receptores hormonales	Estrogénicos + (8/8)
Indice de proliferación (Ki 67)	20%
e-CADHERINA	+
CK 19	+

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

Teniendo en cuenta este resultado, ¿Cuál considera el mejor abordaje terapéutico en este momento?



SOLUCIÓN:

RT y HT. La RT tras la CC reduce el riesgo de recidiva local tanto en forma de CDIS como en forma de carcinoma invasivo, por lo que indicaríamos RT adyuvante.

JUSTIFICACIÓN:

Dado que el margen inferior está a 1 mm, se considera margen próximo y estaría indicado un boost tras la RT de toda la mama sobre el lecho quirúrgico.

La terapia endocrina se ofrece a las pacientes con CDIS con receptores hormonales positivos por una duración de 5 años. El papel del tratamiento sistémico en el CDIS es para reducir el riesgo de recidiva en la mama ipsilateral y contralateral. Dado el bajo riesgo de esta enfermedad de dar metástasis a distancia, la quimioterapia no está indicada. No hay indicación de terapia anti-Her 2 en el CDIS. Valoraría junto con la paciente el tratamiento con TAM o IA (mujer postmenopáusica) en función del perfil de toxicidad y el estado y preferencia de la paciente.

Objetivos



Conceptos generales sobre el proceso de carcinogénesis, invasión y metástasis aplicados al cáncer de mama.



Comprender las bases moleculares de la heterogeneidad del cáncer de mama, clasificación clásica frente a la clasificación taxonómica y avances en la caracterización genómica del CM.



Revisar las principales vías de señalización en cáncer de mama como introducción al planteamiento terapéutico en próximos capítulos.



Aproximación al papel de la biopsia líquida en CM como herramienta diagnóstica, pronóstica y para la monitorización del tratamiento (CTCs y ctDNA).

Generalidades sobre el proceso de carcinogénesis y modelos de progresión tumoral (invasión y metástasis)

El conocimiento profundo de la biología del cáncer de mama (CM) pasa por una comprensión de la biología del desarrollo de la glándula mamaria normal y su particular fisiología a lo largo de la vida del individuo. La glándula mamaria anatómicamente tiene una estructura en árbol con ductos y lobulillos formados microscópicamente por un epitelio con dos capas interna de células luminales y externa de mioepiteliales/basales. Dicho epitelio pasa por ciclos de regeneración y regresión a lo largo de los embarazos para poder cumplir con la función glandular secretora de leche. Los modelos animales y las tecnologías de secuenciación de nueva generación que permiten el análisis de célula única han ayudado a comprender los complejos mecanismos y los puntos críticos implicados en las diferentes etapas en el desarrollo de la glándula y en la adquisición de sus funciones. La interacción entre hormonas y factores de crecimiento o la identificación de las células stem mamarias son pasos fundamentales en la comprensión de estos procesos (1-3).

Tradicionalmente se ha considerado que el cáncer se desarrolla durante un periodo de latencia variable en el que las células epiteliales normales adquieren determinadas alteraciones moleculares, genéticas y epigenéticas, que conducen a la adquisición de sus señas de identidad características (inmortalidad o potencial replicativo ilimitado, resistencia a la muerte celular, señales de proliferación sostenidas y capacidad de evasión de los supresores tumorales) en varios pasos. La hipótesis más establecida sobre la historia natural del CM postula que se trata de un proceso progresivo desde lesión la pre-invasiva a la enfermedad infiltrante. Desde un punto de vista morfológico, el carcinoma ductal in situ (CDIS) parte histológicamente de la hiperplasia ductal atípica, y se define como una proliferación premaligna de células epiteliales neoplásicas confinada a la luz de los conductos mamarios, manteniendo la barrera del estrato mioepitelial y una membrana basal íntegras. Se trata de una entidad que se ha considerado precursor no obligado del carcinoma ductal invasivo (CDI). El CDIS muchas veces coexiste con el CDI en contigüidad, y los estudios epidemiológicos indican que pacientes con antecedentes de CDIS tienen mayor riesgo de desarrollar CDI en un futuro. Desde un punto de vista molecular, las alteraciones genómicas y transcriptómicas del CDIS son muchas veces similares a las presentes en el CDI, y ambas lesiones se desarrollan de forma sincrónica o metacrónica en la misma paciente, las nuevas tecnologías sin duda están contribuyendo a descubrir los mecanismos responsables de la transición del CDIS a carcinoma infiltrante (4).

Hay dos modelos fundamentales para explicar el inicio y progresión del CM. La hipótesis más clásica de la evolución clonal, se basa en que cualquier célula es potencialmente susceptible de presentar una mutación aleatoria esporádica, una combinación particular de alteraciones genéticas (mutaciones, amplificaciones o deleciones que conducen a la activación de oncogenes y la pérdida función de genes supresores) y epigenéticas (que no implican cambios en la secuencia de ADN) pueden otorgar una ventaja evolutiva a dicha célula, permitiendo su selección positiva ante diferentes presiones externas, lo cual conduciría a una transformación maligna y a la expansión de la población

alterada. Más recientemente, en el análisis de los determinantes de la tumorigénesis mamaria emerge la hipótesis de las células stem tumorales (modelo jerárquico), como explicación alternativa. Las CSCs constituyen una subpoblación minoritaria de células iniciadoras de tumores que mantienen su potencial de auto-regeneración ilimitado y la capacidad de generar diferentes linajes celulares que explicarían la heterogeneidad tumoral (5). Ambas hipótesis se fundamentan en asunciones que son muy difíciles de evaluar con los modelos experimentales actuales, siendo posiblemente una combinación de ambos modelos la que nos acerca con mayor precisión al proceso tumorigénesis mamaria (6, 7). En los últimos años el foco se ha ampliado a las células no neoplásicas que acompañan al compartimento epitelial, el papel del microambiente tumoral (TME) en el proceso de carcinogénesis parece relevante. Estudios de expresión génica han revelado cambios evolutivos significativos no solo en las células tumorales sino simultáneamente en las del TME (fibroblastos, adipocitos, células mioepiteliales, endoteliales y leucocitos), que lejos de ser elementos pasivos sufren profundas modificaciones genéticas y epigenéticas durante la transformación de enfermedad pre-invasiva a carcinoma invasivo (8, 9).

Tradicionalmente las metástasis se han considerado un evento raro que representaba el final de un largo camino por etapas. Tras la proliferación incontrolada de las células tumorales transformadas que se hacen progresivamente más agresivas, estas avanzan hacia la invasión local, seguidas de su intravasación (donde son claves procesos como la angiogénesis, transición epitelio-mesénquima o migración celular), su supervivencia en la circulación (donde la capacidad de evasión inmune, la formación de agregados de células tumorales circulantes y su relación con otras células sanguíneas como las plaquetas tienen un rol fundamental), para continuar con los procesos de extravasación y colonización de órganos a distancia. Dos modelos se han postulado para explicar el desarrollo de metástasis, el modelo de diseminación tardía de la enfermedad al que se enfrenta el modelo de diseminación precoz, con periodos de latencia variables, que se ha fundamentado en la estrecha relación genética identificada entre tumor primario y metástasis (10).

Además, el desarrollo final de metástasis a distancia no está determinado solo por la adquisición todas esas capacidades por parte de las células epiteliales, la interacción con el TME es también crucial para determinar el organotropismo y modular la compleja interacción entre el tumor primario y los diferentes nichos metastásicos (11). El CM demuestra un patrón de diseminación característico, metastatizando preferentemente a hueso (40-60%), hígado (20%), pulmón (15-30%) y en menor frecuencia a otros órganos como SNC (10-15%), si consideramos globalmente el CM sin particularizar por subtipos. El análisis de los patrones de evolución del CM y la relación entre el tumor primario sus metástasis tienen aún múltiples incógnitas por resolver, cuyo conocimiento aportará nuevas oportunidades de individualización del tratamiento (12, 13).

Subtipos intrínsecos (perfiles de expresión génica) y heterogeneidad tumoral

Existe evidencia creciente de que el CM no es una enfermedad única, sino un grupo de subtipos significativamente diferentes entre sí en su comportamiento clínico y en su sustrato biológico. Las primeras aproximaciones caracterizan morfológicamente al cáncer de mama de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, así la mayoría de CM son del tipo ductal infiltrante (75%), lobulillares (10%) o mixtos (5%) con un grupo minoritario de tumores entre los que se encuentran los subtipos papilar, apocrino, tubular, mucinoso, medular, cribiforme o metaplásico. A esta clasificación histopatológica se le añadieron los primeros biomarcadores hace más de 40 años, la expresión del receptor de estrógenos (RE) permitió identificar pacientes con un mejor pronóstico candidatas a terapia endocrina, cuyo comportamiento se perfila añadiendo la evaluación de la expresión del receptor de progesterona (RP) al panel de diagnóstico. La medición de la amplificación y sobre-expresión del receptor de membrana HER2 permitió posteriormente diferenciar a un grupo de tumores con una historia natural más agresiva potencialmente candidatos a terapia de diana anti-HER2 (17-20%).

Por exclusión, en la caracterización del CM con estos 3 marcadores existe un grupo de tumores, triples negativos (15-20%) cuyo comportamiento es globalmente más agresivo y en los que la quimioterapia es la herramienta terapéutica fundamental. Así, los marcadores inmunohistoquímicos (IHQ) han servido de herramienta fundamental para definir el CM en la práctica clínica tradicionalmente, pero los avances tecnológicos en biología molecular (análisis transcriptómico, genómico, proteómico) de los tumores permiten mejorar la clasificación del CM y proponer nuevos biomarcadores candidatos. Hay 3 grandes cohortes que incluyen miles de pacientes con CM, que han sido claves en la definición de una clasificación del CM basada en análisis moleculares de alta resolución que aportan diferentes niveles de información complementaria, se trata del proyecto TCGA (The Cancer Genome Atlas), el International Cancer Genome Consortium y el proyecto METABRIC (Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium). La integración en el diagnóstico del CM de los datos histopatológicos con la información clínica y molecular tiene hoy repercusión en la toma de decisiones terapéuticas adaptadas que impactan directamente en el cuidado de las pacientes, en su seguimiento, y en el desarrollo de nuevas terapias dentro ensayos clínicos.

La posibilidad de analizar mRNA con la tecnología de microarrays fue el paso clave que permitió un avance fundamental en el conocimiento de la biología molecular del CM. Hace más de 15 años los equipos de Perou y Sorlie (14,15) identificaron y definieron así los subtipos intrínsecos de CM (luminal A, luminal B, normal-like, HER2-enriquecido y basal-like) basándose en perfiles de expresión génica. Estos subtipos presentaban diferencias críticas en términos de incidencia, supervivencia y respuesta al tratamiento, y resultaron altamente reproducibles en diferentes series complementando la información aportada por los marcadores clínico-patológicos clásicos.

