



EDITORIAL

Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. Colima, México 2013

Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. Fifth Revision. Colima, Mexico 2013

Es un privilegio para la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), presentar a la comunidad médica el producto de la Quinta reunión para la actualización de los parámetros de práctica clínica del cáncer de mama, realizada también en esta ocasión en Colima, Col, el cual responde a la necesidad de poner al día los conocimientos en cuanto al avance del mejor entendimiento de esta neoplasia maligna que es un problema de salud pública en nuestro país, ya que además de frecuente, pese a todo los esfuerzos sigue cobrando la vida de muchas mexicanas pues en más del 70% de los casos el diagnóstico se realiza en etapas clínicas avanzadas.

Si bien durante muchos años el cáncer de mama ha sido clasificado de acuerdo con criterios clínicos y patológicos (tamaño del tumor, características histológicas, grado, afectación ganglionar e invasión vascular), la capacidad de predicción de los mismos para selección del enfoque terapéutico óptimo es limitada.

En la última década se ha avanzado significativamente en el conocimiento de la genómica y proteómica, lo que ha permitido a los investigadores comprender mejor las características biológicas de las células tumorales e identificar biomarcadores implicados en múltiples vías de señalización que pueden mejorar la práctica clínica general (detección, diagnóstico, pronóstico, evaluación del riesgo, detección de recurrencias posterior a las terapias, objetivos de la terapia y predicción de la respuesta a los tratamientos), la vigilancia clínica, los resultados de los tratamientos y procesos de la enfermedad.¹

La rápida evolución tecnológica, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y los microarreglos, ha permitido las pruebas de numerosos biomarcadores

y una clasificación más detallada del cáncer de mama, lo que contribuye a un pronóstico personalizado y predictivo acerca del manejo.²

Las técnicas de imagen también han mejorado significativamente durante los últimos años. Las imágenes pueden detectar lesiones primarias o metastásicas y diferenciar entre lesiones benignas y malignas. La necesidad de nuevos métodos de imágenes biomédicas es para aumentar la frecuencia y la precisión con la que la enfermedad puede ser detectada y también para mejorar la predicción y seguimiento de su progresión o regresión durante el tratamiento.³

A raíz del significativo progreso se ha logrado contribuir a la individualización en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.⁴

Esta reunión pone en conocimiento los últimos avances en imagen de mama y su importancia para la detección, marcadores utilizados clínicamente para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, así como los subtipos moleculares de cáncer y la importancia de los nuevos biomarcadores identificados por matriz genómica comparativa, hibridación y secuenciación de próxima generación.

En cuanto a las técnicas de detección y diagnóstico, la mamografía digital (MD), mamografía digital por tomosíntesis (MDT), mamografía digital con contraste (MDCC), ultrasonido (US), resonancia magnética (RM) y medicina nuclear, han mejorado la detección del cáncer de mama y son prometedores para la orientación intraoperatoria y la evaluación del espécimen en forma posoperatoria.

La mamografía se considera el método estándar de oro en la detección temprana del cáncer de mama y en el diagnóstico, pero tiene limitaciones como la baja sensibilidad en

mamas densas. Para mejorar la sensibilidad mamográfica, las modalidades incluyendo MDT, US y RM son recomendables.

La MDT tiene una alta sensibilidad y demostrada utilidad para mejorar la caracterización de la lesión, especialmente en mujeres con mamas densas. Combinada con la MDCC ofrece una mejora significativa en la sensibilidad.

La técnica de MDCC utiliza la combinación de un agente de contraste yodado con una mamografía.^{5,6} También tiene una alta sensibilidad y una precisión diagnóstica mejor que la mamografía sola y la mamografía con US.^{7,8}

Las imágenes por US se utilizan para detectar y caracterizar las lesiones de mama y como guía de biopsia. En clínica, el examen de cribado con US se lleva a cabo en combinación con la mamografía. Dado que esta técnica también tiene algunas limitaciones (por ejemplo, incapacidad para identificar las características de lesiones e incapacidad para identificar lesiones benignas y malignas en mamas densas), se están desarrollando muchas modificaciones como son la ecografía tridimensional (3D) y US automatizado, ecografía Doppler y son elastografía.

La mamografía y la ecografía son las únicas capaces de distinguir patología benigna de maligna con sensibilidades de 60.9% y 95.7% y valores predictivos negativos de 99.2% y 99.9% respectivamente.

Recientemente la detección asistida por computadora (DAC) utiliza la mamografía o la ecografía.⁹ La DAC fue ideada para ayudar a los radiólogos en la detección y localización de áreas anormales en las imágenes, y para diagnosticar y clasificar lesiones benignas de tejidos malignos. En la mamografía estos sistemas automatizados se clasifican en dos grupos: sistema de detección ayudado por computadora (CADE) que genera una imagen de mamografía con las anomalías, y sistema de detección por computadora para diagnóstico (CADx), que ayuda al radiólogo a diferenciar entre lesiones benignas o malignas. Con el US, la DAC se obtiene en cuatro fases: 1) procesamiento de imágenes, 2) segmentación de la imagen, 3) extracción de características y selección, y 4) clasificación¹⁰.