Los tumores luminales se subdividen en A y B constituyendo un subgrupo intrínseco heterogéneo, los **luminales A** representan 30-70% de los tumores y se caracterizan por tener un grado histológico bajo, escaso pleomorfismo nuclear e incluir subtipos histológicos de menor índice mitótico (tubular, cribiforme, mucinoso y lobulillar) asociados tradicionalmente a buen pronóstico. Suelen expresar RE y RP y genes regulados por estrógenos, como BCL2, FOXA1 o GATA3, tienen un índice proliferativo habitualmente bajo ($Ki\ 67 < 13\%$) y baja expresión de genes de proliferación. Sin embargo, el subtipo **luminal B**, 15-20% de los CM, presenta un fenotipo más agresivo con grados histológicos e índices proliferativos más altos, suelen expresar RE pero tienen niveles de expresión génica de RE y genes relacionados más bajos que los luminales A, con una marcada expresión de genes de proliferación, y presencia frecuente de mutaciones en p53, algunos de ellos también sobre-expresan HER2 y en general tienen un peor pronóstico.

El subtipo **HER2-enriquecido** incluye tumores más agresivos candidatos a tratamiento con anti-HER2, representan aproximadamente el 15% de todos los CM. Tienen niveles altos de expresión del gen HER2 y genes relacionados con el mismo, el 60% de los tumores clínicamente HER2+ pertenecen a este subtipo, son altamente proliferativos con grados histológicos y nucleares altos, y frecuentes mutaciones en p53, casi 30-40% de ellos expresan RE (16,17).

El subtipo **basal** representa el 10-20% de los tumores, la mayoría son CM triple-negativos (70-80%), es un grupo altamente agresivo, suele darse en pacientes jóvenes y con frecuencia portadoras de alteraciones en BRCA1, frecuentemente aneuploides, y con más de un 50% de mutaciones en p53. Más recientemente se describió el subtipo claudin-low que comparte algunas características de expresión génica con los tumores basales. Se caracteriza por una baja expresión de genes luminales y HER2, siendo tumores típicamente triple-negativo, que presentan baja expresión de ESR1, GATA3 y CK 8/18. El grupo de genes intrínsecos de proteínas de adhesión célula-célula está poco expresado en los tumores claudin-low (incluyendo claudinas 3, 4, 7, cingulina y ocludina implicados en las uniones estrecha, y e-cadherina), frente a una alta expresión de genes de respuesta inmune indicativos de una alta infiltración inmune en este subtipo. El grupo de genes de proliferación presenta bajos niveles de expresión, frente al de genes relacionados con mesénquima/matriz extracelular (laminina o integrina-alfa7) que se encuentra altamente expresado, estos tumores están enriquecidos en marcadores de células stem y representan un 5-10% de los tumores de mama (18).

La presencia del subtipo **normal-like** es controvertida (5-10%), no está claro si se trata de un subtipo real o contaminación por tejido normal de las muestras analizadas, de hecho, la microdissección de muestras permite minimizar la presencia de este subtipo y los perfiles de expresión en líneas celulares no lo identifican.

En 2011, el consenso internacional de expertos de St Gallen adoptó una aproximación basada en subtipos intrínsecos para establecer las recomendaciones de tratamiento adyuvante en pacientes con CM precoz. Sin embargo, a pesar de los múltiples intentos realizados por encontrar una definición subrogada de la clasificación genómica basada en un panel inmunohistoquímico aplicable en la práctica clínica [luminal A (RE+, RP+, HER2-, KI 67 < 14%), luminal B (RE+, RP+, HER2-, Ki67>14%), luminal/HER2+ (RE+, RP+, HER2+), HER2+ (HER2+, RE y RP-) y basal (RE-, RP-, HER2-, EGFR- y CK5/6).], la concordancia no es completa como se ha demostrado en múltiples trabajos que han puesto de manifiesto sus limitaciones (19,20). Los perfiles de expresión génica rápidamente se han aplicado al desarrollo de tests multigenéticos (MammaPrint, OncotypeDx, Prosigna, Endopredict...) que mejoren la capacidad pronóstica/predictiva de los tradicionales factores clínico-patológicos considerados en el algoritmo de toma de decisiones, permitiendo identificar pacientes con buen pronóstico en los que omitir el uso de quimioterapia adyuvante o mejorando la predicción de recaídas a largo plazo, como será desarrollado en módulos posteriores (21). La tecnología actual en técnicas de secuenciación masiva nos permite también dar un paso más allá del recuento de niveles de RNA, aportando información sobre cambios en el patrón de splicing de RNA o perfiles de RNA no-codificantes que profundizan en la diversidad del CM.

Grandes consorcios internacionales como TCGA o METABRIC están permitiendo avanzar en la caracterización de la heterogeneidad del CM un paso más allá de la transcriptómica. La inestabilidad genómica (cambios en la estructura del DNA y el número de copias) es una señal de identidad del cáncer que puede ser evaluada con la tecnología actual. Así se han definido subtipos de CM de acuerdo a patrones de alteración del número de copias del DNA en paralelo a la clasificación taxonómica por el grupo de Hicks et al (22). Los patrones detectados definen 3 subtipos principales de CM: subtipo simplex asociado con buen pronóstico con extensos segmentos de duplicaciones y deleciones; subtipo amplifier o firestorm asociado con altos niveles focales de amplificación con deleciones intermitentes que suele incluir tumores luminal B o HER2-enriquecidos, y subtipo complex o sawtooth asociado con múltiples amplificaciones y pérdidas en segmentos estrechos dispersos a través del genoma afectando a casi todos los cromosomas, más común en subtipos agresivos de CM triple-negativo o fenotipos basales. Más recientemente se han definido perfiles de CM basados en los patrones de reordenamiento derivados de datos de secuenciación genómica completa que representan un paso más en el conocimiento de estas alteraciones genómicas del CM (23).

El TCGA ha ayudado a profundizar en el conocimiento de la BL del CM más allá de la identificación de los subtipos intrínsecos de CM, gracias a la información integrada procedente de 6 plataformas diferentes (análisis de número de copias DNA, patrones metilación DNA, secuenciación de exoma, análisis de mRNA, secuenciación de microRNA y análisis de expresión proteica) (24). Así se ha descubierto una gran similitud biológica entre los tumores basal-like de mama y los carcinomas de ovario serosos de alto grado, y se ha confirmado la existencia de 4 subtipos biológicos principales de CM. Los tumores luminales A presentan frecuentes mutaciones en PIK3CA (49%), TP53 (12%), GATA3 (14%) y MAP3K1 (14%); baja expresión de CDKN2C y alta expresión de RB1, son mayoritariamente diploides, con frecuente presencia de amp 11q13.3 (24%). Las

mutaciones en TP53 (32%), ganancias de MDM2 (31%), mut PIK3CA (32%) o MAP3K1 (5%) están presentes en tumores luminales B, hasta el 58% presentan amplificación de la ciclina D1 (29% en luminales A) y ganancias en CDK4 (25%). Los tumores luminales B como los basal-like y HER2-enriquecidos son predominantemente aneuploides mayor tasa de amp 11q13.3 (51%) que los luminales A, hay un grupo de tumores que presentan un patrón fenotípico hipermetilado entre ellos y desde un punto de vista de expresión proteica es elevada la de FOXM1 y MYC. Las mutaciones en TP53 son más frecuentes aún en tumores basal-like (84%) con pérdidas/mutaciones de PTEN hasta en el 35% de los casos y 30% de pérdidas de INPP4B, la expresión de CDKN2A es alta con baja expresión de RB1. La mayoría de los tumores basales son aneuploides y se caracterizan por una gran inestabilidad genómica y ganancias focales de MYC hasta en el 40% de los casos. Suelen presentar fenotipos hipometilados y alta expresión de proteínas implicadas en la reparación del DNA. Finalmente, los tumores HER2-enriquecidos también presentan frecuentes mutaciones en TP53 (75%) y ganancias de MDM2 (30%), las mutaciones en PIK3CA son frecuentes (42%) con similares pérdidas de INPP4B (30%) que el subtipo basal. También son tumores mayoritariamente aneuploides con gran inestabilidad genómica, destacando las amplificaciones de HER2 (71%), y desde un punto de vista de expresión proteica alta presencia de EGFR y HER2. El proyecto Pan-Cancer Atlas plantea hasta que punto los perfiles genómicos se comparten entre tumores de tejidos diferentes, en lo que respecta al CM hay un patrón claramente divergente en dos grupos principales, el grupo C3-BRCA/luminal que contiene los tumores luminales (A y B) y HER2-enriquecidos, frente a otro grupo C4-BRCA/basal que contiene a los tumores basal-like propiamente dichos. Estos datos apoyados en patrones epidemiológicos del CM sugieren que el origen del CM puede proceder de dos compartimentos celulares principales, el basal/mioepitelial y el luminal, si bien los procesos de promoción y progresión tumoral subsiguientes demuestran ser complejos y condicionantes de la importante heterogeneidad tumoral del CM (25, 26).

El consorcio METABRIC ha comunicado un análisis exhaustivo de más de 2000 casos de CM integrando información de alteración en número de copias y perfiles de expresión génica para descubrir subtipos de CM. Curtis et al definen 10 integrative clusters, 6 de los cuales (IntClust 1, 2, 3, 6, 7 y 8) concentran las muestras RE positivas con dominancia de tumores luminal A (IntClust 3, 7 y 8) y B (IntClust 1,6 y 9). El IntClust 2 está enriquecido en tumores luminales de mal pronóstico con alteraciones cis 11q13/14 y el IntClust4 aúna tumores RE positivos y negativos de distintos subtipos intrínsecos sin alteraciones en número de copias con baja inestabilidad genómica. Los tumores HER2-enriquecidos, independientemente de la expresión del RE, caracterizados por alteraciones en el cromosoma 17 como driver se concentran en el IntClust 5, y los tumores basales patológicamente triple-negativos, asociados a un peor pronóstico, se concentran en el grupo IntClust 10 caracterizados por alteraciones en el número de copias de múltiples cromosomas (27, 28).

Además de los datos del TCGA previamente mencionados (24), varias series de datos van definiendo el panorama mutacional del CM gracias a las técnicas de secuenciación masiva de DNA (29-32). Los datos de METABRIC en este sentido señalan a TP53, PIK3CA, MYC, CCND1, PTEN, FGFR1, GATA3, RB1, ERBB3 y MAP3K1 como los genes más

frecuentemente mutados en CM. Dentro de ellos, las mutaciones en PIK3CA, GATA3, MAP3K1, KMT2C y CBFB son más frecuentes en tumores RE positivo, concentrándose las mutaciones en PIK3CA en tumores RE positivo de buen pronóstico (IntClust 3, 7 y 8), frente a los de pronóstico intermedio que tienen menor enriquecimiento en dichas mutaciones (IntClust 1, 2 y 6) (28,30).

Hay algunos tipos de CM que han merecido un esfuerzo específico de caracterización por su particular comportamiento como son el CM triple-negativo y el lobulillar.

Caracterización molecular del CM triple negativo (CMTN)

CMTN se define por la ausencia de expresión de los 3 marcadores IHQ clásicos del CM, y constituye un subgrupo con un pronóstico globalmente desfavorable. Desde un punto de vista taxonómico, el 70-80% de los CMTN se incluyen en el subtipo basal y solo un 20-30% no basales incluirán tumores luminales y HER2-enriquecidos. Diferentes equipos se han centrado en caracterizar esta completa entidad, así el grupo de Vanderbilt definió 6 perfiles diferenciales de expresión génica para el CMTN (basales 1 y 2, mesenquimal, inmunomodulado, mesenquimal stem-like y luminal-receptor androgénico-AR) posteriormente concentrados en 4 subtipos (basales 1 y 2, mesenquimal y luminal-AR) eliminando subtipos que pueden reflejar datos del TME adyacente más que del propio tumor, hay datos retrospectivos que indican que esta clasificación pudiera ser predictora de respuesta a tratamiento neoadyuvante y supervivencia (33, 34). El grupo de Baylor estableció de manera independiente una clasificación en 4 subtipos (luminal-AR, mesenquimal, basal-inmunosuprimido y basal-inmunoactivado) de la cual emergen potenciales dianas para el tratamiento (35), y en 3 categorías lo divide el grupo francés (luminal-AR, basal-immune-low y basal immune-high) enfatizando la importancia de la respuesta inmune del huésped en este subtipo de CM (36). Más recientemente, el equipo de Bareche et al (37) ha integrado datos de mutaciones somáticas, alteración en número de copias y perfiles transcripcionales de METABRIC y TCGA, identificando potenciales alteraciones diana para cada subtipo de CMTN. Así el subtipo basal-like 1 es el más inestable con alta tasa de mutaciones en TP53 y deleciones en número de copias de genes relacionado con la reparación del DNA (BRCA2, MDM2, PTEN, RB1 y TP53), los tumores luminal-AR se asocian a mayor carga mutacional con enriquecimiento en mutaciones en PIK3CA, AKT1 y CDH1, los subtipos mesenquimal y mesenquimal stem-like se asocian con perfil pro-angiogénico, mientras que el perfil inmune es clave en el subtipo inmunomodulado. En definitiva, todos los intentos de clasificación del CMTN ponen de manifiesto la importante heterogeneidad que se observa dentro de este subgrupo de particular mal pronóstico en el que es tan necesario identificar dianas terapéuticas.

Caracterización molecular del CM lobulillar

Se trata del segundo subtipo histológico más frecuente de CM cuya seña distintiva es la pérdida de expresión de e-cadherina. Además de ello alteraciones en PIK3CA, PTEN y AKT1 están presentes en más de la mitad de los casos (38). Recientemente el consorcio Rationale Therapy for Breast Cancer (39) y el TCGA (40) han puesto de manifiesto su perfil genético diferencial con respecto al carcinoma ductal de mama. Así según los datos del TCGA las mutaciones en PTEN, TBX3 y FOXA1 caracterizan el carcinoma lobulillar, y la secuenciación de mRNA identifica 3 subtipos reactive-like, inmune y proliferativo con diferencias en supervivencia. Por su parte Michaut et al identifican las mutaciones en CDH1 y la vía de PI3K como las alteraciones moleculares más frecuentes, destacando dos subtipos principales el inmune y el hormonal relacionado con la transición epitelio-mesénquima, ganancias en los cromosomas 1q y 8q y pérdida en 11q. A partir de datos de METABRIC y TCGA se han identificado las vías moleculares relacionadas con la respuesta inmune como enriquecidas en CM lobulillar mientras que las vías relacionadas con la traducción proteica y el metabolismo son menos prominentes en los tumores lobulillares frente a los ductales-luminales A (41). Estas diferencias en la infiltración inmune de los CM lobulillares frente a los ductales se demuestra de manera consistente en el primer análisis retrospectivo profundo del contexto inmune del CM lobulillar, y abre la puerta al desarrollo de estrategias de tratamiento específicas para estos CM basadas en inmunoterapia (42).

La heterogeneidad tumoral existe a diversos niveles, por un lado, existe una heterogeneidad inter-tumoral, que se observa entre los tumores de mama de diferentes pacientes con CM como acabamos de describir, y por otro, dentro de cada tumor concreto existen poblaciones celulares diferentes, heterogeneidad intra-tumoral. Esta diversidad inter e intratumoral subyace a la observación de las diferencias en la respuesta a los tratamientos empleados o la evolución clínica de las pacientes con CM (43, 44). La variabilidad dentro de un tumor se aprecia en la dimensión espacial, entre diferentes áreas de este, pero también en una dimensión temporal a lo largo de la evaluación de la enfermedad. A la "foto-fija" de cada tumor se le añade la evolución genómica y fenotípica de la enfermedad que está sometida a diversas presiones selectivas de los tratamientos empleados o bien del propio huésped a lo largo de su evolución temporal. La caracterización de dicha variabilidad y la translación de dicho conocimiento al desarrollo de terapias efectivas es un campo en intenso desarrollo actualmente (45-47). Particular importancia tiene la interacción de las células tumorales con su entorno en la explicación de la heterogeneidad tumoral (43), las relaciones espaciales entre el tumor y el entorno inmune están demostrándose relevantes en la evolución del CM (48, 49).

En definitiva, actualmente las clasificaciones del CM que se han realizado parten de aproximaciones técnicamente diferentes, cada una de las cuales captura matices de la biología de la enfermedad a diversos niveles, solapándose parcialmente la mayoría de ellas y aportando información complementaria que nos ayuda a comprender la naturaleza de la enfermedad y descubrir nuevas dianas acercándonos al paradigma de la medicina personalizada.

El CM es una enfermedad heterogénea que se ha clasificado taxonómicamente basándose en perfiles de expresión génica en diferentes subtipos (luminal A, luminal B, basal y HER2-enriquecido) con importantes implicaciones pronósticas. A partir de esta clasificación general, se han realizado esfuerzos en cuanto a la caracterización genómica de subgrupos específicos como son el CMTN o los tumores lobulillares que pretenden dar un paso más allá en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

Vías de señalización claves en cáncer de mama: receptores hormonales (RE y RP), HER2 y otras vías de interés

Son múltiples las vías de señalización implicadas en la adquisición de las diferentes señas de identidad (hallmarks) del cáncer y en particular del CM (50), la contribución de cada una de ellas es además variable dependiendo de cada subtipo y en cada momento concreto de la evolución de la enfermedad y no solo aplica al compartimento epitelial sino también al TME (51). A continuación, enumeraremos sucintamente algunas de las vías de señalización molecular de especial relevancia en CM que serán analizadas en detalle a lo largo de próximos capítulos en la medida en que constituyen dianas de interés desde la perspectiva de la práctica clínica (52, 53).

Receptores hormonales (RE y RP) son claves en la biología del CM, el RE es el biomarcador más importante y prevalente clave en la clasificación del CM. La presencia del RP por su parte sugiere actividad de la señalización del RE y también tiene una importancia clave en la clasificación del CM. El RE es un factor regulador dominante del desarrollo de la glándula mamaria normal y de una gran parte de los CM. Se trata de un receptor hormonal nuclear que se une al estradiol y ejerce sus efectos tanto a través de una actividad clásica ligando-dependiente como factor de transcripción que interacciona con el DNA, como mediante una actividad extranuclear no-genómica interaccionando con otras vías de señalización celular (SRC, PI3K o MAPK). El mecanismo de acción del RE es complejo y multidimensional (54, 55), su comprensión ha permitido descifrar mecanismos de resistencia primaria o secundaria a las terapias endocrinas empleadas en CM (56, 57), que hoy se combinan con diversos fármacos de diana con la intención de prolongar el beneficio de las mismas y de retrasar aparición de resistencias. El RP no es un mero gen inducido por el RE sino que tiene un papel destacado en la modulación de la acción del RE (58, 59). Dentro de la familia de receptores esteroideos también hay que mencionar el receptor androgénico (AR). Se trata de un marcador de interés en algunos CMTN (60), pero también converge en la vía de señalización del RE modulando su actividad (61).

Los receptores de factores de crecimiento implicados en la formación, mantenimiento y expansión del CM son múltiples, la familia HER en CM, y en particular HER2, constituye un biomarcador pronóstico y predictivo clave que ha servido junto a los receptores hormonales en la clasificación de la enfermedad amplificado hasta en el 20% de los CM. Las terapias anti-HER2 han cambiado la historia natural de las pacientes con CM que presentan sobre-expresión de dicho receptor de membrana (62, 63). Inicialmente comenzó el uso de trastuzumab en enfermedad avanzada pero hoy en día el panel de terapias anti-HER2 es creciente (anticuerpos monoclonales, inhibidores de tirosina kinanas o inmunoconjugados) posicionándose en todos los escenarios de la enfermedad, en monoterapia o combinación lo cual ha permitido mejorar la supervivencia de las pacientes con este subtipo específico de tumor (64). Otros miembros de la familia HER (EGFR o HER3), así como otros receptores de membrana (FGFR, IGF1R o MET) se estudian como potenciales dianas terapéuticas de interés en diferentes subtipos de CM.

En cuanto a las vías de señalización celular intermedias en la cual convergen muchas de las alteraciones detectadas en CM que están implicadas en la transducción de la señal en las células tumorales cabe destacar el papel de las vías Raf/MEK/ERK y PI3K/AKT/mTOR (65, 66). Particularmente esta última está implicada en la regulación de la supervivencia, proliferación, metabolismo y motilidad celular y es una importante diana en CM. Los inhibidores de mTOR, como everolimus, han demostrado revertir la resistencia endocrina abriendo el camino a la combinación de hormonoterapia en CM con nuevas terapias de diana molecular (67). También los inhibidores de PI3K se han empleado con un éxito variable en CM RE positivo (68) y comienzan a comunicarse resultados prometedores con inhibidores de AKT en CMTN (69).

La división y muerte celular son procesos fisiológicos claves que están desregulados en cáncer. Los genes que codifican componentes reguladores clave del ciclo celular como las ciclinas y las kinasas dependientes de ciclinas (CDKs) están alterados en CM y se han convertido en una diana terapéutica de gran interés (70). Los inhibidores de CDK 4/6 como palbociclib, ribociclib y abemaciclib han demostrado ser de utilidad en el tratamiento CM con expresión de receptores hormonales y acaban de incorporarse al arsenal terapéutico recientemente (71, 72), con una gran perspectiva de desarrollo futuro.

La angiogénesis es otra de las hallmarks del cáncer que ha sido explorada en CM como diana terapéutica. La combinación de bevacizumab (anticuerpo monoclonal anti-VEGF) con quimioterapia está aprobada desde 2008 en CM avanzado (73). El racional biológico está bien fundamentado, pero los resultados del tratamiento con antiangiogénicos son controvertidos en tanto al balance eficacia/riesgo, lo cual ha comprometido el desarrollo de un tratamiento que interfiere en la relación del tumor con el TME en ausencia de un marcador predictivo (74).

La inestabilidad genómica es una de las características que facilitan la adquisición de las señas de identidad del CM por parte de las células de CM, dando lugar a mutaciones aleatorias y reordenamientos cromosómicos. La desregulación de los sistemas de reparación del DNA implica acumulación de errores que pueden dar lugar a la pérdida de función de genes supresores o a la activación de oncogenes implicados en la carcinogénesis. En este sentido el papel de las mutaciones en germinales BRCA1/2 es conocido como factor de riesgo en el desarrollo de CM y nuevos medicamentos de diana como los inhibidores de PARP han demostrado su utilidad terapéutica recientemente en CM avanzado (75-78).

Las alteraciones epigenéticas tienen un papel que progresivamente vamos descubriendo en el CM, los cambios en los patrones de metilación del DNA o en la remodelación de la cromatina se han implicado en el proceso de carcinogénesis temprana pero también a lo largo de la evolución de la enfermedad en el proceso de diseminación y formación de metástasis a distancia (79, 80). Los RNA no codificantes como modificadores epigenéticos se identifican como nueva diana a explorar en CM. Los agentes inhibidores de histona deacetilasa y DNA metiltransferasa se encuentran en desarrollo en CM.

Son múltiples las vías moleculares que dirigen el comportamiento de los distintos subtipos de CM, el espectro de alteraciones genómicas que se descubre es creciente permitiendo la identificación de nuevas dianas en el tratamiento del CM. Los biomarcadores clásicos como son la expresión de receptores hormonales (RE y RP) y HER2 han permitido subclasificar la enfermedad, asociados a datos sobre el índice proliferativo (ki 67), y aplicar con éxito las primeras terapias de diana (terapia endocrina y anti-HER2) pero emergen otras dianas de interés tanto dentro del compartimento epitelial (FGFR, IGFR, MET, PI3K/AKT/mTOR, HER3/EGFR, integrinas, CDKs, RAS/RAF/MEK/ERK), como en el compartimento de CSCs (Notch, vía Hiedgehog o vía WNT) o en el TME (PD-1, PD-L1, lisil oxidasa, integrinas, angiogénesis, quimoquinas o HIF-1alfa) que están siendo exploradas activamente.

Papel de la biopsia líquida en cáncer de mama

La biopsia líquida es una prueba realizada en sangre periférica en el que se analizan materiales derivados del tumor que incluyen DNA tumoral libre circulante (ctDNA), células tumorales circulantes (CTCs), pequeños RNA, y microvesículas como los exosomas. La sangre además no es el único fluido que contiene información genética derivada del tumor, la orina, saliva, los derrames pleuro-peritoneales o el líquido cefalorraquídeo también pueden ayudar a capturar la heterogeneidad molecular de los tumores (81). La información utilizada para clasificar y caracterizar los subtipos de CM procede

mayoritariamente de tumores primarios, más recientemente de biopsias tisulares de diferentes localizaciones metastásicas, pero como comentábamos previamente el CM es una enfermedad dinámica que cambia a lo largo del tiempo al ser sometida a diversas presiones como las de las terapias empleadas. En este sentido la biopsia líquida frente a la tisular es poco invasiva, todos los pacientes son elegibles para su realización ya que precisa poca instrumentación, permite el análisis de DNA y RNA si bien está limitada en la información sobre el TME pero es una excelente plataforma para el estudio de biomarcadores y de la heterogeneidad tumoral en tiempo real (82). Los avances técnicos en biopsia líquida han aumentado exponencialmente en los últimos años permitiendo una mayor profundidad y fiabilidad de los análisis (83, 84). El análisis de cada uno de los marcadores identificables en biopsia líquida ctDNA, CTCs y exosomas aporta diferentes niveles de información sobre el tumor y tiene sus propias limitaciones, pe mientras que la evaluación de los patrones de metilación puede hacerse en cualquiera de ellos, los estudios funcionales ex vivo solo pueden realizarse analizando CTCs (81). Las aplicaciones clínicas son múltiples y complementarias, se puede plantear el uso de biopsia líquida en la detección precoz de los tumores, en la determinación del riesgo de recaída, en la detección de enfermedad residual, para la monitorización de la respuesta al tratamiento en tiempo real, o en el estudio de mecanismos de resistencia y descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas (85).

■ Aplicaciones del análisis de CTCs en CM (86) :

La detección de CTCs en sangre periférica y su análisis desde un punto de vista cuantitativo representaron un primer paso fundamental en la biopsia líquida, pero los últimos avances tecnológicos han permitido no solo aislar una población que circula en concentraciones bajas y con una vida media limitada sino profundizar en su caracterización molecular. La detección de la recaída por métodos de imagen refleja un volumen de enfermedad tumoral mayor que su detección por la presencia de CTCs. El primer estudio clínico prospectivo que determinó el significado del nivel de CTCs en CM avanzado previo al inicio del tratamiento sistémico con el sistema CellSearch (con un punto de corte en 5CTCs/7.5mL) demostró que las pacientes positivas tenían una supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) peores que el grupo negativo para CTCs en biopsia líquida, manteniendo su valor independiente en el análisis multivariante (87). Posteriormente se consolidó el punto de corte como estándar y un análisis conjunto de pacientes procedentes de más de 20 estudios internacionales confirmó el valor pronóstico independiente de SLP y SG de las CTCs en CM avanzado (88). En enfermedad avanzada tanto el aumento de los niveles de CTCs tras el primer ciclo en primera línea de tratamiento, como su aumento durante el tratamiento han demostrado predecir peores SLP y SG en CM avanzado y en sus diferentes subtipos. Más allá de la utilidad pronóstica, se ha valorado la utilidad de la determinación de CTCs en la toma de decisión sobre el cambio de tratamiento basado en el no descenso de CTCs tras el primer ciclo en el estudio SWOG S0500 (89). El estudio confirma el valor pronóstico de las CTCs en CM metastásico, pero no mejora la SG si en aquellas pacientes que no disminuyen los recuentos de CTCs tras el primer ciclo de la primera línea se cambia de tratamiento a un nuevo régimen a la elección del investigador.

El valor pronóstico de la de la detección de CTCs ha sido estudiado en CM precoz. En pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (QTNA), un reciente metanálisis de más de 21 estudios evidenció que más del 25% de las pacientes presentaba una o más CTCs antes del inicio del tratamiento lo cual se asociaba con un impacto negativo en la SG, supervivencia libre de enfermedad (SLE) a distancia e intervalo libre de recaída a distancia pero no en las tasas de respuesta completa patológica, el recuento de CTCs se demostró con un factor pronóstico independiente en CM precoz tratado con QTNA que complementa a los actuales modelos pronósticos basado en características del tumor y respuesta al tratamiento (90). Además, la persistencia de CTCs tras QTNA se asocia a mayor riesgo de recaída y peor supervivencia, pudiendo ser un reflejo estas CTCs de la presencia de enfermedad residual micrometastásica. Se ha sugerido la potencial utilidad de la detección de CTCs post-neoadyuvancia para orientar las terapias complementarias de aquellos pacientes con persistencia de enfermedad residual. En el contexto adyuvante, la detección de CTCs pretratamiento se correlaciona con una peor SLE y SG, y la detección post-tratamiento también correlaciona con peor SLE de manera independiente de acuerdo a los datos del estudio SUCCESS (91). La baja tasa de detección de CTCs en el contexto (neo)adyuvante representa una limitación de uso que debemos tener en consideración.

Un paso adelante en las aplicaciones del estudio de CTCs en CM es pasar de su enumeración a su caracterización molecular genómica, proteómica y funcional (81). La evaluación de la expresión de determinadas alteraciones accionables que determinan la progresión tumoral en CTCs puede diferir del tumor primario, el análisis en profundidad de las CTCs nos puede dar la oportunidad de realizar una monitorización de la respuesta en tiempo real antes de la demostración por métodos de imagen, incluso analizar los potenciales mecanismos de resistencia emergentes que nos den pie a planteamiento de nuevas terapias dirigidas. A modo de ejemplo, las mutaciones en la vía de PIK3CA son como hemos comentado previamente una de las más frecuentes en CM, y su presencia se relaciona con un peor pronóstico en diferentes subtipos de CM, recientemente varios estudios han sido capaces de detectar dichas mutaciones en CTCs y constatar su valor pronóstico desfavorable (92).

■ **Aplicaciones del análisis de ctDNA en CM (93) :**

El aumento del recambio celular que se produce como consecuencia del crecimiento tumoral libera fragmentos de DNA tumoral a SP. En el área de la monitorización de la respuesta al tratamiento, las primeras aproximaciones demostraron que los cambios en los niveles de ctDNA en pacientes con CM avanzado se correlacionan con el marcador CA 15.3 y las CTCs como reflejo de la carga tumoral, siendo un predictor precoz de la respuesta de alta sensibilidad (94). Análisis más profundos han permitido detectar mutaciones somáticas en PIK3CA en pacientes con CM avanzado (95), que analizadas pareadamente con sus tumores primarios no presentan a veces una correlación completa. La detección de algunas de las alteraciones genómicas más frecuentes en

CM como son las mutaciones en PIK3CA y ESR1 se ha explorado en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores de PI3K y de CDK4/6. Así, las mutaciones en ESR1 que son poco frecuentes en tumores primarios, se observan crecientemente tras el tratamiento con inhibidores de aromatasa como se ha demostrado en los estudios BOLERO-2, SOFEA o PALOMA-3 (96, 97). La presencia de mutaciones en PIK3CA ha demostrado predecir la respuesta al tratamiento con buparlisib (inhibidor de PI3K) en el estudio BELLE-3, en que la correlación entre ctDNA y tejido es mayor del 80% (98). En CM precoz se ha evaluado la utilidad de la determinación de ctDNA para monitorizar la presencia de enfermedad residual post-neoadyuvancia en muestras seriadas poniendo de manifiesto eventos genéticos presentes en la enfermedad mínima residual con mayor exactitud que la secuenciación del tumor primario (99). Estudios recientes sugieren que la detección de alteraciones en ctDNA puede permitir un ajuste más adecuado de las terapias de diana frente a la selección de las mismas basadas en las alteraciones detectadas en tejido, observación que es necesario confirmar en estudios correctamente diseñados.

Además de la utilidad de la detección de CTCs/ctDNA como biomarcador pronóstico o predictivo, la biopsia líquida puede ayudarnos a comprender mejor los mecanismos de metástasis, diseminación tumoral y resistencia al tratamiento (100). Este complejo panorama se completa con el análisis de los exosomas y microvesículas como vehículos de comunicación entre las células tumorales y el microambiente, que son otra fuente de información que a través del análisis de su contenido (oncoproteínas, RNA no codificantes, mRNAs o fragmentos de DNA), contribuyendo a descifrar la heterogenidad tumoral del CM (101).

Bibliografía

- 1 Inman JL, Robertson C, Mott JD, Bissell MJ. Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment. *Development*. 15 de marzo de 2015;142(6):1028-42.
- 2 Skibinski A, Kuperwasser C. The origin of breast tumor heterogeneity. *Oncogene*. Octubre de 2015;34(42):5309-16.
- 3 Cristea S, Polyak K. Dissecting the mammary gland one cell at a time. *Nature Communications*. 26 de junio de 2018;9(1):2473.
- 4 Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, Ng CKY, Hicks J, King TA, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: Revisited. *Molecular Oncology*. 1 de octubre de 2013;7(5):859-69.
- 5 Zhang M, Lee AV, Rosen JM. The Cellular Origin and Evolution of Breast Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 de marzo de 2017;7(3):a027128.
- 6 Balani S, Nguyen LV, Eaves CJ. Modeling the process of human tumorigenesis. *Nature Communications*. 25 de mayo de 2017;8:15422.
- 7 Vargo-Gogola T, Rosen JM. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nat Rev Cancer*. Septiembre de 2007;7(9):659-72.
- 8 Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature*. 19 de septiembre de 2013;501(7467):346-54.
- 9 Bombonati A, Sgroi DC. The Molecular Pathology of Breast Cancer Progression. *J Pathol*. Enero de 2011;223(2):307-17.
- 10 Naxerova K, Jain RK. Using tumour phylogenetics to identify the roots of metastasis in humans. *Nat Rev Clin Oncol*. Mayo de 2015;12(5):258-72.
- 11 Obenauf AC, Massagué J. Surviving at a distance: organ specific metastasis. *Trends Cancer*. 1 de septiembre de 2015;1(1):76-91.
- 12 Cejalvo JM, Dueñas EM de, Galván P, García-Recio S, Gasión OB, Paré L, et al. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res*. 1 de mayo de 2017;77(9):2213-21.
- 13 Yates LR, Knappskog S, Wedge D, Farmery JHR, Gonzalez S, Martincorena I, et al. Genomic Evolution of Breast Cancer Metastasis and Relapse. *Cancer Cell*. 14 de agosto de 2017;32(2):169-184.e7.
- 14 Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 de agosto de 2000;406(6797):747-52.
- 15 Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *PNAS*. 11 de septiembre de 2001;98(19):10869-74.
- 16 Perou CM. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. *The Oncologist*. 1 de noviembre de 2010;15(Supplement 5):39-48.
- 17 Prat A, Pascual T, Adamo B. Intrinsic molecular subtypes of HER2+ breast cancer. *Oncotarget*. 4

de septiembre de 2017;8(43):73362-3.

- 18** Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology*. 1 de febrero de 2011;5(1):5-23.
- 19** Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *The Breast*. 1 de noviembre de 2015;24:S26-35.
- 20** Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 1 de agosto de 2017;28(8):1700-12.
- 21** Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *The Lancet*. noviembre de 2011;378(9805):1812-23.
- 22** Hicks J, Krasnitz A, Lakshmi B, Navin NE, Riggs M, Leibu E, et al. Novel patterns of genome rearrangement and their association with survival in breast cancer. *Genome Research*. 2006;16(12):1465-79.
- 23** Morganella S, Alexandrov LB, Glodzik D, Zou X, Davies H, Staaf J, et al. The topography of mutational processes in breast cancer genomes. *Nat Commun [Internet]*. 2 de mayo de 2016 [citado 29 de septiembre de 2018];7.
- 24** Network TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 4 de octubre de 2012;490(7418):61-70.
- 25** Hoadley KA, Yau C, Wolf DM, Cherniack AD, Tamborero D, Ng S, et al. Multi-platform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues-of-origin. *Cell*. 14 de agosto de 2014;158(4):929-44.
- 26** Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME. How Many Etiological Subtypes of Breast Cancer: Two, Three, Four, Or More? *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 9 de agosto de 2014 [citado 29 de septiembre de 2018];106(8).
- 27** Curtis C, Shah SP, Chin S-F, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 21 de junio de 2012;486(7403):346-52.
- 28** Russnes HG, Lingjærde OC, Børresen-Dale A-L, Caldas C. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. *Am J Pathol*. Octubre de 2017;187(10):2152-62.
- 29** Shah SP, Roth A, Goya R, Oloumi A, Ha G, Zhao Y, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple negative breast cancers. *Nature [Internet]*. 4 de abril de 2012 [citado 25 de noviembre de 2017];486(7403).
- 30** Pereira B, Chin S-F, Rueda OM, Vollan H-KM, Provenzano E, Bardwell HA, et al. The somatic mutation profiles of 2,433 breast cancers refines their genomic and transcriptomic landscapes. *Nat Commun*. 10 de 2016;7:11479.
- 31** Stephens PJ, Tarpey PS, Davies H, Loo PV, Greenman C, Wedge DC, et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. 16 de mayo de 2012;486(7403):400-4.
- 32** Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 02 de 2016;534(7605):47-54.

- 33** Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 1 de julio de 2011;121(7):2750-67.
- 34** Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, Estrada MV, Johnson KN, Shyr Y, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLOS ONE*. 16 de junio de 2016;11(6):e0157368.
- 35** Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua S, et al. Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 10 de septiembre de 2014 [citado 24 de enero de 2015].
- 36** Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, Campion L, Vanier A, Gouraud W, et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response. *Breast Cancer Research*. 20 de marzo de 2015;17(1):43.
- 37** Bareche Y, Venet D, Ignatiadis M, Aftimos P, Piccart M, Rothe F, et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Annals of Oncology* [Internet]. 22 de enero de 2018 [citado 30 de marzo de 2018].
- 38** Desmedt C, Zoppoli G, Gundem G, Pruneri G, Larsimont D, Fornili M, et al. Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Junio de 2016;34(16):1872-81.
- 39** Michaut M, Chin S-F, Majewski I, Severson TM, Bismeyjer T, Koning L de, et al. Integration of genomic, transcriptomic and proteomic data identifies two biologically distinct subtypes of invasive lobular breast cancer. *Scientific Reports*. 5 de enero de 2016;6:18517.
- 40** Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, et al. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell*. Octubre de 2015;163(2):506-19.
- 41** Du T, Zhu L, Levine KM, Tasdemir N, Lee AV, Vignali DAA, et al. Invasive lobular and ductal breast carcinoma differ in immune response, protein translation efficiency and metabolism. *Scientific Reports*. 8 de mayo de 2018;8(1):7205.
- 42** Desmedt C, Salgado R, Fornili M, Pruneri G, Van den Eynden G, Zoppoli G, et al. Immune Infiltration in Invasive Lobular Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 21 de mayo de 2018.
- 43** Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nature Reviews Cancer*. Mayo de 2012;12(5):323-34.
- 44** Ng CKY, Schultheis AM, Bidard F-C, Weigelt B, Reis-Filho JS. Breast Cancer Genomics From Microarrays to Massively Parallel Sequencing: Paradigms and New Insights. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. Mayo de 2015 [citado 30 de septiembre de 2018];107(5).
- 45** Alizadeh AA, Aranda V, Bardelli A, Blanpain C, Bock C, Borowski C, et al. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. *Nature Medicine*. Agosto de 2015;21(8):846-53.
- 46** Zardavas D, Irrthum A, Swanton C, Piccart M. Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nature Reviews Clinical Oncology*. Julio de 2015;12(7):381-94.
- 47** Brooks MD, Burness ML, Wicha MS. Therapeutic Implications of Cellular Heterogeneity and Plasticity in Breast Cancer. *Cell Stem Cell*. 3 de septiembre de 2015;17(3):260-71.
- 48** Nawaz S, Heindl A, Koelble K, Yuan Y. Beyond immune density: critical role of spatial

heterogeneity in estrogen receptor-negative breast cancer. *Modern Pathology*. Junio de 2015;28(6):766-77.

- 49 Heindl A, Sestak I, Naidoo K, Cuzick J, Dowsett M, Yuan Y. Relevance of Spatial Heterogeneity of Immune Infiltration for Predicting Risk of Recurrence After Endocrine Therapy of ER+ Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1 de febrero de 2018;110(2):166-75.
- 50 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. Marzo de 2011;144(5):646-74.
- 51 Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the Crime: Functions of Cells Recruited to the Tumor Microenvironment. *Cancer Cell*. Marzo de 2012;21(3):309-22.
- 52 Zardavas D, Baselga J, Piccart M. Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 5 de marzo de 2013;10(4):191-210.
- 53 Dai X, Xiang L, Li T, Bai Z. Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Sutypes. *Journal of Cancer*. 2016;7(10):1281-94.
- 54 Le Romancer M, Poulard C, Cohen P, Sentis S, Renoir J-M, Corbo L. Cracking the Estrogen Receptor's Posttranslational Code in Breast Tumors. *Endocr Rev*. 1 de octubre de 2011; 32(5):597-622.
- 55 Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Annual Review of Medicine*. 18 de febrero de 2011;62(1):233-47.
- 56 Nardone A, De Angelis C, Trivedi MV, Osborne CK, Schiff R. The Changing Role of ER in Endocrine Resistance. *Breast*. Noviembre de 2015;24(0 2):S60-6.
- 57 Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nature Reviews Cancer*. 24 de abril de 2015;15(5):261-75.
- 58 Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, Knutson TP, Lange CA. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *J Mol Endocrinol*. abril de 2015;54(2):R31-53.
- 59 Hagan CR, Lange CA. Molecular determinants of context-dependent progesterone receptor action in breast cancer. *BMC Medicine*. 20 de febrero de 2014;12:32.
- 60 Gerratana L, Basile D, Buono G, De Placido S, Giuliano M, Minichillo S, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype. *Cancer Treatment Reviews*. 1 de julio de 2018;68:102-10.
- 61 Basile D, Cinausero M, Iacono D, Pelizzari G, Bonotto M, Vitale MG, et al. Androgen receptor in estrogen receptor positive breast cancer: Beyond expression. *Cancer Treatment Reviews*. Diciembre de 2017;61:15-22.
- 62 Yarden Y, Pines G. The ERBB network: at last, cancer therapy meets systems biology. *Nat Rev Cancer*. 12 de 2012;12(8):553-63.
- 63 Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer*. Julio de 2009;9(7):463-75.
- 64 Escrivá-de-Romaní S, Arumí M, Bellet M, Saura C. HER2-positive breast cancer: Current and new therapeutic strategies. *The Breast*. 1 de junio de 2018;39:80-8.
- 65 Saini KS, Loi S, de Azambuja E, Metzger-Filho O, Saini ML, Ignatiadis M, et al. Targeting the PI3K/

AKT/mTOR and Raf/MEK/ERK pathways in the treatment of breast cancer. *Cancer Treatment Reviews*. Diciembre de 2013;39(8):935-46.

- 66** Rodon J, Dienstmann R, Serra V, Tabernero J. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 12 de febrero de 2013;10(3):143-53.
- 67** Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 9 de febrero de 2012;366(6):520-9.
- 68** Guerrero-Zotano A, Mayer IA, Arteaga CL. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment. *Cancer and Metastasis Reviews*. diciembre de 2016;35(4):515-24.
- 69** Costa RLB, Han HS, Gradishar WJ. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review. *Breast Cancer Research and Treatment [Internet]*. 7 de febrero de 2018 [citado 18 de marzo de 2018].
- 70** Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nature Reviews Cancer*. Marzo de 2009;9(3):153-66.
- 71** Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nature Reviews Cancer*. 24 de abril de 2015;15(5):261-75.
- 72** Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol [Internet]*. 17 de julio de 2018 [citado 30 de septiembre de 2018];10.
- 73** Banerjee S, Dowsett M, Ashworth A, Martin L-A. Mechanisms of Disease: angiogenesis and the management of breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. Septiembre de 2007;4(9):536-50.
- 74** Aalders KC, Tryfonidis K, Senkus E, Cardoso F. Anti-angiogenic treatment in breast cancer: Facts, successes, failures and future perspectives. *Cancer Treatment Reviews*. 1 de febrero de 2017;53:98-110.
- 75** Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 17 de 2017;355(6330):1152-8.
- 76** Brown JS, O'Carrigan B, Jackson SP, Yap TA. Targeting DNA Repair in Cancer: Beyond PARP Inhibitors. *Cancer Discov*. 1 de enero de 2017;7(1):20-37.
- 77** Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 15 de agosto de 2018;0(0):null.
- 78** Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 10 de 2017;377(6):523-33.
- 79** Pasculli B, Barbano R, Parrella P. Epigenetics of breast cancer: Biology and clinical implication in the era of precision medicine. *Seminars in Cancer Biology*. 1 de agosto de 2018;51:22-35.
- 80** Davalos V, Martinez-Cardus A, Esteller M. The Epigenomic Revolution in Breast Cancer: From Single-Gene to Genome-Wide Next-Generation Approaches. *The American Journal of Pathology*. 1 de octubre de 2017;187(10):2163-74.

- 81** Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* septiembre de 2017;14(9):531-48.
- 82** Senft D, Leiserson MDM, Ruppin E, Ronai ZA. Precision Oncology: The Road Ahead. *Trends in Molecular Medicine.* Octubre de 2017;23(10):874-98.
- 83** Yap TA, Lorente D, Omlin A, Olmos D, Bono JS de. Circulating Tumor Cells: A Multifunctional Biomarker. *Clin Cancer Res.* 15 de mayo de 2014;20(10):2553-68.
- 84** Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid biopsy in cancer patients: advances in capturing viable CTCs for functional studies using the EPISPOT assay. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2 de noviembre de 2015;15(11):1411-7.
- 85** Alix-Panabières C, Pantel K. Clinical Applications of Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA as Liquid Biopsy. *Cancer Discov.* 1 de mayo de 2016;6(5):479-91.
- 86** Ramos-Medina R, Moreno F, Lopez-Tarruella S, Del Monte-Millán M, Márquez-Rodas I, Durán E, et al. Review: circulating tumor cells in the practice of breast cancer oncology. *Clin Transl Oncol.* Diciembre de 2015.
- 87** Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 19 de agosto de 2004;351(8):781-91.
- 88** Bidard F-C, Peeters DJ, Fehm T, Nolé F, Gisbert-Criado R, Mavroudis D, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology.* Abril de 2014;15(4):406-14.
- 89** Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, et al. Circulating Tumor Cells and Response to Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: SWOG S0500. *Journal of Clinical Oncology.* Noviembre de 2014;32(31):3483-9.
- 90** Bidard F-C, Michiels S, Riethdorf S, Mueller V, Esserman LJ, Lucci A, et al. Circulating Tumor Cells in Breast Cancer Patients Treated by Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 1 de junio de 2018;110(6):560-7.
- 91** Rack B, Schindlbeck C, Jückstock J, Andergassen U, Hepp P, Zwingers T, et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 15 de mayo de 2014;106(5).
- 92** Markou A, Farkona S, Schiza C, Efsthathiou T, Kounelis S, Malamos N, et al. PIK3CA Mutational Status in Circulating Tumor Cells Can Change During Disease Recurrence or Progression in Patients with Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 de noviembre de 2014;20(22):5823-34.
- 93** De Mattos-Arruda L, Caldas C. Cell-free circulating tumour DNA as a liquid biopsy in breast cancer. *Molecular Oncology.* 1 de marzo de 2016;10(3):464-74.
- 94** Dawson S-J, Tsui DWY, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin S-F, et al. Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 28 de marzo de 2013;368(13):1199-209.
- 95** Higgins MJ, Jelovac D, Barnathan E, Blair B, Slater S, Powers P, et al. Detection of Tumor PIK3CA Status in Metastatic Breast Cancer Using Peripheral Blood. *Clin Cancer Res.* 15 de junio de 2012;18(12):3462-9.
- 96** Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1

Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 1 de septiembre de 2016;34(25):2961-8.

- 97** Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 de octubre de 2016;2(10):1310-5.
- 98** Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lønning PE, Janni W, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Enero de 2018;19(1):87-100.
- 99** Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, Ng C, Hrebien S, Cutts RJ, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med*. 26 de agosto de 2015;7(302):302ra133.
- 100** Krebs MG, Metcalf RL, Carter L, Brady G, Blackhall FH, Dive C. Molecular analysis of circulating tumour cells-biology and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*. Marzo de 2014;11(3):129-44.
- 101** Xu R, Rai A, Chen M, Suwakulsiri W, Greening DW, Simpson RJ. Extracellular vesicles in cancer implications for future improvements in cancer care. *Nature Reviews Clinical Oncology*. Octubre de 2018;15(10):617-38.

1.5 FUNDAMENTOS DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Objetivos



Conocer la epidemiología del cáncer de mama hereditario.



Conocer los principales genes cuyas mutaciones predisponen a cáncer de mama.



Manejar los conceptos básicos de consejo genético oncológico.



Aprender las opciones de disminución de riesgo y diagnóstico precoz en pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1 y 2.

Dado que en otros módulos de este tema se hablará extensamente de tratamientos sistémicos, no será objeto de esta unidad hablar de los mismos.

En España se calcula que 3 de cada 10 pacientes con cáncer de mama tiene al menos un factor de riesgo para ser portadora de una mutación en genes de predisposición hereditaria a cáncer de mama (1)

No se disponen de cifras poblacionales de cuántas pacientes con estos criterios, o con los criterios de SEOM (ver más abajo) son portadoras de una mutación patogénica en línea germinal en genes relacionados con cáncer de mama y/u ovario (fundamentalmente BRCA1 y 2). Según nuestras series, aproximadamente 14% de pacientes con criterios de riesgo serían portadoras de mutaciones patogénicas en BRCA1 y 2 (2, 3).

En otros estudios con pacientes con cáncer de mama triple negativo (un subtipo con especial frecuencia de mutaciones) se encontraron entre un 14-17% de mutaciones germinales (cerca de un 5% en genes no BRCA1 ni 2) (4, 5)

Si bien no se dispone de cifras en pacientes con cáncer de mama sin seleccionar por factores de riesgo, se podría asumir que, si 3 de cada 10 pacientes tienen algún factor de riesgo, y que de estas (con las cifras arriba indicadas) 1 de cada 6 tendrían una mutación en genes de predisposición a cáncer hereditario, podríamos estimar que 1 de cada 20 (5%) de pacientes con cáncer de mama tendrían una mutación en estos genes, siendo este porcentaje más alto cuantos más factores de riesgo tengan.

Las guías SEOM recomiendan la realización de estudio genético en los supuestos recogidos en la [tabla 1](#) :

Regardless of family history:

Women with synchronous or metachronous BC and OC

BC ≤ 35 years (or BC ≤ 40 years in case of uninformative family¹)

Bilateral BC (the first diagnosed ≤ 40 years)

Triple-negative BC ≤ 50 years

High-grade epithelial non-mucinous OC (or fallopian tube or primary peritoneal cancer)

2 or more first degree relatives² with any combination of the following high-risk features:

Bilateral BC + another BC < 50 years

3 or more direct relatives² with BC and/or OC:

≥ 3 BC \pm OC

BC breast cancer, OC ovarian cancer

¹ Less than 2 women who have lived until age 45 or older in each side of the family

² In the same side of the family

Tabla 1. Criterios de selección de candidatas a estudio genético. Tomado de Llort et al (6)

El motivo del aumento de riesgo de cáncer en pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1 y 2, así como de la gran mayoría de mutaciones en genes distintos, es que estos genes codifican para proteínas que participan en la recombinación homóloga. Este proceso se pone en marcha cuando existen daños en la doble cadena de DNA. Por tanto, si el reparador está dañado, es más fácil que ocurran daños en la doble cadena de DNA que acumulen otros daños secundarios que conlleven a la aparición de un tumor.

Recordad que la inmensa mayoría de genes relacionados con cáncer hereditario, incluyendo los discutidos en esta unidad, tienen carácter de herencia autosómica dominante.

La [figura 1](#), tomada de la referencia de Yoshida de 2004, aunque tiene más de una década sigue vigente y explica de forma sencilla el por qué del riesgo de daños en DNA cuando suceden estas mutaciones.

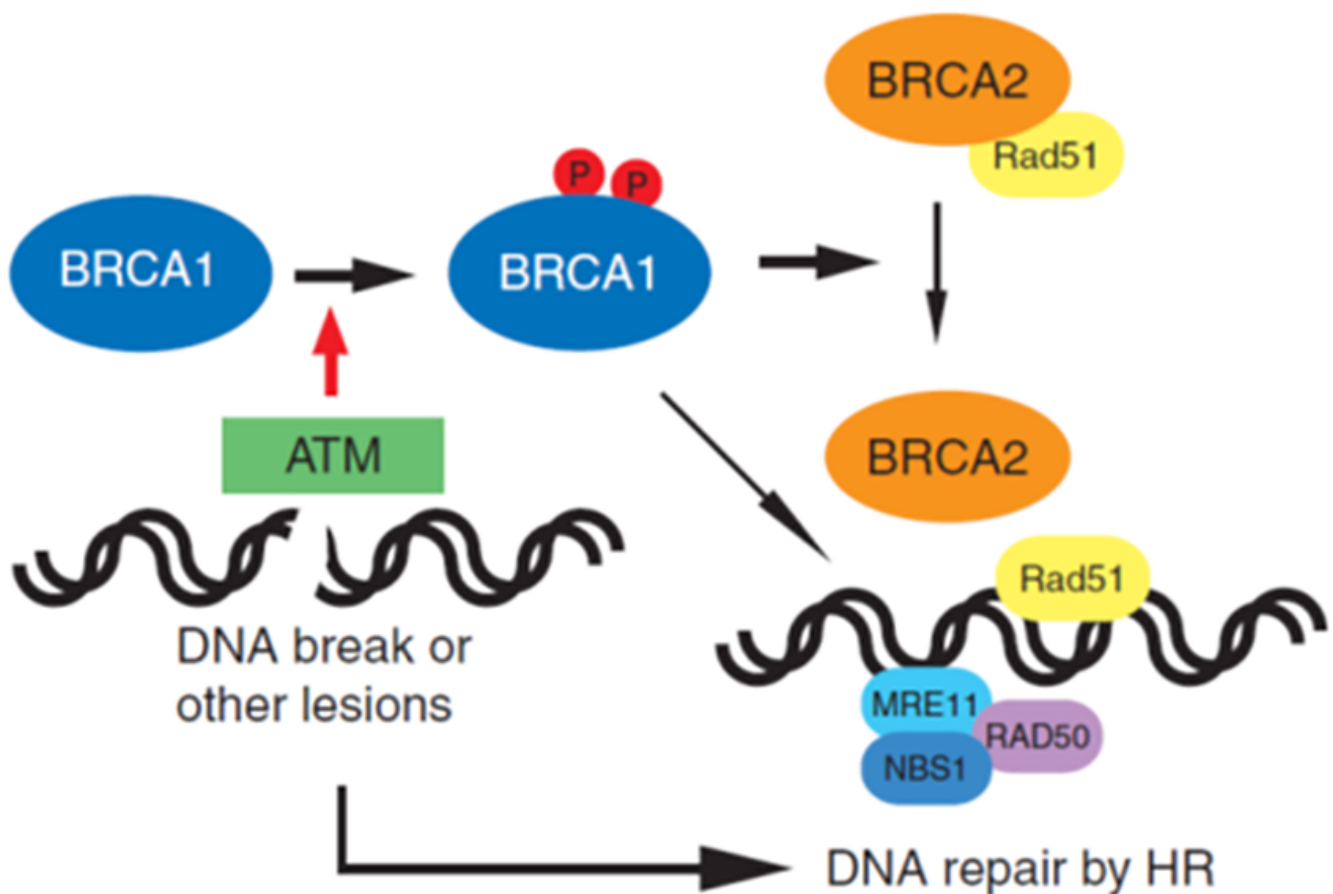


Figura 1. Modelo de recombinación homóloga. Ante el daño en doble cadena de DNA, se activan una serie de alarmas que conllevan a que BRCA1 active los pasos iniciales de la recombinación homóloga que conllevan a la reparación en el núcleo del DNA. Figura tomada de Yoshida and Miki, Cancer Science 2004 (7)

¿Cuál es el riesgo de cáncer en portadoras de mutación en BRCA1 y 2?

Siendo la recombinación homóloga un proceso tan importante en la reparación del DNA, cabría esperar que hubiera riesgo de muchos tumores. Sin embargo, y por motivos desconocidos el riesgo se centra sobre todo en cáncer de mama y cáncer de trompa en mujeres, y cáncer de mama y de próstata en varones.

Meta-análisis iniciales arrojaban que el riesgo acumulado hasta los 70 años de padecer cáncer de mama era de 55% y 47% para BRCA1 y BRCA2 respectivamente, mientras que para cáncer de ovario era de 39% y 17% para BRCA1 y 2 respectivamente (8).

En España, un análisis de más de 300 familias con mutaciones, arrojaba un riesgo acumulado de cáncer de mama de 52% y 47% para BRCA1 y 2 respectivamente, y para cáncer de ovario de 22% y 18% para BRCA1 y 2 respectivamente (9).

Estudios prospectivos más modernos, arrojan resultados similares, siendo la característica más notable de estos estudios el hallazgo de que el riesgo de cáncer de mama es tanto mayor cuanto más joven es la paciente, es decir, el riesgo disminuye con la edad si no se ha padecido cáncer, lo cual podría tener aplicaciones de cara a disminuir el seguimiento en edades más avanzadas (10, 11).

¿Existen otros genes distintos a BRCA1 y 2?

Los recientes estudios de secuenciación masiva están revelando un mayor conocimiento de genes de predisposición hereditaria a cáncer, y está previsto que conozcamos más casos de mutaciones en estos genes que expliquen familias sin mutación en BRCA1 o 2 (BRCAX). La mayoría de estos genes son también codificantes para proteínas de recombinación homóloga, aunque hay otros genes no relacionados, pertenecientes a otros síndromes, que se resumen en la [tabla 2](#).

De todos ellos, quizá el más importante en frecuencia y en caracterización de riesgo es quizá PALB2 (de las siglas partner and localizer of BRCA2), que se colocaliza en el núcleo con BRCA2, estabilizando a esta última para permitir su función. Según las series estudiadas, puede estar mutado entre un 1-2% de pacientes con cáncer de mama, factores de riesgo y negatividad en BRCA1 y 2 (12, 13).

El riesgo acumulado de cáncer de mama es parecido al que confiere BRCA2, oscilando según las series entre 10 y 20X riesgo y un 47% de riesgo acumulado de cáncer de mama, la gran mayoría de tipo hormonal (14). Sorprendentemente, no se ha establecido aún que las mutaciones en PALB2 confieran un mayor riesgo de cáncer de ovario, si bien sí que puede existir riesgo de cáncer de páncreas (15).

GEN	Riesgo acumulado de cancer de mama	Otros tumores
p53	25-50%	Sarcomas, SNC, hematológicos
PTEN	85%	Tiroides, endometrio, hamartomas, triquilemomas
CDH1	40% (lobulillares)	Gástrico difuso
CHEK2	37%	Colon, próstata
STK11	32%	Páncreas, hamartomas

Tabla 2. Selección de genes no pertenecientes a la recombinación homóloga asociados a mayor riesgo de cáncer de mama.

Asesoramiento y recomendaciones

Las recomendaciones de diagnóstico precoz y prevención están basadas fundamentalmente en BRCA1 y 2, ya que fueron los primeros genes en describirse y de los que más datos tenemos, si bien no hay evidencia tipo I (y es difícil que la haya a haber en un futuro próximo) para dichas recomendaciones. Como norma general, y siguiendo las distintas fases del consejo genético, tendríamos una serie de recomendaciones:

El estudio genético de predisposición a cáncer se debería ofrecer en el contexto de un adecuado asesoramiento genético, que contemple las implicaciones no sólo personales sino familiares de dichos estudios.

Los paneles multigenéticos son más eficientes pero deberían incluir sólo genes de los que en principio, por las características familiares y de la paciente, se tuviera sospecha. Mínimo debe incluir BRCA1 y 2 (con posibilidad de estudio de CNV o MLPA para descartar grandes deleciones o reordenamientos), pudiendo ampliarse a PALB2, PTEN, STK11, RAD51D, RAD51C, BRIP1 y, en casos con cáncer gástrico en la familia, CDH1.

No obstante, dado el carácter potencial de las mutaciones de BRCA1 y 2 como marcadores predictivos de tratamiento, el acceso a los test genéticos debería estar garantizado sin que el proceso de consejo genético entorpeciera (por ejemplo, la lista de espera) este diagnóstico pero a la vez, garantizando que en algún momento la paciente reciba un adecuado asesoramiento.

- Antes de la realización del test
- Después del mismo

El asesoramiento debe realizarse en un entorno multidisciplinar. Este entorno ha demostrado ser más eficiente en la detección, asesoramiento e implementación de recomendaciones preventivas (2)

■ Mastectomía profiláctica :

En pacientes con cáncer de mama y mutación en BRCA, en principio ha demostrado:

Menor riesgo de
recaída local

Menor riesgo de
cáncer de mama

Mayor superviven-
cia específica de
cáncer de mama
(16)

No está claro que técnica hacer, pudiendo ser alternativas a la mastectomía total la mastectomía con conservación de pezón (17).

■ Salpingooforectomía profiláctica :

Dado que no existe una técnica adecuada para detectar de forma precoz el cáncer de ovario, ni en población general, ni en población de alto riesgo (incluyendo portadoras de mutaciones en BRCA1 y 2), la salpingooforectomía bilateral (SOB) debe considerarse como técnica de reducción de riesgo.

En este caso, la edad de la paciente, sus deseos de descendencia, la presencia de cáncer de ovario en la familia y el gen mutado, van a ser factores a tener en consideración a la hora de plantear esta cirugía. De esta forma, en BRCA1 la posibilidad de un cáncer oculto en la cirugía profiláctica es de hasta casi un 4% después de los 40 años y algo menos del 2% antes (17), mientras que en BRCA2 el riesgo de cáncer de ovario es mucho menor en pacientes menores de 50 años (17).

Un reciente metaanálisis demuestra que hay un posible impacto positivo en la supervivencia, supervivencia específica de cáncer de ovario y de cáncer de mama con la SOB en mujeres portadoras, sobre todo en BRCA1, siendo esta magnitud del efecto más incierta en BRCA2 (18).

■ Alternativas de seguimiento :

Si bien pareciera que las cirugías profilácticas ofrecen el mayor beneficio en términos de prevención de aparición de cáncer de mama y ovario, tal y como se refleja en el metaanálisis anteriormente comentado, el impacto en supervivencia puede estar más discutido (fundamentalmente por la falta de estudios aleatorizados, que impiden tener un grado de certeza mayor). (18)

Las características de los tumores de mama en estas pacientes pueden ser algo distintas a los tumores de mama de la población general y escaparse al screening con mamografía. No hay un consenso total sobre qué metodología y qué cadencia temporal ha de elegirse para el seguimiento, si bien las recomendaciones de las guías SEOM parecen lógicas de implementar en nuestro medio, tal y como refleja la [tabla 3](#):

	Age	Evidence and recommendation
Women		
Breast self awareness	Starting at age 18 years	IIA
Clinical breast exam every 6-12 months	Starting at age 25 years	IIA
Annual breast MRI	25-70 years	IIA
Annual mammogram	30-35 to 75 years	IIA
Transvaginal ultrasound and Ca 12.5 every 6-12 months	30 years	IIC

Tabla 3. Recomendaciones guías SEOM para el seguimiento de portadoras. Adaptado de Llorca et al (6)

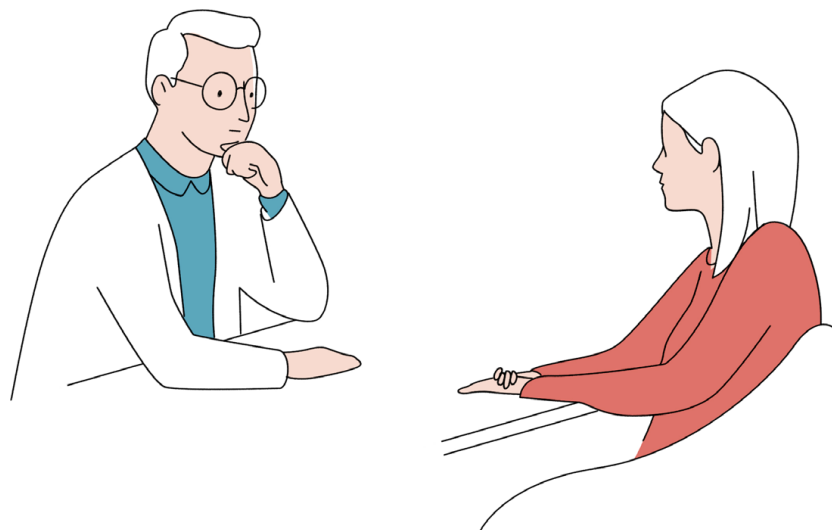
Bibliografía

- 1 Márquez-Rodas I, Pollán M, Escudero MJ, Ruiz A, Martín M, Santaballa A, et al. Frequency of breast cancer with hereditary risk features in Spain: Analysis from GEICAM “El Álamo III” retrospective study. *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0184181.
- 2 Lobo M, López-Tarruella S, Luque S, Lizarraga S, Flores-Sánchez C, Bueno O, et al. Evaluation of Breast Cancer Patients with Genetic Risk in a University Hospital: Before and After the Implementation of a Heredofamilial Cancer Unit. *J Genet Couns*. 2018 Aug;27(4):854–62.
- 3 Márquez-Rodas I, Lobo M, Flores-Sanchez C, Sanz M, Luque S, Lizarraga S, et al. Five Years of Multidisciplinary Care in Hereditary Cancer: Our Experience in a Spanish University Hospital. *Oncology*. 2017;92(2):68–74.
- 4 González-Rivera M, Lobo M, López-Tarruella S, Jerez Y, Del Monte-Millán M, Massarrah T, et al. Frequency of germline DNA genetic findings in an unselected prospective cohort of triple-negative breast cancer patients participating in a platinum-based neoadjuvant chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(3):507–15.
- 5 Zugazagoitia J, Pérez-Segura P, Manzano A, Blanco I, Vega A, Custodio A, et al. Limited family structure and triple-negative breast cancer (TNBC) subtype as predictors of BRCA mutations in a genetic counseling cohort of early-onset sporadic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Nov;148(2):415–21.
- 6 Llort G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A, et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec;17(12):956–61.
- 7 Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 2004 Nov;95(11):866–71.
- 8 Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 10;25(11):1329–33.
- 9 Milne RL, Osorio A, Cajal TRY, Vega A, Llort G, de la Hoya M, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res*. 2008 May 1;14(9):2861–9.
- 10 Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017 20;317(23):2402–16.
- 11 Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11):812–22.
- 12 Hauke J, Horvath J, Groß E, Gehrig A, Honisch E, Hackmann K, et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Cancer Med*. 2018 Apr;7(4):1349–58.
- 13 Thompson ER, Rowley SM, Li N, McInerny S, Devereux L, Wong-Brown MW, et al. Panel Testing for Familial Breast Cancer: Calibrating the Tension Between Research and Clinical Care. *J Clin Oncol*. 2016 May 1;34(13):1455–9.
- 14 Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):497–506.

- 15 Nepomuceno TC, De Gregoriis G, de Oliveira FMB, Suarez-Kurtz G, Monteiro AN, Carvalho MA. The Role of PALB2 in the DNA Damage Response and Cancer Predisposition. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 31;18(9).
- 16 Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ*. 2014 Feb 11;348:g226.
- 17 Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27 (suppl 5):v103–10.
- 18 Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 24;8:CD012464.

CASO CLÍNICO 2

1



Una mujer de 35 años presenta un cáncer de mama triple negativo localmente avanzado. Tras demostrar que no tiene afectación a distancia, se le ofrece participar en un ensayo clínico en el que uno de los criterios de inclusión es ser portadora de una mutación en BRCA1 o 2. Como oncólogo/a de ese hospital, sabes que existe una consulta dedicada al consejo genético. Todas las pruebas de screening para el ensayo estarían en fecha y forma, salvo el estudio genético, que es aportado, si la paciente lo desea, por el promotor, con resultados en 15 días desde la extracción. La primera cita preferente para consejo genético es en dos meses, y el laboratorio local da los resultados en 2 meses incluso si se extrajera la muestra hoy mismo.



Nombre	Laura
Edad	35 años
Diagnóstico	Cáncer de mama triple negativo localmente avanzado

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

¿Cuál sería tu planteamiento, asumiendo que la paciente acepta participar en el ensayo?



SOLUCIÓN:

El planteamiento correcto sería hacer la extracción de sangre del ensayo y seguir con el procedimiento del estudio, explicando previamente de forma somera las implicaciones del test genético, incluyendo en la discusión con el equipo multidisciplinar el abordaje de al menos la mama enferma con mastectomía en caso de ser positivo BRCA 1/2, independientemente de la respuesta que alcance el tumor y derivando a la paciente de forma paralela a consejo genético, para explicar con los resultados las implicaciones sobre prevención, diagnóstico precoz e impacto en otros familiares.

JUSTIFICACIÓN:

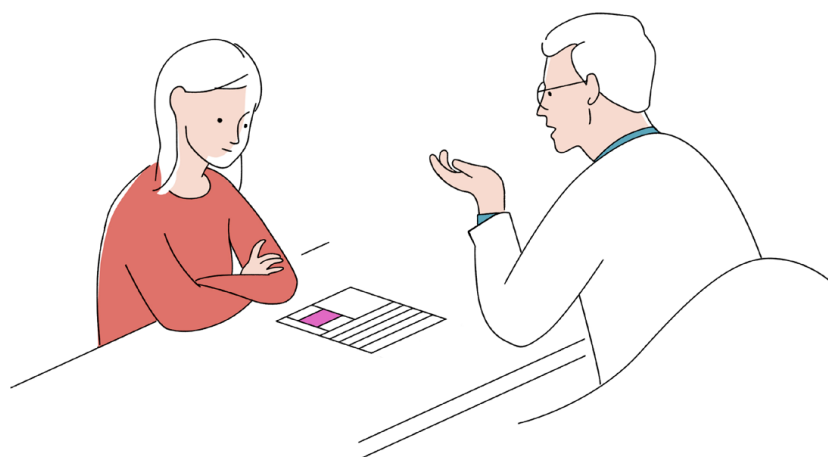
Los avances técnicos nos han llevado a la posibilidad, ya casi implementada en muchos hospitales, de tener un resultado genético de BRCA1 y 2 (y otros genes) en un tiempo muy razonable para poder tomar decisiones clínicas concurrentes a un problema que sucede en tiempo real (en este caso, un cáncer de mama triple negativo localmente avanzado, que hay que tratar), y no sólo decisiones de diagnóstico precoz o prevención. En nuestro caso particular, esto es fundamentalmente en los ensayos clínicos, ya que aunque disponemos de tecnología de nueva generación, los tiempos no son tan rápidos en el ámbito puramente asistencial.

Sin embargo, las implicaciones de estos estudios van a ir siempre más allá del ser un mero factor predictivo, y el asesoramiento genético debe estar garantizado, ya que incluso puede afectar a terceros (familiares a riesgo). ¿Cómo conjugamos ambas visiones, con, además, las dificultades asistenciales que todos tenemos? No existe una respuesta sencilla, ni mucho menos explorada desde un punto de vista científico, pero en nuestro caso particular, y en el de muchas unidades, se está transformando el proceso de consejo genético oncológico hacia lo que llamamos “next generation counseling” (como juego de palabras de “next generation sequencing”).

De esta forma creemos que si existe en casos concretos el carácter predictivo de una prueba genética por un lado, y además la necesidad de asesoramiento genético por otra, estos deben formar parte de un proceso continuo. En este proceso, el oncólogo médico que atiende a esta paciente debe tener los suficientes conocimientos básicos de asesoramiento genético (sin necesidad de ser un experto) para transmitir a la paciente la importancia de esta prueba y por otro lado, el asesor genético debe tener la suficiente flexibilidad para adaptarse a esta nueva realidad, que va a ser asesorar a pacientes con el estudio genético realizado antes del asesoramiento clásico.

Sea antes, o sea después de la prueba, sí que debe quedar claro que un paciente con un test genético, máxime si es positivo, debe recibir asesoramiento genético.

2



La paciente acepta entrar en el estudio, y dos semanas después se recibe el resultado siendo positivo para una mutación patogénica en BRCA1. Tiene una visita en consejo genético un mes y medio después, tiempo en el cual ha recibido dos ciclos del tratamiento de quimioterapia del ensayo en combinación con un tratamiento experimental. La evolución parece buena, alcanzando respuesta completa al menos clínica y llega a la consulta de consejo genético. En su árbol familiar se refleja que su madre falleció a los 57 años de un cáncer de ovario, su abuela materna de un cáncer de mama a los 65 años y una tía materna acaba de ser diagnosticada de un cáncer de mama a los 69 años.

La paciente pregunta sobre las mejores posibilidades de reducir riesgo de tener otro cáncer de mama y de tener un cáncer de ovario. Tiene dos hijos varones de 6 y 4 años y no se plantea tener más descendencia.

PREGUNTA DE REFLEXIÓN:

De las siguientes estrategias, ¿cuál crees que es la menos adecuada en términos de prevención?

- a.** Dada la buena respuesta, se puede hacer una segmentectomía si se confirma respuesta completa radiológica, y después de hacer seguimiento con mamografía cada 6 meses y ecografía transvaginal cada 6 meses.
- b.** Mastectomía total de la mama enferma y salpingooforectomía bilateral diferida a los 40 años, con seguimiento de la mama contralateral que incluya resonancia magnética.
- c.** Mastectomía total de la mama enferma, mastectomía contralateral con reconstrucción inmediata y salpingooforectomía bilateral diferida a los 40 años.
- d.** Mastectomía total de la mama enferma, mastectomía con reconstrucción inmediata y salpingooforectomía bilateral en el mismo tiempo si es posible o en un segundo acto quirúrgico.



SOLUCIÓN:

La respuesta correcta sería la **a**.

JUSTIFICACIÓN:

Con las reservas que hay sobre el impacto de la supervivencia global de la mastectomía, el riesgo de recaída local en la mama enferma es mayor al ser portadora de la mutación en BRCA1, por lo que sabiendo esta condición, y sabiendo que la paciente pregunta por las mejores posibilidades de prevención, la segmentectomía no parece la más adecuada.

Por otra parte, aunque el seguimiento puede discutirse, tanto solo la mamografía para la mama, como la eco transvaginal para el ovario, serían estrategias subóptimas. Las respuestas B, C y D reflejan estrategias de menor a mayor “posibilidad” de prevención. La edad de la salpingooforectomía depende de los antecedentes familiares y de si es mutación en BRCA1 y 2, así como de los deseos de descendencia de la paciente. En este caso, cualquiera de las tres opciones sería válida, si bien la D sería el criterio de máximos, con la pega de que adelantaremos la menopausia más tiempo que con las otras opciones.