La resonancia magnética (RM) es eficaz para el cribado de mamas densas y para identificar lesiones ocultas adicionales en la mama ipsilateral o contralateral, además puede ayudar a determinar si la tumorectomía o mastectomía (unilateral o bilateral) es la mejor opción de tratamiento. Para localizar los tumores, esta técnica requiere el uso de un agente de contraste por vía intravenosa que destaca áreas con vasos densos, que lleva a muchos falsos positivos. Por lo tanto, a pesar de tener una alta sensibilidad (94% a 100%), la especificidad de la RM es baja (37% a 97%).¹¹ Algunos autores han sugerido que la combinación de la RM y la mamografía para la detección podría mejorar las posibilidades de detectar cánceres mamarios en etapa temprana. Sin embargo, la RM no se utiliza rutinariamente para el cribado por su elevado costo y disponibilidad en pocas partes.

La medicina nuclear se ha utilizado en oncología para diagnóstico, toma de decisión de tratamiento o evaluación de la respuesta a éste. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica nuclear de cribado, que consiste en la inyección de un fármaco de ligandos radiomarcados. La PET produce imágenes en 3D basadas en la detección de características fisiológicas alteradas, en lugar de las características anatómicas. Las células malignas con frecuencia tienen incrementado su metabolismo de la glucosa en com-

paración con las células normales. Los isótopos radiomarcados se unen a moléculas de la glucosa, originando un contraste entre las células neoplásicas y las células normales con imágenes de PET, que proporciona información sobre las funciones químicas dentro de los órganos y tejidos.^{4,6}

En la tomografía computarizada (TC) se emplea el contraste yodado por vía intravenosa para intensificar el contraste de las imágenes de TC y proporcionar información anatómica. La técnica PET-TC combina la ventaja de la PET, que denota la actividad metabólica de las células malignas (con base en el nivel de glucosa) y la TC, que identifica su ubicación. La PET-TC es un procedimiento capaz de distinguir benignidad de malignidad y que también detecta metástasis axilares con una sensibilidad y una especificidad de 73% y 100%, respectivamente.

Aunque las técnicas de imagen están mejorando en general en términos de sensibilidad y especificidad para la detección del cáncer de mama y el diagnóstico, en su mayoría son eficaces en lo que se refiere a la ubicación del tumor dentro de la mama. Si bien algunas pueden a menudo servir como guías para la extensión de la enfermedad, el cirujano debe aún estimar este parámetro, que puede correlacionarse con un aumento en el riesgo de recidiva local y disminución de la supervivencia. Por lo tanto, para mejorar la precisión de cirugía con la escisión están siendo desarrolladas y probadas las técnicas intraoperatorias de tiempo real para la orientación y evaluación posoperatoria, con los propósitos de reducir la tasa de recurrencia y aumentar la supervivencia.

Laughney y colaboradores¹² desarrollaron una nueva técnica de imagen espectroscópica para detectar y distinguir patología microscópica en tejidos de mama extirpados. Esta técnica de dispersión espectroscópica de imagen diferencia condiciones patológicas benignas de malignas con 94% de precisión en los tejidos durante la cirugía.¹³

En lo que respecta a biomarcadores, varios han sido identificados por tecnologías de alto rendimiento pero sólo los receptores de hormonas como estrógeno o progesterona y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se utilizan habitualmente en clínica para fines de pronóstico y terapéuticos.

Las nuevas tecnologías de perfiles de transcripción (microarreglos) analizan la expresión de miles de genes al mismo tiempo, lo que permite conocer el perfil molecular del tumor. De acuerdo con la literatura, un estudio cuantitativo de los múltiples genes proporciona una información más precisa sobre el perfil molecular del tumor que de un marcador convencional solo.^{14,15}

Ahora el cáncer de mama¹⁶ se ha clasificado en cuatro subtipos moleculares: luminal, HER2 enriquecido, *basal-like* y de mama *normal-like*. En 2006, una extensión de este estudio en un mayor grupo de pacientes mostró que el grupo luminal podría dividirse en dos categorías, A y B.¹⁷ Por otra parte, en 2007 el mismo grupo de investigadores informó acerca de un nuevo subtipo molecular, claudina bajo.¹⁷

Desde hace poco están comercialmente disponibles los ensayos de expresión génica como MamaPrint (Agendia Inc.), Oncotype DX (Genomic Health) y el Índice de grado genómica (GGI, Affymetrix), desarrollados por diversas empresas californianas. Mediante el uso de PCR en tiempo real o microarreglos, con la tecnología de estas plataformas se identifica un gen pronóstico, firma que es útil para predecir la respuesta a la terapia.

La prueba MamaPrint, aprobada en los Estados Unidos de Norteamérica por la *Food and Drug Administration*, se desarrolló a partir de un análisis de expresión génica para la descripción conocida como el perfil 70-gen Ámsterdam o la firma.¹⁸ Este grupo de investigadores identificó una firma de pronóstico de 70 genes utilizando una plataforma de microarreglos en pacientes menores de 55 años de edad con ganglios negativos de cáncer de mama. Esta firma consistió en genes implicados en el ciclo celular, invasión, metástasis, angiogénesis y transducción de señales.¹⁹

La firma pronóstica de 70 genes fue validada en tumores con ganglios negativos y con ganglios positivos, así como en pacientes tratados y no tratados, y resultó ser un predictor robusto para la supervivencia libre de metástasis a distancia, independientemente del tratamiento adyuvante, tamaño del tumor, grado histológico y edad de la paciente.¹³

La validación se realizó en ganglios negativos de mama T1-2. Los tumores no tratados con quimioterapia, se comparan con factores clínicos tradicionales que se encuentran en el Adjuvant Online Software. El perfil gen-70 mostró una mejor predicción de tiempo a la metástasis distante y en general a la supervivencia.¹⁹⁻²¹

Aunque la aplicación de estas firmas moleculares puede mejorar sustancialmente el manejo clínico de las pacientes con cáncer de mama, en comparación con los estudios anatomopatológico habitual y de inmunohistoquímica, el costo de las pruebas es relativamente alto (aproximadamente 4000 dólares americanos para MamaPrint y 3500 para Oncotype DX).²

En conclusión, los avances en los métodos de imagen para la detección del cáncer de mama han elevado la frecuencia y la precisión con la que se detecta esta malignidad. También han mejorado la predicción y el seguimiento de la enfermedad durante el tratamiento. La rápida evolución utilizando las nuevas tecnologías moleculares ha aportado nueva información sobre las características biológicas del tumor y ha dado lugar a una reclasificación del cáncer mama desde un punto de vista molecular. Estas técnicas genómicas que revelan nuevos biomarcadores implicados en la neoplasia, el desarrollo, la supervivencia y la invasión pueden ser gradualmente incorporadas en las pruebas clínicas. Los avances en la formación de imágenes y la genómica han contribuido a una mayor y mejor atención personalizada de la paciente con cáncer de mama.

Deseamos que esta actualización sirva como referente para avanzar en el conocimiento del padecimiento y ofrecer mejores alternativas de manejo a nuestras pacientes. Sin embargo, sería deseable que derivado de este esfuerzo se estableciera un Registro nacional del cáncer, eficiente operativamente y accesible a todos, para tener conocimiento más exacto del número y distribución del padecimiento, y que con la iniciativa de la oncología nacional en conjunto con la Secretaría de Salud de la Federación se creara un Consejo nacional de lucha contra el cáncer, que estableciera líneas y programas y reforzara los logros alcanzados, por cierto en forma marginal para la verdadera detección oportuna del cáncer mamario entre otros.

Referencias

- Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. Translational pathology of neoplasia. *Cancer Biomark* 2010;9:7-20.
- Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol* 2012;138:770-780.
- Wells WA, Barker PE, MacAulay C, et al. Validation of novel optical imaging technologies: the pathologists' view. *J Biomed Opt* 2007;12:051801.
- Holloway CM, Easson A, Escallon J, et al. Technology as a force for improved diagnosis and treatment of breast disease. *Can J Surg* 2010;53:268-277.
- Kilburn-Toppin F, Barter SJ. New horizons in breast imaging. *Clin Oncol* 2013; 25:93-100.
- Sree SV, Ng EY, Acharya RU, Faust O. Breast imaging: a survey. *World J Clin Oncol* 2011;2:171-178.
- Dromain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* 2011;21:565-574.
- Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 2011;78:112-121.
- Jalalian A, Mashohor SB, Mahmud HR, et al. Computer-aided detection/diagnosis of breast cancer in mammography and ultrasound: a review. *Clin Imaging* 2013;37:420-426.
- Reddy DH, Mendelson EB. Incorporating new imaging models in breast cancer management. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:135-145.
- Lee JM, Halpern EF, Rafferty EA, Gazelle GS. Evaluating the correlation between film mammography and MRI for screening women with increased breast cancer risk. *Acad Radiol* 2009;16:1323-1328.
- Laughney AM, Krishnaswamy V, Rizzo EJ, et al. Scatter spectroscopic imaging distinguishes between breast pathologies in tissues relevant to surgical margin assessment. *Clin Cancer Res* 2012;18:6315-6325.
- Snoj N, Dinh P, Bedard P, Sotiriou C. Molecular biology of breast cancer. En: *Essential concepts in molecular pathology*. Coleman WB, Tsongalis GJ eds. San Diego. Elsevier Press. 2012.
- Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006;11:868-877.
- Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012;38:698-707.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
- Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007;8:R76.
- Weigelt B, Mackay A, A'hern R, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:339-349.
- van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536.
- Fuksa L, Micuda S, Grim J, et al. Predictive biomarkers in breast cancer: their value in neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 2012;30:663-678.

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo*

*Cirujano oncólogo

Instituto Nacional de Cancerología

Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI

Delegación Tlalpan, México, D.F.14080

Teléfonos: +52 (55) 5568-5013 / +52 (55) 5652-9395

Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx