



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Indexed in: SciELO, DOAJ, SCOPUS, ARTEMISA, LILACS, IMBIOMED, PERIODICA-UNAM, EMBASE/Excerpta Medica and Latindex 2.0

Volume 24. Issue. 4, October-December 2025

L-ISSN: 1665-9201

**TAE an alternative to TACE
in developing countries: a 5-year retrospective,
descriptive study in a single center**

**Evaluación de tres materiales utilizados
como moldes para braquiterapia en el
Hospital General de México**

**Consenso mexicano de cáncer mamario 2025.
Tratamiento del cáncer
de mama metastásico recurrente**

PM
Permanyer México

SMeO
SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx



Soluciones prácticas para retos reales

Practical solutions for real challenges

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

Editor en Jefe, Mexican Journal of Oncology, Ciudad de México, México; University of Colorado Anschutz, Medical Campus, Aurora, Colorado, EE.UU.

En oncología hablamos mucho de innovación, nuevas terapias, medicina de precisión y avances tecnológicos. Sin embargo, en las regiones en desarrollo los retos más grandes siguen siendo otros: el acceso desigual, las limitaciones de los sistemas de salud, la falta de recursos y la enorme diversidad social y económica de los pacientes. En una charla reciente comentaba que, si realmente queremos mejorar los resultados del cáncer en el mundo, tenemos que mirar la enfermedad con una perspectiva más amplia, pensando no solo en los tumores, sino también en las personas, sus trayectorias de vida y las desigualdades que las acompañan desde mucho antes del diagnóstico.

Este número de *Mexican Journal of Oncology* refleja muy bien esa realidad. Todos los artículos que lo integran parten de preguntas muy pertinentes para el mundo en desarrollo: qué se puede hacer con los recursos disponibles, cómo adaptar la tecnología, cómo generar datos propios y cómo responder a las necesidades reales de los pacientes.

El primer trabajo, sobre embolización transarterial como alternativa a la quimioembolización en el carcinoma hepatocelular, es un ejemplo perfecto de investigación que nace de la práctica diaria. En muchos hospitales de la región, la disponibilidad de insumos es irregular y depende de presupuestos o compras que no siempre llegan. Ante esa situación, Mera-Romo y su equipo evalúan de manera rigurosa una alternativa viable, accesible y que muchos centros pueden

implementar. Sus resultados muestran que es posible ofrecer una opción eficaz y más económica, lo cual es especialmente importante para pacientes que, además de su enfermedad, enfrentan barreras económicas y sociales importantes.

El estudio del Hospital General de México sobre materiales para moldes en braquiterapia va en la misma línea. En vez de esperar a contar con dispositivos importados de alto costo, el equipo probó materiales disponibles, simples y de bajo precio. Encontraron que la cera y el acrílico funcionan bien, lo cual permite mantener tratamientos de calidad sin depender de insumos difíciles de obtener. Este tipo de trabajo tiene un impacto real en la capacidad de los servicios para atender a más pacientes sin sacrificar precisión ni seguridad.

Por su parte, el análisis de variantes en CHEK2 en más de 2,000 pacientes mexicanas con cáncer de mama toca un tema fundamental: la necesidad de generar datos propios. Buena parte del conocimiento genético mundial proviene de poblaciones muy distintas de la nuestra. Sin estudios como este, seguiríamos extrapolando información que no siempre se ajusta a la realidad de nuestros pacientes. El trabajo aporta evidencia que ayuda a entender mejor la biología del cáncer de mama en México y a fortalecer el consejo genético, el diagnóstico y las estrategias de prevención.

Finalmente, el Consenso Mexicano de Cáncer de Mama 2025 sobre enfermedad metastásica sintetiza el

Correspondencia:

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

E-mail: Enrique.2.soto@cuanschutz.edu

2565-005X/© 2025 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-11-2025

Fecha de aceptación: 26-11-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.M25000284

Disponible en internet: 05-01-2026

Gac Mex Oncol. 2025;24(4):129-130

www.gamo-smeo.com

esfuerzo de numerosos especialistas para armonizar criterios y proponer un manejo actualizado, realista y alineado a lo que sí se puede hacer en el país. En un sistema fragmentado y con inequidades marcadas, los consensos nacionales sirven como guía y punto de encuentro para mejorar la atención en todos los niveles.

En conjunto, estos artículos muestran que la investigación mexicana tiene una identidad clara: resolver problemas reales, con creatividad y con los recursos disponibles. Esa es una de las claves para avanzar hacia una oncología más accesible, más equitativa y centrada en las personas, y uno de los principales objetivos de *Mexican Journal of Oncology*.



TAE an alternative to TACE in developing countries: a 5-year retrospective, descriptive study in a single center

Walter C. Mera-Romo^{1,2*}, Jesús A. Gabutti-Thomas², José A. Cienfuegos-Alvear², Manuel Guerrero-Hernández², Mahatma Guzmán-Soto², Miguel Hernández-Hernández², Ma. José Acosta-Falomir², Arnoldo Hernández-Frausto², Rebeca Pichardo², Mónica Muñoz², and Álvaro J. Burgos-Cárdenas³

¹Radiology Unit, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional, Bogotá, Colombia; ²Department of Radiology and Imaging Dr. Adan Pitol Croda, Interventional Radiology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico;
³Department of Internal Medicine, Clinical Research Institute, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Abstract

Background: Transarterial embolization (TAE) is an alternative locoregional therapy for hepatocellular carcinoma (HCC), particularly in intermediate stages. **Objective:** To evaluate the radiological objective response rate (ORR), overall survival (OS) over three years, and procedure costs of TAE at our institution. **Method:** A retrospective cohort of patients with HCC treated with TAE between January 2016 and 2021 was analyzed. ORR was determined using multiphasic CT and MRI according to modified RECIST criteria. OS was calculated at 1 and 3 years, censored at death or last follow-up. Clinical, imaging, and procedural cost data were collected. **Results:** Thirty patients were included: 9 with Child-Pugh (CP) class A, 19 with CP class B, and 2 without cirrhosis. Before TAE, 21 patients (70%) were Barcelona Clinic Liver Cancer stage B and 9 (30%) stage A. The ORR to TAE was 76%. OS rates at 1 and 3 years were 66.7 and 36.7%, respectively, with a median survival of 26.8 months (95% CI: 13.3–not estimable). The mean cost per TAE was USD 2,870. **Conclusion:** TAE achieved ORR and OS outcomes comparable to TACE but at lower cost, supporting its role as a viable treatment option for unresectable HCC in resource-limited settings.

Keywords: Hepatocellular carcinoma. Transarterial embolization. Objective response rate. Overall survival. Costs transarterial embolization.

ETA como alternativa a QETA en países en desarrollo: un estudio retrospectivo y descriptivo de cinco años en un solo centro

Resumen

Antecedentes: La quimioembolización transarterial (QETA) es una modalidad terapéutica clave en el carcinoma hepatocelular (CHC), especialmente en estadios intermedios. En nuestra institución se empleó la embolización transarterial (ETA) y se compararon los resultados con los reportados en la literatura. **Objetivo:** Evaluar la tasa de respuesta objetiva radiológica (ORR), la supervivencia global (SG) a tres años y los costos asociados al procedimiento de ETA. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes con CHC sometidos a ETA entre enero de 2016 y 2021. La ORR se determinó mediante tomografía y resonancia magnética multifásica según criterios mRECIST. La SG se estimó a 1 y 3 años, con censura en defunción o última visita. Se recolectaron datos clínicos, radiológicos y costos por procedimiento. **Resultados:** Se analizaron

*Correspondence:

Walter C. Mera-Romo

E-mail: wmera@unal.edu.co

2565-005X/© 2025 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 04-10-2024

Date of acceptance: 18-08-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.25000077

Available online: 30-10-2025

Gac Mex Oncol. 2025;24(4):131-140

www.gamo-smeo.com

30 pacientes: 9 con Child-Pugh A, 19 con B y 2 sin cirrosis. Según la clasificación BCLC, 70% correspondió a estadio B y 30% a estadio A. La ORR fue del 76%. La SG a 1 y 3 años fue del 66.7 y 36.7%, respectivamente, con mediana de 26.8 meses. El costo promedio por ETA fue de 2,870 USD. **Conclusiones:** La ETA mostró ORR y SG comparables con la QETA, con menor costo, posicionándose como alternativa locoregional viable para CHC irresecable en entornos con recursos limitados.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular. Embolización transarterial. Tasa de respuesta objetiva. Supervivencia global. Costos.

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer worldwide and ranks as the third leading cause of cancer-related death. It is the most prevalent primary malignant liver tumor, posing unique challenges in Mexico, where its incidence is rising. Among patients with cirrhosis, HCC is the leading cause of mortality, complicating the clinical landscape even further. Curative options for early-stage HCC include resection and liver transplantation, but fewer than 30% of patients are eligible. Moreover, recurrence rates remain high (50-70% within 2-5 years), and limited donor availability along with patient comorbidities often restrict the possibility of liver transplantation¹⁻⁴.

The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system is the primary algorithm for treating HCC in Western medicine, endorsed by the European Association for the Study of the Liver (EASL) and the American Association for the Study of Liver Diseases⁵. It guides various treatments based on disease stage: surgical resection, liver transplantation, and local ablation for early-stage (BCLC A); transarterial therapies such as TAE and TACE for intermediate-stage (BCLC B); and systemic therapies for advanced-stage disease. Current international guidelines favor TACE over TAE as the preferred endovascular therapy⁵⁻⁷.

Locoregional endovascular therapies are critical in managing 50-60% of HCC cases, serving palliative purposes. They can be used to improve the disease stage, allowing access to more curative treatments⁵⁻⁷. TAE occludes the tumor's arterial supply using embolic materials such as gelatin foam, Embospheres, microspheres, or microparticles. TACE, on the other hand, combines chemotherapeutic agents such as doxorubicin or cisplatin mixed with Lipiodol, followed by embolization. The benefit of adding chemotherapy remains debated, with studies suggesting that TAE and TACE provide similar overall survival (OS) in patients unsuitable for surgical resection^{8,9}.

TACE remains the most standardized and extensively studied endovascular therapy for HCC and is currently considered the gold standard for the treatment of

intermediate-stage HCC, as endorsed by international guidelines⁸⁻¹⁰. However, the added value of incorporating chemotherapy into embolization remains controversial. Several randomized controlled trials, along with recent meta-analyses by Roth et al. and a study by Brown et al., have demonstrated no significant differences in OS, progression-free survival (PFS), transplant-free survival, or incidence of adverse events when compared to transarterial embolization (TAE) alone^{11,12}. Although TACE has been associated with higher rates of complete radiological response, this has not translated into improvements in overall objective response or survival outcomes. Moreover, TACE is generally more expensive than TAE, although direct comparative cost data remain scarce in the current literature^{9,13,14}.

The primary aim of this study is to conduct an in-depth analysis of our experience as a reference center for HCC treatment, focusing on the oncological outcomes of TAE, including objective response, OS, and time to progression (TTP), in patients treated between 2016 and 2021. In addition, the study seeks to analyze demographic, clinical, imaging, and procedural variables to compare our findings with existing literature.

Materials and methods

Patient cohort and selection criteria

We conducted a retrospective review of patients treated with TAE for HCC at our institution between January 2016 and December 2021. Two interventional radiologists independently reviewed the digital medical records, extracting data on clinical characteristics, laboratory values, endovascular procedures, and post-TAE outcomes. Patients were eligible for inclusion if they met the following criteria: age ≥ 18 years; a diagnosis of HCC confirmed by either imaging or histopathology; available pre- and post-treatment multiphasic computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI); classified as Child-Pugh (CP) class A or B and BCLC stages A or B; selected for TAE by a multidisciplinary tumor board; and had clinical and radiological

follow-up data ranging from at least 1 month to a maximum of 3 years post-treatment (up to July 31, 2023).

Exclusion criteria included: patients treated with TAE in conjunction with other locoregional therapies (e.g., radiofrequency ablation, microwave ablation, percutaneous alcohol injection, conventional TACE, or drug-eluting bead TACE); absence of suitable post-treatment imaging or follow-up data; incomplete clinical or procedural documentation; diffuse or infiltrative HCC; or patients deemed ineligible for locoregional TAE therapy.

Variables included demographic data (age and gender), comorbidities (obesity, hypertension, diabetes, autoimmune diseases, smoking, heart failure, and chronic kidney disease), presence and etiology of cirrhosis, CP and ALBI scores, pre- and post-TAE alpha-fetoprotein levels, BCLC and Okuda classification, Milan criteria compliance, and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status. Pre-TAE variables such as lesion size, number, and treatment objectives (downstaging, bridge therapy, therapeutic state migration, or definitive treatment) were also recorded. In addition, TAE device costs were calculated, covering angiography suite, access catheter, guides, introducer, endovascular catheters, microcatheter, microguide, embolizing agents, and vascular closure. Costs related to personnel, post-procedure care, hospitalization, medications, follow-up, and imaging were excluded from the study. Intra-procedural data collected included the arterial access route (radial or femoral), devices utilized, type of embolic agents administered, costs of materials, and total procedural costs. Post-TAE variables encompassed the size of the viable tumor area following treatment, objective response rate (ORR), response categorization per modified RECIST (mRECIST) criteria – namely, complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), and progressive disease (PD) – with ORR defined as the sum of CR and PR. Additional outcomes assessed included OS at 1 and 3 years, PFS, disease-free survival (DFS), TTP, disease control rate (DCR), duration of hospitalization, incidence of post-TAE complications, and the occurrence of post-embolization syndrome. During follow-up, contrast-enhanced imaging studies were performed to evaluate tumor response at the end of the observation period according to mRECIST response categories. Time to best response was not assessed.

The study protocol was reviewed and approved by the Institutional Ethics Committee under approval number RAD 4623-23-23-1. The study was conducted in accordance with the ethical principles of the

Declaration of Helsinki and national regulations issued by the Mexican Ministry of Health. Given that this was a retrospective study categorized as minimal risk, the requirement for informed consent was waived.

TAE technique

Eligibility for the procedure was determined through a comprehensive evaluation, including a review of pre-TAE multi-phase contrast-enhanced CT/MRI scans, laboratory results, bone scintigraphy, and plain chest CT. These findings guided the approach for lesion embolization. The procedure was scheduled accordingly.

After obtaining informed consent and explaining the procedure to the patient or their family, the femoral or radial approach was performed using a modified Seldinger technique, followed by the advancement of a 5 Fr introducer. Under fluoroscopic guidance, the celiac trunk was cannulated using a 5Fr angiographic catheter (Cobra C2, Simmons, MHK, SHK) and a 0.035" x 150 cm teflon-coated guide wire, followed by digital subtraction angiography. The coaxial microcatheter/microwire system, generally 0.021/0.016", was used to navigate from the common hepatic artery to the segmental artery where the lesion was located. Angiography was performed to characterize the lesion, typically showing nodular enhancement or a "tumor blush." The selectivity of the embolization territory was confirmed using cone-beam CT (CBCT).

Embolization was carried out under continuous fluoroscopic control, generally using PVA particles of 50-150 microns or "BeadBlock" microspheres of 100-300 microns mixed with contrast medium. The embolizing agent was divided into quarters or fifths, and the procedure continued until the lesion was "tattooed" and/or there was stasis of the tumor's blood flow. The embolized territory was re-confirmed using CBCT. After removing the catheter and microcatheter system, hemostasis was achieved with sustained compression for 15 min or using a vascular closure system. Typically, patients were hospitalized for < 48 h for monitoring and management of complications. A follow-up with multi-phase contrast-enhanced CT/MRI and laboratory tests was performed at 1-month post-TAE to categorize the type of response according to mRECIST (CR, PR, EE, PE) and determine further follow-up or management based on imaging findings.

At the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubiran, post-TAE follow-up is protocolized. Follow-ups with imaging and laboratory tests

are conducted monthly in cases of SD or PR. In cases of CR, the follow-up occurs every 3 months for 2 years; with a chest CT every 6 months. In cases of tumor recurrence, the case is re-evaluated in a multidisciplinary consensus for decision-making.

Statistical analysis

Categorical variables were reported as absolute counts and percentages. Quantitative variables with parametric distribution were summarized using means and standard deviations, whereas non-parametric variables were described using medians and interquartile ranges (IQR). Time-to-event variables were analyzed using median survival times and incidence rates. OS was evaluated using Kaplan-Meier analysis for both crude OS and stratified according to post-TAE radiological response categories. Survival curves and corresponding median times to event are presented graphically.

Response to TAE was classified using the modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST), which defines four categories: CR, PR, SD, and PD. From the date of the TAE procedure, the ORR was calculated as the sum of CR and PR. OS was defined as the time from TAE to death from any cause or the last documented follow-up. PFS was defined as the duration from TAE until disease progression, death, or loss to follow-up. DFS was assessed in patients who achieved a CR and was defined as the interval from post-TAE to recurrence, death, or last follow-up. TTP was defined as the period from TAE to the first radiological evidence of disease progression per mRECIST.

Data were independently extracted and verified by two interventional radiologists using the Carestream imaging platform and electronic health records. Statistical analyses, including Kaplan-Meier curve generation, were conducted by the principal author, co-author, and a collaborator with a Master's in Epidemiology. The statistical programming language R was used, employing the Survival and Survminer packages. The study was reported in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines.

Results

Between January 2016 and January 2021, a total of 30 patients met the inclusion criteria and were enrolled in the study. The patient selection process is illustrated

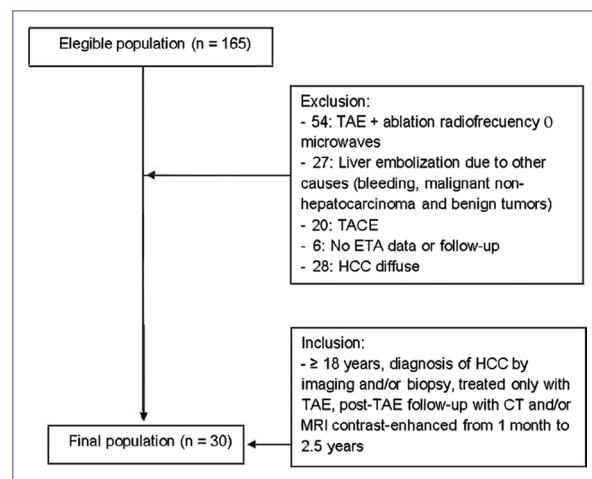


Figure 1. Flowchart shows the process for selecting hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial embolization alone.

in figure 1. The cohort included 16 women (53%), with a median age of 73 years (IQR: 64-79 years). The most common comorbidities were hypertension in 19 patients (63%), diabetes mellitus in 13 (43%), and obesity in 5 (16%). A total of 28 patients (93%) had underlying cirrhosis, with the principal etiologies being viral hepatitis in 11 cases (36%), cryptogenic in 10 (33%), alcohol-related liver disease in 4 (13%), and primary biliary cholangitis in 2 (6%).

Most patients were classified as CP B (23 cases, 76%). According to BCLC staging at the time of TAE, 21 patients (70%) were categorized as stage B and 9 (30%) as stage A. Only five patients fulfilled the Milan criteria. Based on the Okuda classification, 23 patients (76%) were classified as stage II or III, while 7 (24%) were classified as stage I. According to the Albumin-Bilirubin (ALBI) score, 18 patients (60%) were ALBI grade 2, and 8 (26%) were grade 3. Regarding functional status, ECOG performance scores were 0 in 7 patients (23%), 1 in 20 (66%), and 2 in 3 (10%). Lesions were predominantly classified as LI-RADS 5 (95%). The transverse tumor diameter ranged from 43 to 123 mm, with a mean of 41 mm, median of 37 mm, and a total of 46 measurable lesions (N = 46). The indications for TAE were as follows: definitive treatment in 18 patients (60%), downstaging in 8 (26%), and bridge therapy to liver transplantation in 4 (14%). Eight patients (26%) were enrolled in a liver transplantation protocol, of whom 4 (13%) ultimately underwent transplantation (1 classified as CP A, 3 as CP B). Among these transplant recipients, three achieved a CR and one a PR following TAE. Two patients received stereotactic body

Table 1. Demographic and clinical characteristics

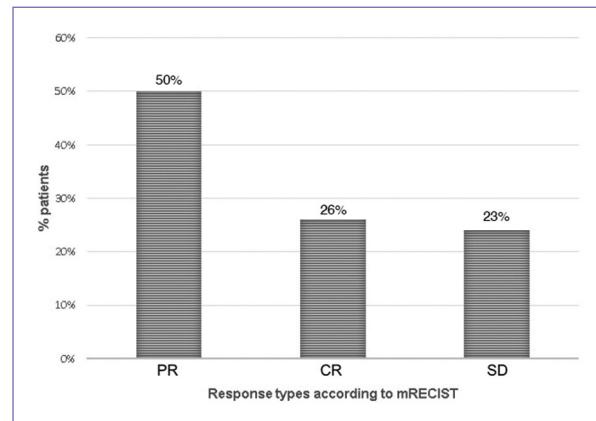
	(n = 30)
Gender	
Women	16 (54%)
Age (years)	
Median	73 (IQR 64 a 79)
Quartile 1 th	64
Quartile 3 th	79
Comorbidities	
Diabetes	13 (43%)
Hypertension	19 (63%)
Obesity	5 (16%)
Osteoporosis	4 (13%)
Hypothyroidism	2 (6%)
Heart failure	1 (3%)
COPD	1 (3%)
Ulcerative colitis	1 (3%)
Cirrhosis (etiology)	
Alcoholic	28 (93%)
HCV	3 (10%)
HBV	11 (13%)
Cholangitis	1 (3%)
Cryptogenic	3 (10%)
Autoimmune hepatitis	5 (16%)
Primary biliary cirrhosis	1 (3%)
Not cirrhosis	1 (3%)
Pre TAE alpha-fetoprotein levels (ng/mL)	
Median RIC	16.5 (IQR 5 to 147)
First cuartil	5
Third cuartil	147
Post TAE alpha-fetoprotein levels (ng/mL)	
Median	6
First cuartil	4
Third cuartil	74
PreTAE alpha fetoprotein levels (ng/mL)	n = 30 (%)
> 400	6 (20%)
< 400	24 (80%)
Child Pugh PreTAE	n = 28 (%)
A	5 (18%)
B	23 (82%)
BCLC PreTAE	n (%)
A (early)	9 (30%)
B (intermediate)	21 (70%)
ALBI Score	
1	4 (13%)
2	18 (60%)
3	8 (26%)
ECOG	
0	7 (23%)
1	20 (66%)
2	3 (10%)
Milan criteria	
Yes	5 (16%)
No	7 (23%)
Okuda classification	
II	23 (76.6%)
III	7 (23.3%)

(Continues)

Table 1. Demographic and clinical characteristics (continued)

	(n = 30)
Target of TAE treatment	
Definitive treatment	18 (60%)
Downstaging	7 (26%)
Bridge therapy to liver transplantation	5 (14%)

*COPD: chronic obstructive pulmonary disease; IQR: interquartile range.

**Figure 2.** Percentage of patients and response types according (PD, PR, SD, and PR) to modified RECIST.

radiation therapy (SBRT) following embolization. Notably, 3 patients (10%) experienced long-term (> 6 months) hepatic function deterioration post-TAE (Table 1).

According to mRECIST criteria, the ORR was 76% at the end of the follow-up. CR was observed in 8 patients (26%), PR in 15 cases (50%), and SD in 7 patients (23%) (Fig. 2). The best radiological response, represented by CR cases, showed no differences in technique or patient characteristics with those with PR or SD (Fig. 2).

The median follow-up was 55.73 months (95% CI 55.03 to 69.97). The median OS was 26.28 months (95% CI 13.33 to not estimable). The OS rate was 66.7% at 12 months, 36.67% at 3 years (95% CI: 22.91 to 58.7%), and 23.3% at the end of follow-up (Fig. 3).

By response type, median survival was 28.3 months (95% CI: 6.9 to not estimable) for SD, 23.7 months (95% CI: 4.4 to not estimable) for CR, and 18.5 months (95% CI: 9.0 to not estimable) for PR (Fig. 4). The corresponding 3-year OS rates were 28.6% for SD, 50.0% for CR, and 33.0% for PR (Fig. 4).

The median survival time according to BCLC stage was 30.9 months (95% CI: 4.4 to not estimable) for patients with stage A and 24.1 months (95% CI: 13.1 to not estimable) for those with stage B. Stage survival

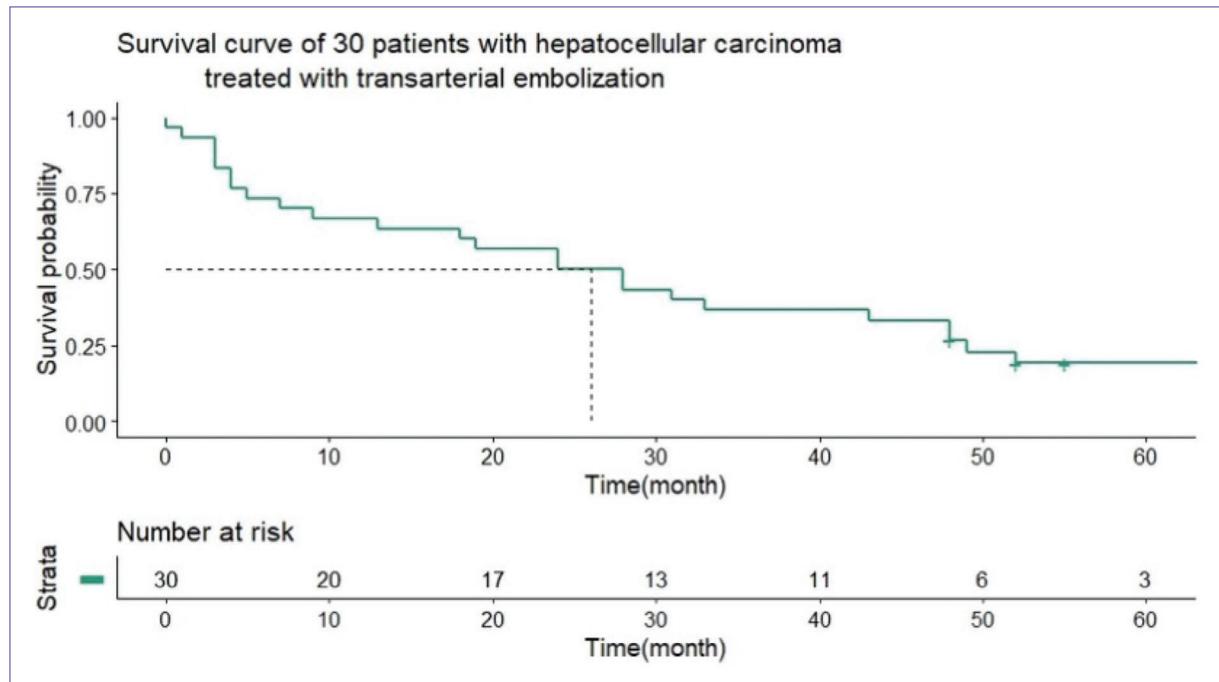


Figure 3. Kaplan-Meier curve of overall survival (OS) in the cohort. The dashed line indicates the median survival time of 26.28 months (95% confidence interval: 13.33 to not estimable). At 3 years, the OS rate was 36.7%. The shaded area represents the 95% confidence interval. The number of patients at risk is shown below the X-axis.

rate at 3 years was 20 and 30 % for stage A and B, respectively.

The upper limit of the confidence interval (CI) could not be estimated in group analyses due to an insufficient number of events.

A total of 41 TAE procedures were performed, targeting 54 lesions. The femoral approach was predominantly used, utilizing a 5 Fr Cobra catheter and hydrophilic guide wire for celiac trunk access. For superselective cannulation of the hepatic artery, the Direxion microcatheter was frequently employed, and polyvinyl alcohol (PVA) particles were the most common embolizing agent. Vascular closure was typically achieved through compression. Post-TAE imaging studies revealed that the average size of residual lesions was about 22 mm in the axial plane (Tables 2 and 3, Fig. 5).

A total of 7 adverse events (13%) were observed, classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 as follows: Grade 5 in one patient, Grade 3 in two cases, Grade 2 in three patients, and Grade 1 in one case. Four patients experienced post-embolization syndrome (Grade 2), and one developed duodenitis (Grade 2). Another patient, with a pre-TAE lesion larger than 10 cm, developed a hepatic abscess with secondary bacteremia caused by *Aeromonas* spp. and *Clostridioides difficile* (Grade 3). One patient

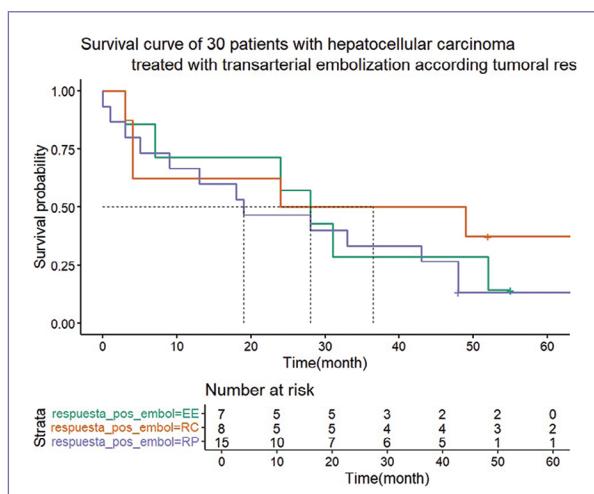


Figure 4. Kaplan-Meier curves of overall survival (OS) stratified by tumor response type. The dashed lines represent median survival times: 28.3 months (95% confidence interval: 6.9 to not estimable) for stable disease (SD, green), 23.7 months (95% confidence interval [CI]: 4.4 to not estimable) for complete response (CR, brown), and 18.5 months (95% CI: 9.0 to not estimable) for partial response (PR, violet). The corresponding 3-year OS rates were 28.6% for SD, 50.0% for CR, and 33.0% for PR. Shaded confidence intervals around the survival curves were not plotted due to their wide range.

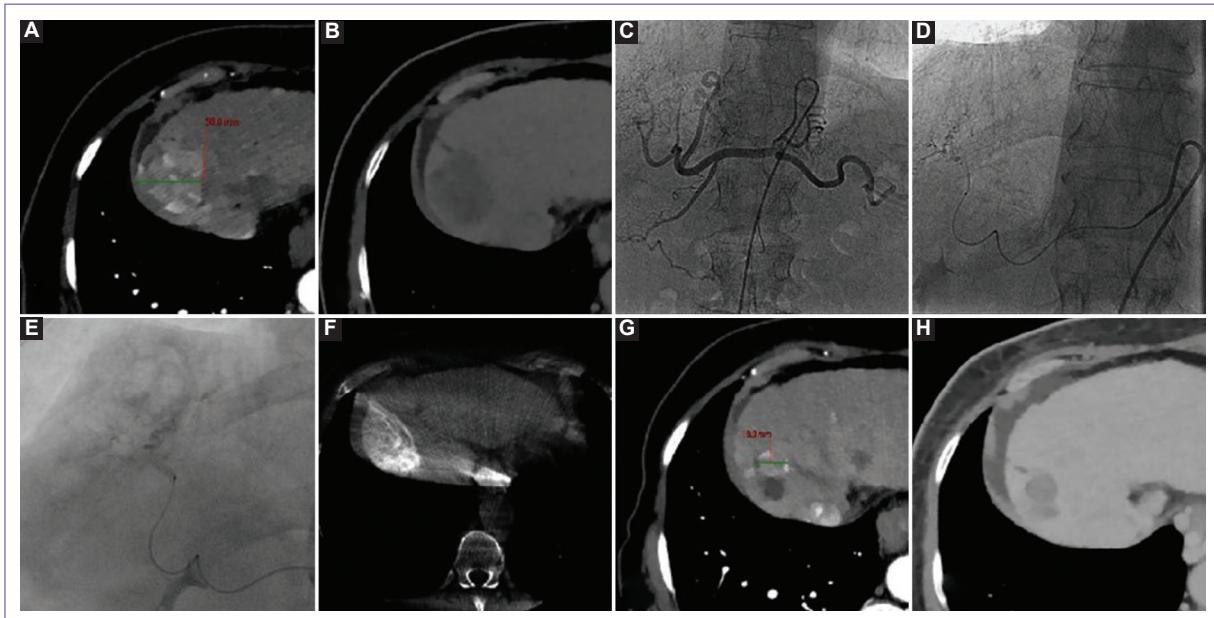


Figure 5. Case no. 5, transarterial embolization (TAE) and post TAE changes at the 1st month, with partial response (PR) according to mRECIST. **A** and **B**: contrast images in axial, arterial and venous phase, compatible with LIRADS 5 lesion in segment 7-8 with 39 mm diameter in axial. **C**: cannulation and selective angiography of the celiac trunk with a Simmons angiographic catheter. **D**: supraselective catheterization of the common, proper, and right hepatic arteries and segmental branches of the lesion in segment 7-8. **E**: nodular or “tumor Blush” enhancement of the lesion to be embolized (white arrow). **F**: axial CBCT corroborates the selectivity of the territory to be embolized (white arrow). **G** and **H**: postTAE changes in axial, arterial and venous phase, in relation to LIRADS-viable, PR, residual lesion measures 18 mm in axial, decreased 50%.

Table 2. Characteristics of the TAE procedure

Total embolized lesions	(n = 54)
TAE access	
Radial	2 (5%)
Femoral	39 (95%)
Lesion size (mm) preTAE	mm
Minimum	20
Maximum	123
Median	43
Viable zone size of post-TAE lesions (mm)	
Minimum	0
Maximum	59
Average	22
Median	20

TAE: transarterial embolization.

Table 3. Medical devices used in the TAE

Catheters	(n = 41)
Cobra 5Fr	31
SH (Shepherd Hook) 5Fr	1
Simmons 5Fr	8
Multipurpose 5Fr	1
Hydrophilic guide 0.035"	34
Teflon guide 0.035"	7
Microcatheter	
Progreat®	1
Direxion™	40
Embolizing agents	
PVA 50-150 micras	18
PVA 150-250 micras	20
Microspheres 100-300 micras	3
Vascular closure	
Compression	40
Vascular closure system	1

experienced acute liver failure (Grade 3), while one patient with pre-existing coronary artery disease died due to ventricular dysfunction complications (Grade 5).

According to the Society of Interventional Radiology (SIR) classification, two cases were categorized as major adverse events and four as minor¹² (Table 4). The median hospital stay after a TAE was 3.3 days. The

costs of materials and resources used per TAE procedure – including angiography suite time, arterial introducer (femoral or radial), Teflon-coated or hydrophilic guidewire, angiographic catheter, microcatheter,

Table 4. Characteristics of adverse events

Description del AE-SIR*						Stay		Category	CTCAE V.5 Grade**
#	Nausea	Vomiting	Pain	Fever	Other findings	> 48 h	< 48 h		
1	Yes	No	Yes	Yes	No	No	-	Minor	2
2	Yes	Yes	Yes	Yes	duodenitis	No	-	Minor	2
3	No	No	Yes	Yes + infection	Abscess, bacteremia	-	Yes	Major	3
4	No	No	Yes	Yes	No	No	-	Minor	1
5	No	No	Yes	Yes	Acute liver failure	-	Yes	Major	3
6	No	No	Yes	Yes	No	No	-	Minor	2
7	No	No	No	No	Left ventricular systolic dysfunction	yes	-	Major	5

*Society of Interventional Radiology (SIR).

**Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

high-pressure syringe, and embolic agent (either PVA particles or microspheres), as well as vascular closure systems – ranged between \$2,780 and \$2,870 USD per procedure. By contrast, institutional calculations for the cost of a single transarterial chemoembolization (TACE) procedure amounted to approximately \$5,500 USD.

Discussion

Randomized clinical trials have reported that OS and objective response are similar between TAE and TACE. However, biases exist that diminish the robustness of TACE results, making it difficult to conclude the role of chemotherapy in unresectable HCC. In a randomized controlled trial by Llovet et al., comparing TACE, TAE, and controls in a total of 112 patients with unresectable HCC, survival rates for TAE (gelfoam) at 1, 2, and 3 years were 75, 50, and 29% (median of 25.3 months), and for TACE (gelfoam with doxorubicin) were 82, 63, and 29% (median of 28.7 months)¹⁴. Lencioni et al., in a study involving over 10,000 patients undergoing TACE, reported 1-, 3-, and 5-year survival rates of 70.3, 40.4, and 32.4%, respectively, with a median OS of 19.4 months. More recently, Roth et al. compared TAE and TACE and reported a median OS for the entire cohort of 27.7 months, with survival rates of 76, 54, and 39% at 1, 2, and 3 years. They also compared the objective response by mRECIST for TAE and TACE, which were 67.4 and 54.6%, respectively. The median PFS was 9.3 months with no significant differences between TAE and TACE (9 months vs. 10.8 months, $p = 0.5$)⁹.

In a randomized trial by Brown et al.,⁴ TAE using either plain microspheres or those loaded with doxorubicin was compared, showing no significant differences in OS between both groups (21.4 and 20.8 months, ($p = 0.64$; hazard ratio [HR] = 1.31; 95% CI = 0.81-2.12), nor in PFS (6.2 and 2.8 months ($p = 0.11$; HR = 1.36; 95% CI = 0.91 to 2.05). The response rates according to RECIST 1.0, mRECIST, or EASL criteria, as well as adverse events, were also similar.

A national retrospective study conducted in Mexico by Enrique Miguel Cruz et al.¹⁵ compared treatment responses and PFS in patients undergoing TACE versus TAE. The study found no statistically significant differences in treatment response ($p = 1.0$) or PFS ($p = 0.1639$). According to mRECIST criteria, treatment response in the TAE group was as follows: 33.3% achieved CR, 33.3% had SD, 11.1% had a PR, and 22.2% showed disease progression (PD). In the TACE group, 22.2% achieved CR, 22.2% SD, 33.3% PR, and 22.2% PD. Median PFS was 6.88 months for TAE and 10.55 months for TACE ($p = 0.1639$). While international guidelines currently recommend TACE as the standard locoregional endovascular therapy for unresectable HCC in BCLC stage B, access to this modality remains limited in many low- and middle-income regions. Barriers include the higher procedural cost, lack of adequately trained personnel, and insufficient infrastructure in specialized centers, making TAE a viable and cost-effective alternative for locoregional therapy in these settings¹⁶.

In Latin America, systemic disparities in healthcare access further complicate the management of HCC. Public health systems are primarily responsible for financing care for patients from lower socioeconomic

strata, covering screening, diagnosis, and treatment. In contrast, individuals from higher-income groups generally access care through private insurance and providers. Surveillance programs for early detection and treatment of HCC are underutilized in developing countries, contributing to a low rate of early-stage diagnosis and timely intervention¹⁵. In these regions, TACE is often the first-line transarterial treatment for approximately 35% of HCC cases. However, there is considerable heterogeneity in TACE protocols, including variability in patient selection, chemotherapeutic agent types and dosages, infusion rates, and retreatment strategies¹⁷.

In this context, TAE plays an important role in the management of unresectable HCC, with multidisciplinary groups and cost-effective treatment aimed at “down staging,” bridging therapy, transitioning of therapeutic stage, or as final treatment.

The costs of materials and procedures associated with TAE have not been widely documented in the literature, either nationally or internationally. This may be attributed to TAE’s non-standardized role in treatment guidelines and limited access to multidisciplinary teams and locoregional therapies in many settings.

In a study conducted in the United Kingdom by Waleed Fateen et al., the cost of conventional TACE was reported at approximately \$3,300 USD, while TACE with drug-eluting beads was estimated at \$4,000 USD¹⁰. Similarly, in Colombia, Bejarano Ramírez et al. reported the cost of TACE in their cost-effectiveness analysis of locoregional therapies for HCC, ranging between \$2,512 and \$6,851 USD¹³.

In our study, we did not find differences in oncological outcomes (ORR, OS, DFS, and PFS), leading us to consider TAE as an optimal therapy for managing HCC. Moreover, we consider that these findings are important for future decisions regarding the treatment of locoregional therapies in unresectable HCC and can aid in budgeting and managing healthcare expenditures for high-cost oncological diseases in developing countries or regions with limited resources. Despite the evidence described between TACE and TAE, more randomized clinical trials are necessary to further establish their efficacy in oncological outcomes. Strengths of this study include the use of a multidisciplinary board for patient selection, consistent post-TAE imaging follow-up, and a homogeneous embolization technique. Limitations include its retrospective design, small sample size, lack of cost standardization, and the absence of direct comparison with other locoregional therapies.

Conclusion

TAE demonstrated an ORR and OS like those reported in the international literature, but at a lower cost.

Acknowledgments

Department of Nursing and Radiology Technicians of Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Contribution: Health personnel essential for carrying out procedures.

Funding

This research has not received any specific grant from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for the analysis of routinely obtained and anonymized clinical data, so informed consent was not necessary. Relevant guidelines were followed.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

- Roth GS, Benhamou M, Teyssier Y, Seigneurin A, Abousalihac M, Sengel C, et al. Comparison of trans-arterial chemoembolization and bland embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis. *Cancer (Basel)*. 2021;13:812.
- Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:753-70.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778-89.
- Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol*. 2016;34:2046-53.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, García-Criado Á, et al. BCCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76:681-93.
- Cisneros-Garza LE, González-Huezo MS, Moctezuma-Velázquez C, De Guevara-Cetina LL, Vilatobá M, García-Juárez I, et al. II Consenso Mexicano de carcinoma hepatocelular. Parte I: epidemiología y diagnóstico. *Rev Gastroenterol Méx (Engl Ed)*. 2022;87:216-34.

7. Facciorusso A, Bellanti F, Villani R, Salvatore V, Muscatello N, Piscaglia F, et al. Transarterial chemoembolization vs bland embolization in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:511-8.
8. Tsouchatzis EA, Fatourou E, O'Beirne J, Meyer T, Burroughs AK. Transarterial chemoembolization and bland embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3069-77.
9. Lencioni R, De Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016;64:106-16.
10. Fateen W, Khan F, O'Neill RJ, James MW, Ryder SD, Aithal GP. Healthcare costs of transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma.* 2017;4:123-30.
11. Piñero F, Poniatichik J, Ridruejo E, Silva M. Hepatocellular carcinoma in Latin America: diagnosis and treatment challenges. *World J Gastroenterol.* 2018;24:4224-9.
12. Khalilzadeh O, Baerlocher MO, Shyn PB, Connolly BL, Devane AM, Morris CS, et al. Proposal of a new adverse event classification by the society of interventional radiology standards of practice committee. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28:1432-7.e3.
13. Bejarano Ramírez DF. Costo Efectividad de la Terapia Locorregional Como Tratamiento de Pacientes con Cáncer Hepatocelular en Lista de Espera de Trasplantes Desde la Perspectiva Del Sistema de Salud. Colombia: Universidad de Antioquia; 2022. p. 20-5.
14. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1734-9.
15. Miguel-Cruz E, Hernández-Martínez A, Correa-Herrera LM, Huizil-Meléndez FD, Vázquez-Lamadrid J, José A, et al. Embolización blanda vs. Quimioembolización para tratamiento de cáncer hepatocelular. *Gac Mex Oncol.* 2013;12:312-6.
16. Debes JD, Chan AJ, Balderramo D, Kikuchi L, Gonzalez Ballerga E, Prieto JE, et al. Hepatocellular carcinoma in South America: evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver Int.* 2018;38: 136-43.
17. Guan YS, He Q, Wang MQ. Transcatheter arterial chemoembolization: history for more than 30 years. *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012: 480650.



Evaluación de tres materiales utilizados como moldes para braquiterapia en el Hospital General de México

José A. Barragán-Pérez^{1*}, Mauricio Durán-Cruz¹, Anton R. Barragán-Lira², Anabel Ugalde-Manzo³
y Elisa Santiago-Godínez⁴

¹Departamento de Radioterapia, Oncología, Hospital General de México; ²Departamento de Pregrado, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; ³Servicio de Oncología, Unidad de Prótesis Maxilofacial, Hospital General de México; ⁴Departamento de Pregrado, Hospital General Regional 2, IMSS. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: En braquiterapia para cáncer de piel y cicatrices queloides se colocan fuentes radiactivas sobre un material llamado molde, y este sobre la superficie del paciente, para irradiar una lesión determinada. **Objetivo:** Evaluar los materiales con que fabricamos los moldes en nuestro hospital y determinar si son equivalentes al tejido humano, o bien obtener un factor que pueda corregir su discrepancia en la dosis prescrita con estos. **Método:** Estudio observacional, prospectivo, transversal del tipo investigación cualitativa que se apega a las guías SRQR, en el que se obtuvieron los porcentajes de dosis a profundidad (PDP) y las dosis, en un maniquí de material equivalente al agua. Se fabricaron tres maniquíes de acrílico, cera y material termoplástico, para establecer sus equivalencias o sus factores de corrección si fuesen necesarios. **Resultados:** Se obtuvo buena concordancia en los valores de los PDP y en dosis medidas, entre el equivalente de agua con el sistema de planeación y con los obtenidos en acrílico y cera. **Conclusión:** El uso de cera y acrílico resultaron ser apropiados para este tipo de aplicación, aunque no así el material termoplástico en malla.

Palabras clave: Braquiterapia. Moldes. Materiales. Queloides. Cáncer. Piel.

Evaluation of three materials used as molds for brachytherapy at Hospital General de México

Abstract

Background: In brachytherapy for skin cancer and keloids scars, radioactive sources are placed into a material called mold and this over patients' surface in order to irradiate a determinate lesion. **Objective:** To evaluate materials which molds are made in our hospital, to determine if these are equivalents to the human tissue or to get a correction factor for prescribed dose in other case. **Method:** An observational, prospective, transversal study of qualitative kind investigation, which agrees SRQR guides, in which we got percentages deep doses (PDD) and doses for an equivalent to water phantom. We build acrylic, wax and thermoplastic material phantoms, for to get equivalences and the corrections factor if it would be necessary. **Results:** We got a good agreement in PDPs and doses measures value among water equivalent phantom, planning system with acrylic and wax measures **Conclusion:** We consider appropriate to use acrylic and wax for this type of treatment although it was not the case with our thermoplastic mold.

Keywords: Brachytherapy. Molds. Materials. Keloid. Cancer. Skin.

*Correspondencia:

José A. Barragán-Pérez

E-mail: corrjapb@gmail.com

2565-005X/© 2025 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 25-02-2025

Fecha de aceptación: 10-09-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.25000027

Disponible en internet: 30-10-2025

Gac Mex Oncol. 2025;24(4):141-148

www.gamo-smeo.com

Introducción

Se denomina braquiterapia al tratamiento clínico que consiste en colocar fuentes radiactivas encapsuladas dentro o en la proximidad de un tumor, mediante una aplicación intersticial, intracavitaria o superficial¹⁻³.

Para tratar lesiones en piel, se han desarrollado aplicadores metálicos como los modelos Leipzig®, Valencia® y Gammamed®; sin embargo, debido al tamaño máximo de estos aplicadores (30 a 40 mm) y su superficie plana, existe limitación en el tratamiento de lesiones mayores o con superficies irregulares^{4,5}. Por ello, el uso de moldes personalizados es una de las mejores opciones para el tratamiento de neoplasias grandes o superficies irregulares^{6,7}. Estos moldes constan de un material colocado sobre la piel o la mucosa del paciente, con material radiactivo del lado opuesto para irradiar la lesión. Se han utilizado moldes de cuero⁸, caucho, cera⁹, parafina, material termoplástico¹⁰, resina acrílica, polimetilmetacrilato¹¹, polímeros especializados y silicón de alta viscosidad^{12,13}, buscando que el material pueda seguir el contorno de la superficie que tratar y mantener estables a los catéteres empleados durante los tratamientos.

Parte de la radiación emitida por la fuente es atenuada o dispersada por el propio molde, y dado que esta radiación no alcanza al tumor, no debe considerarse como radiación terapéutica, por tanto la prescripción tendría que adaptarse. La razón de dosis que el molde entrega depende entre otros factores del tipo de fuente, la distancia de las fuentes a la lesión, área cubierta por las fuentes y material del molde¹⁴.

No existe consenso general sobre el material que emplear, más bien depende del criterio de cada institución, de su maleabilidad, disposición y costo. Por ello, este trabajo tiene como objetivo valorar la variación en la dosis terapéutica entregada al tumor con la utilización de moldes elaborados con tres diferentes materiales en la aplicación de braquiterapia superficial de alta tasa de dosis.

Método

Estudio observacional, prospectivo, transversal del tipo investigación cualitativa que se apega a las guías SRQR en el que se emplearon tres materiales con los que se suelen realizar moldes para braquiterapia. Los moldes utilizados en nuestra Unidad de Radiooncología son elaborados por el Departamento de Prótesis Maxilofacial, buscando cumplir con los siguientes criterios:

- Reproducibilidad de la superficie del paciente donde se encuentra la lesión.
- Que el material empleado fuese dosimétricamente equivalente al tejido humano.
- Comodidad.
- Estabilidad.
- Resistencia.
- Fácil inserción y desinserción.
- De ser posible, transparencia del material, ya que ello permite el control visual de los tejidos que tratar.

Para su fabricación se toma una impresión con un coloide irreversible de la zona, obteniendo un negativo, para reproducir el contorno del paciente. De este modo, se confecciona el dispositivo en cera o en resina acrílica autocurable, y sobre este se elaboran los surcos separados aproximadamente entre 8 a 10 mm entre sí, donde implantarán los tubos guías de la fuente, de forma paralela de acuerdo con la recomendación del *stepping source dosimetry system*, que es el utilizado en la optimización y una extensión del Sistema de París¹⁵. Procuramos que el molde tenga un espesor de 3 a 5 mm entre fuente y piel, para lograr un efecto de *bolus* y homogenización en la distribución de la dosis (Figs. 1 y 2).

El estudio se realizó con el equipo Nucletron®, modelo Microselectron HDR Classic®, el cual utiliza una fuente de iridio-192 encapsulada en acero inoxidable en un cilindro con diámetro exterior de 1.1 mm y longitud de 3.6 mm. Los catéteres empleados en los moldes son Flexible Nylon Implant Tube 1.9 mm®, los cuales también fueron empleados para realizar las mediciones dosimétricas en el eje principal.

Para la obtención de los porcentajes de dosis a profundidad (PDP) empleamos varios maniquíes, uno de agua sólida y otros de acrílico, de cera y del material termoplástico utilizado en las máscaras de fijación para teleterapia (Fig. 3).

El maniquí de agua sólida es un PTW modelo T29672® láminas RW3 de 30 x 30 cm con diferentes espesores, compuesto por poliuretano blanco con un porcentaje de masa del 2% de TiO₂, la densidad del RW3 es de 1.045 g/cm³, el parámetro de material efectivo Z/A es de 0.536 y la densidad electrónica es 1.012, la del agua¹⁶.

El maniquí de acrílico fue elaborado de varias láminas de 10 x 10 cm c/u y de diferentes espesores, con acrílico tipo comercial (Nictone) y peróxido de benzoilo (PBO) que es un copolímero de metil metacrilato y etil metacrilato con un peso molecular de 150.300 g/mol.



Figura 1. Molde fabricado en acrílico con los catéteres requeridos para cubrir la zona y en los que se introducirá la fuente durante los tratamientos.

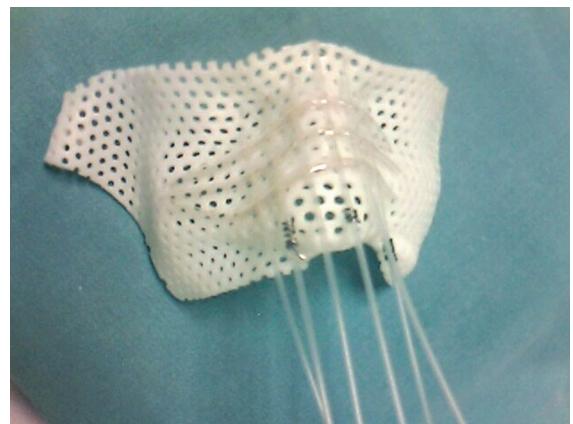


Figura 3. Molde fabricado a partir de máscara termoplástica.

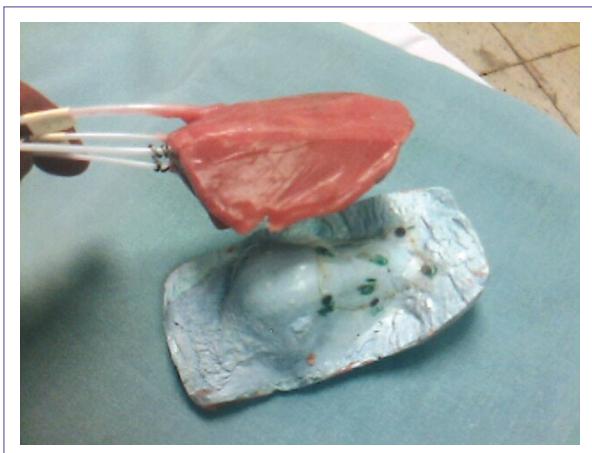


Figura 2. Impresión en yeso y fabricación del molde en cera para seguir la forma cóncavo-convexa de la zona que tratar.

El maniquí de cera fue elaborado de varias láminas de 10 x 12 cm c/u y de diferentes espesores, con cera dental tipo «toda estación», compuesta de ceresina 80%, cera de abeja 12%, carnauba 2.5%, resina 3% y cera sintética 2.5%.

En los cálculos dosimétricos se utilizó un sistema de planeación PLATO® versión v14.1. y equipos de dosimetría; electrómetro Wellhofer modelo Multidos®, cámara de ionización plana PPC05 (46 mm³) marca Wellhofer®, con capuchón de PMMA, punto efectivo de medición en el lado interior de la cara de la pared

frontal con un grosor equivalente a 1 mm de agua (sensitividad de 1.746 nC/cGy).

El agua es el material de referencia estándar en dosimetría de fotones, haces de electrones y en brachiterapia; por tanto, fue utilizada como dosimetría inicial y de referencia para los PDP. En dosimetría se recomienda comparar los resultados de las mediciones (intercomparación redundante) con resultados obtenidos por medio del sistema Monte Carlo® o mediante dosimetría de película o algún otro método¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, en nuestro hospital, al igual que en muchos otros, por diversas razones no se cuenta con cualquiera de estos dos métodos, por lo que para corroborar los valores obtenidos y solventar este inconveniente utilizamos una validación cruzada, comparando los PDP adquiridos en agua con los del sistema de planeación PLATO® versión 14.1 para HDR, mediante el cual se efectúan los cálculos en los tratamientos, lo que es una forma indirecta de verificar la similitud o discrepancia con Monte Carlo y dosimetría de película, ya que estos son utilizados en los sistemas de planeación para validar los suyos, adicionalmente de acuerdo con recomendaciones de la American Association of Physicists in Medicine (AAPM), y como doble chequeo se compararon los resultados con otra fuente independiente reportada en la literatura.

Posteriormente, ya validados estos, se midieron los PDP para el acrílico y la cera utilizados en nuestros moldes y se compararon con los obtenidos en agua sólida, adquiriendo también los valores de dosis en la superficie de la piel al atravesar una capa de 3 y 5 mm del material para obtener un factor de corrección en función del material.

Todos los valores para los PDP y las dosis a 3 y 5 mm se obtuvieron promediando los resultados de tres lecturas tomadas de 60 s cada una.

Resultados

Los PDP para el agua sólida y los valores obtenidos mediante el sistema PLATO versión v14.1, se muestran en la figura 4. Se encontró buena correlación entre los PDP medidos para el agua con los del sistema de planeación; en promedio la diferencia de porcentajes fue del 1.42% y la máxima diferencia obtenida fue del 2.27% a 8 mm de profundidad, lo que nos permitió evaluar en forma inicial y positiva nuestros métodos de medición y toma de datos. Adicionalmente, como doble chequeo, siguiendo las recomendaciones de la AAPM de comparar resultados con otra fuente más, y debido a que no se contó con los recursos para realizar los cálculos mediante Monte Carlo, se hizo comparando los resultados reportados por Pedraza et al.²⁰, quienes utilizaron el código Monte Carlo® MCNP4C2 para obtener los PDP y reportaron tener buena concordancia con los valores de algunos de los que usualmente han sido aceptados por la comunidad científica internacional como los de Evans²¹ y Leon²², lo que constituyó otra forma de confirmación que el procedimiento y nuestras lecturas eran correctas, pues el promedio de las diferencias de porcentajes que reportan Pedraza et al. y los nuestros fue de solo un 2.61% (rango: 0.21-3.72%) y la mayor diferencia fue a 10 mm de profundidad.

Posteriormente medimos los PDP para el acrílico y la cera y se compararon ahora con los del agua sólida, mostrando también concordancia entre los valores de estas (Fig. 5). Como se observa, las curvas resultaron muy similares, aunque existen ligeras fluctuaciones en la trayectoria que describe principalmente la curva del acrílico, sin embargo la diferencia máxima en porcentaje que obtuvimos entre ellas fue en el acrílico del 2.6%, lo que representa un error relativo del -5.33%, que se considera aceptable en braquiterapia debido a los grandes gradientes que se presentan cerca de las fuentes en este tipo de tratamientos, además de que esta ocurrió a los 8 mm de profundidad, que es más allá de la profundidad de prescripción, la cual suele ser de 3 a 5 mm.

La tabla 1 presenta los porcentajes y las diferencias que obtuvimos para agua, acrílico y cera en profundidades que consideramos pudiesen ser significativas para estos tratamientos.

Como los valores de dosis dependen, además del material de que esté construido dicho molde, de la profundidad, la actividad de la fuente y del tiempo que

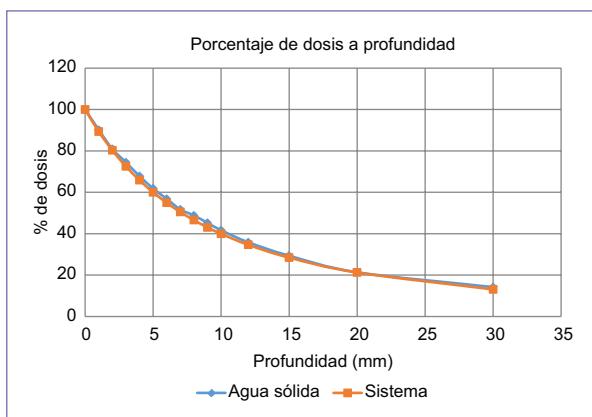


Figura 4. Curva de dosis a profundidad en agua sólida y el sistema de planeación.

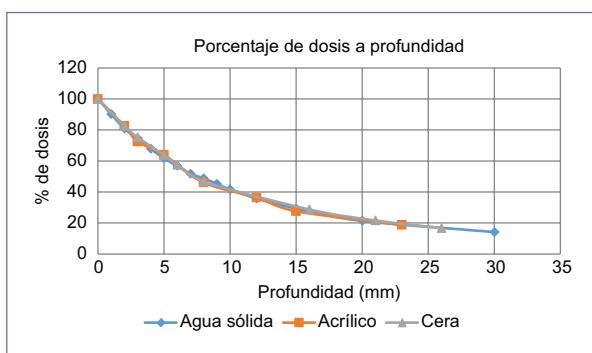


Figura 5. Curva de dosis a profundidad obtenidas en agua sólida, acrílico y cera.

permanezca en la posición determinada, decidimos conveniente mostrar la tasa de dosis en cGy/s para una fuente de 10 curies. Los valores obtenidos a 3 y 5 mm, que son las profundidades habituales de prescripción, y su error relativo se muestran en la tabla 2.

Los resultados de las mediciones realizadas con el material termoplástico se muestran en la figura 6 y la tabla 3.

Discusión

Existe muy poca evidencia en la literatura sobre características dosimétricas de los materiales que se emplean en la elaboración de moldes, a excepción de algunos utilizados en impresión 3D. En general solo se reporta el material que fue empleado en el molde, cera^{23,24} o acrílico^{25,26}. Sin embargo, hay gran variabilidad de estos, que depende básicamente de la institución que lo emplea.

Tabla 1. PDP y diferencias de estos en acrílico y cera, con respecto al agua a profundidades específicas

Profundidad	Agua	Acrílico	Cera	$\Delta\%$ Agua-Acrílico*	$\Delta\%$ Agua-Cera*
Superficie	100	100	100	0	0
2 mm	80.92	82.73	82.52	2.24	1.94
3 mm	74.45	72.57	75.22	2.53	1.03
5 mm	61.82	63.98	63.73	3.49	3.09
8 mm	48.81	46.21	46.67	5.33	4.38

*La diferencia relativa del porcentaje se calculó como: $100 \times (\text{PDP de cada material-PDP en agua})/\text{PDP en agua}$.
PDP: porcentajes de dosis a profundidad.

Tabla 2. Razones de dosis en cGy/s, y error relativo de los valores

Profundidad	Aqua cGy/s	Acrílico cGy/s	Cera cGy/s	$\Delta\%$ Agua-Acrílico	$\Delta\%$ Agua-Cera
3 mm	3.7478	3.6286	3.730	-3.18%	-0.475%
5 mm	3.1738	3.1572	3.1704	-0.52%	0.107%

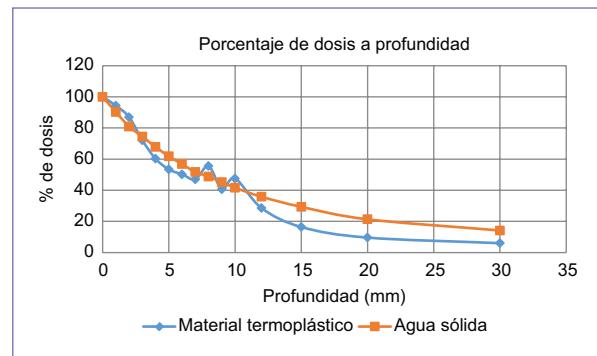
*La diferencia relativa de la tasa de dosis se calculó como: $100 \times (\text{tasa en cada material-tasa en agua})/\text{tasa en agua}$.

Tabla 3. Porcentajes de dosis a profundidad y diferencias para agua sólida y material termoplástico

Profundidad en (mm)	Material termoplástico	Aqua sólida	Dif H ₂ O y termoplástico
0	100	100	0
1	94.33	90.21	4.12
2	86.95	80.92	6.03
3	72.08	74.45	-2.37
4	60.23	67.8	-7.57
5	53.38	61.82	-8.44
6	50.22	56.82	-6.6
7	47	51.7	-4.7
8	55.6	48.81	6.79
9	40.61	45.22	-4.61
10	47.56	41.64	5.92
12	28.56	35.83	-7.27
15	16.41	29.36	-12.95
20	9.61	21.35	-11.74
30	6.03	14.17	-8.14

Ramin Jaber et al.²⁷ evaluaron la dosis en cuatro espesores (5, 10, 15 y 20 mm) del material (Condensation silicone elastomer-Protesil™) que emplean en la fabricación de sus moldes para BT y compararon sus mediciones con los de su sistema de planeación de tratamiento (TPS), HDR (Versión 3, Eckert & Ziegler BEBIG GmbH, Berlín, Alemania). Concluyeron que su TPS sobreestimaba la dosis en la superficie con respecto a la medida en las profundidades menores o iguales a 5 mm con MOSFET y aún mayores con film, llegando hasta un 35%, aunque más allá de 5 mm presentaron buena correlación en las dosis medidas y recomiendan que cada departamento valide la dosimetría del material elegido para construir sus moldes de tratamientos.

Sabbas et al.²⁸ evaluaron la dosis y el porcentaje de tratamiento en la planeación con moldes de caucho de silicona, mencionando la dependencia de la dosis a profundidad en los moldes con respecto a su tamaño, la optimización empleada e incluso a la curvatura de este, y concluyen que la dosis en piel que entregan estos debe ser evaluada por cada institución.

**Figura 6.** Curvas de dosis a profundidad obtenidas en material termoplástico y agua sólida.

En nuestro estudio comparamos las mediciones de PDP en agua sólida con las obtenidas tanto del sistema de planeación que utilizamos, como las reportadas en la literatura mediante Monte Carlo por Pedraza et al.²⁰, y se obtuvo con estas últimas una diferencia de porcentajes en promedio de 2.61% (rango: 0.21-3.72%) por lo que, una vez verificado nuestro procedimiento, se registraron los valores de PDP y razones de

dosis para los tres materiales (Fig. 5). Al analizar los resultados, se corroboró que no existe una diferencia significativa en cuanto a la atenuación tanto de la cera como del acrílico que empleamos con respecto a la del agua y, las ligeras fluctuaciones en la trayectoria del PDP del acrílico las atribuimos a que en la elaboración de las placas para este maniquí es más difícil de conseguir una mezcla perfectamente homogénea, sin embargo la diferencia máxima en el porcentaje fue del 2.6% a la profundidad de 8 mm, lo que representa solo un error relativo del -5.33% (Tabla 1).

Obtuvimos diferencias en valor absoluto en los porcentajes con respecto al agua para el acrílico en el rango de 0.34-2.6% (media: 0.135, desviación estándar [DE]: 1.72) y para la cera de 0.17-2.39% (media: -0.752, DE: 1.38). No obstante, si quisieramos efectuar una corrección debido al PDP en la entrega de la dosis, los valores promedio que obtuvimos por la utilización de estos materiales son de acuerdo con nuestros resultados 1.00135 y -1.0075, los cuales representan una diferencia promedio de solo +0.14% y -0.75% para el acrílico y la cera respectivamente con respecto a lo obtenido en agua sólida, por lo que ello parecería ser innecesario.

Adicionalmente se realizó un análisis de las diferencias de los porcentajes con respecto a los del agua mediante Kruskal-Wallis para muestras independientes considerando una $p < 0.05$ como significativa. El análisis se efectuó mediante el uso del programa estadístico IBM SPSS Statistics V.21, obteniendo un valor de 0.027 para el termoplast y 0.146 para cera y acrílico, lo que implica rechazar la hipótesis nula de la igualdad de sus medianas para el termoplast y aceptarlas para la cera y el acrílico con respecto al agua.

Respecto a la dosis en el eje central para 3 y 5 mm de profundidad, observamos buena correspondencia entre los valores de la tasa de dosis en cGy por segundo, en agua sólida con los obtenidos tanto en cera como con acrílico, ya que a 3 mm de profundidad las diferencias fueron en error relativo del 3.18% en acrílico y del 0.475% en cera y, a 5 mm de profundidad resultaron aun menores al 1% de error relativo en ambos casos (Tabla 2). Sin embargo, en el caso del molde fabricado con material termoplástico de malla utilizada para fijación en tratamientos de teleterapia, los resultados no fueron satisfactorios, pues con pequeñas variaciones de colocación, los porcentajes no fueron reproducibles, obteniéndose en algunas ocasiones valores mayores de los esperados y en

otras por debajo de ellos, con diferencias que van del 2.37 al 13%, siendo a veces positivas y otras negativas, con media -3.68 y DE 6.56 (Fig. 6, Tabla 3). Consideramos que estos resultados son debidos a la falta de uniformidad de la malla termoplástica, ya que hay espacios en los que la radiación atraviesa el material y en otros solo atraviesa parte de él, o solo el aire antes de llegar a la piel, además de que los catéteres tampoco están inmersos en el material, sino sobre-puestos externamente, lo que ocasiona diferencias por radiación dispersa y falta de homogeneidad en la dosis para las diferentes posiciones de la fuente sobre él. Debido a los altos gradientes de dosis producidos por las fuentes de braquiterapia, es muy relevante en los tratamientos de braquiterapia que utilizan una fuente de iridio-192 el posicionamiento de esta con respecto al tumor, por lo que se busca colocar dicha fuente a una distancia de 5 mm del tumor; distancias mayores o menores no son recomendables, pues una menor suele conducir a una sobredosis en la piel y una mayor a una subdosificación del tumor, por ello el posicionamiento y el material que atraviesa la radiación antes de llegar a la piel. Lo anterior tiene una gran relevancia clínica, ya que al existir heterogeneidad en la distribución de la dosis en profundidad, por una parte incrementa los efectos agudos y crónicos radioinducidos en zonas de sobredosificación, y por otra parte disminuye la efectividad oncológica del tratamiento aumentando las posibilidades de recaídas debido a las zonas de subdosificación; por lo que con base en ello y a nuestra experiencia clínica, no consideramos adecuado utilizar malla termoplástica para la elaboración de moldes para braquiterapia superficial.

Limitaciones que el estudio presenta son la cantidad de materiales analizados (3) y la no comprobación de las medidas con las que se obtendrían directamente mediante Monte Carlo o dosimetría de película. Pero a la vez creemos que se pueden convertir en fortalezas del estudio, pues los materiales analizados son de los más ampliamente utilizados y se logró subsanar de una manera alterna el inconveniente de no contar con todos los recursos, mediante validaciones cruzadas que están al alcance de todos los departamentos, pero siguiendo siempre recomendaciones de la AAPM¹⁷.

Conclusiones

En nuestro estudio, en su momento y aún ahora, no contamos con todos los recursos necesarios en el

hospital, y ante la necesidad de realizar este tipo de tratamientos, y sin que esto pretenda sustituir la conveniencia de corroborar mediciones con métodos como Monte Carlo o dosimetría por película, se trató de solventar este inconveniente. Bajo la premisa de encontrar una solución por medio de una forma alterna de verificar las mediciones si no se tienen todos los recursos, se realizaron mediciones de una forma de validación cruzada, para los tres materiales utilizados, pero siempre siguiendo recomendaciones de la AAPM, ya que en muchos departamentos de radiooncología como el nuestro por diversas razones no se tiene la posibilidad de contar con estos métodos para corroborarlo de forma directa.

Las mediciones efectuadas mostraron que hay una buena concordancia entre los porcentajes medidos en agua sólida, en cera y en acrílico, así también en las dosis entregadas a 3 y 5 mm de profundidad, pues presentaron una variación muy pequeña con respecto al agua sólida, por lo que se considera que es adecuada la fabricación de este tipo de moldes con ambos materiales y no sería imprescindible un factor de corrección.

Sin embargo, no sucedió lo mismo con la malla termoplástica, por lo que a consideración nuestra en este tipo de procedimientos no es recomendable su utilización, al menos en la presentación de malla, que fue la que se utilizó en este estudio.

Agradecimientos

Al Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, por las facilidades prestadas para la realización de esta investigación.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Gunilla CB. Dose calculations in brachytherapy. En: Gunilla CB. Radiation therapy planning. 2a ed. New York: McGraw-Hill; 1996. pp. 533-561.
2. Khan FM. Brachytherapy. En: Khan FM. The Physics of Radiation Therapy. 3a ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2003. pp. 418-470.
3. Ravinder N, Anderson LL, Meli JA, Olch AJ, Stitt JA, Williamson JF. Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56. Code of practice for brachytherapy physics. *Med Phys.* 1997; 24(10):1558-98.
4. Varian Medical Systems Brachytherapy. Dose characterization of the surface applicator set with Leipzig-style Cone (GM1010080) Instructions for use. United Kingdom: Informe GM1010080; sept. 2015.
5. Ouhib Z, Kasper M, Calatayud JP, Rodríguez S, Bhatnagar A, Pai S, et al. Aspects of dosimetry and clinical practice of skin brachytherapy: The American Brachytherapy Society working group report. *Brachytherapy.* 2015;14:840-58.
6. Guinot JL, Rembielak A, Calatayud JP, Rodríguez VS, Skowronek J, Tagliaferri L, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2018;126(3):377-85.
7. Finestres ZF, Guix MB, Cloquell DA, Chimenos KE, Tello LJI. Tratamiento del carcinoma de labio mediante braquiterapia de alta tasa de dosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10:17-24.
8. Mould RF. Radium brachytherapy: historical Review. En: Mould RF, Battermann JJ, Martínez AA, Speiser BL, editores. *Brachytherapy from Radium to Optimization.* The Netherlands: Nucletron BV; 1994. pp. 1-8.
9. Rodriguez S, Arenas M, Gutiérrez C, Richard J, Calatayud JP, Celada F, et al. Recommendations of the Spanish brachytherapy group (GEB) of Spanish Society of Radiation Oncology (SEOR) and the Spanish Society of Medical Physics (SEFM) for high-dose rate (HDR) non melanoma skin cancer brachytherapy. *Clin Trans Oncol.* 2018;20:431-42.
10. Membrive CI, Reig CA, Toll AA, Algara LM. *Técnicas de radioterapia en oncología cutánea.* Pièl-Barcelona. 2014;29(2):110-3.
11. Guix B, Finestres F, Tello JI, Palma C, Martínez A, Guix JR, et al. Treatment of skin carcinomas of the face by highdose-rate brachytherapy and custom-made surface molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:95-102.
12. Bassi S, Langan B, Malone C. Dosimetry assessment of patient-specific 3D printable materials for HDR surface brachytherapy. *Physica Medica.* 2019;67:166-75.
13. Zhao Y, Moran K, Yewondwossen M, Allan J, Clarke S, Rajaraman M, et al. Clinical applications of 3-dimensional printing in radiation therapy. *Med Dosim.* 2017 Summer;42(2):150-5.
14. Gunilla CB. Practical applications of brachytherapy techniques. En: Gunilla CB. *Radiation Therapy Planning.* 2a ed. New York: McGraw-Hill; 1996. pp. 566-608.
15. Van der Laarse R. The Stepping Source Dosimetry System as an extension of Paris System. En: Mould RF, Battermann JJ, Martínez AA, Speiser BL. *Brachytherapy from radium to Optimization.* The Netherlands: Nucletron BV; 1994. pp. 319-330.
16. Physikalisch Technische Werkstätten. PTW Operating Manual. RW3 Slab Phantom T29672 y T400006.1.001. Alemania: PTW; 2006.
17. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq SM, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report. A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys.* 2004;31(3): 633-74.
18. Weeks KJ. Treatment planning algorithms: brachytherapy. En: Khan FM, Potish RA, editores. *Treatment planning radiation oncology,* 2nd ed. EE.UU.: Williams & Wilkins; 2007. pp. 84-97.
19. Kutcher GJ, Coia L, Gillin M, Hanson WF, Leibel S, Morton RJ, et al. Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40. Comprehensive QA for radiation oncology. *Med Phys.* 1994;21(4):581-618.
20. Pedraza R, Rojas EL, Mitsoura E. Dosimetric characterization of ¹⁹²Ir source-Leipzig applicators sets for surface cancer treatment with Monte Carlo code MCNP4C. *Rev Mex Ing Biomed.* 2009;30(1):33-40.

21. Evans MDC, Yassa mmS, Podgorsak EB, Roman TN, Schreiner LJ, Souhami L. Surface applicators for high dose rate brachytherapy in aids-related Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(3):769-74.
22. León Blasco A. Aplicación del código Monte Carlo MCNP a la dosimetría en braquiterapia con aplicador Leipzig. Estudio en medios homogéneo y heterogéneo. Valencia, España: Universitat Politècnica de València; 2005.
23. Kuncman L, Kozłowski S, Pietraszek A, Pietrzykowska-Kuncman A, Danielska J, Sobotkowski J, et al. Highly conformal CT based surface mould brachytherapy for non-melanoma skin cancers of earlobe and nose. *J Contemp Brachytherapy.* 2016;8(3):195-200.
24. Laliscia C, Fuentes T, Coccia N, Mattioni R, Perrone F, Paier F. High-dose-rate brachytherapy for non-melanoma skin cancer using tailored custom moulds - a single-centre experience. *Contemp Oncol (Pozn).* 2021;25(1):12-6.
25. Budrukka A, Dasgupta A, Pandit P, Laskar SG, Murthy V, Upreti RR, et al. Clinical outcomes with high-dose-rate surface mould brachytherapy for intra-oral and skin malignancies involving head and neck region. *J Contemp Brachytherapy.* 2017;9(3):242-50.
26. Finestres ZF, Guix MB, Cloquell DA, Chimenos KE, Tello LJI. Tratamiento del carcinoma del labio mediante braquiterapia de alta tasa de dosis. *Medicina y Patología Oral.* 2005;10:17-24.
27. Jaberi R, Siavashpour Z, Zare AN, Gholami MA, Jafari F, Biniaz M. Validation of an individualized home-made superficial brachytherapy mold applied for deep nonmelanoma skin cancer. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2022;27(6):1010-8.
28. Sabbas AM, Kulidzhanov FG, Presser J, Hayes MK, Nori D. HDR Brachytherapy with surface applicators: technical considerations and dosimetry. *Technol Cancer Res Treat.* 2004;3(3):259-67.



Caracterización clínica y molecular de variantes en el gen CHEK2 en pacientes mexicanos con cáncer de mama

Marcela A. De La Fuente-Hernández¹ , Silvia Vidal-Millán¹ , Paulina Ma. Núñez-Martínez¹ , Yuliana Sánchez-Contreras¹ , Verónica Z. Fragoso-Ontiveros¹ , Ma. de la Luz Mejía-Aguayo¹ , Miguel Á. Sarabia-Sánchez² , Abraham Pedroza-Torres^{1,3} , Claudia H. Arce-Salinas⁴ y Rosa Ma. Alvarez-Gómez^{1*}

¹Clinica de Cáncer Hereditario; ²Investigación Básica; ³Cátedra SECIHTI, Clínica de Cáncer Hereditario; ⁴Servicio de Tumores Mamarios. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: El cáncer de mama es el de mayor incidencia y mortalidad en el mundo. Variantes germinales en genes de alto riesgo son reconocidas como causa de este cáncer. Las variantes en CHEK2 resultan de interés como indicadores de predisposición a cáncer, sin embargo la información es insuficiente. **Objetivo:** Caracterizar variantes germinales en CHEK2 en una cohorte de pacientes mexicanos con cáncer de mama. **Método:** El ADN genómico de 2,165 pacientes con cáncer de mama se analizó por paneles de secuenciación de genes asociados a cáncer, incluyendo CHEK2. Las variantes en CHEK2 se confirmaron mediante secuenciación capilar, se anotaron y clasificaron con base en las directrices del American College of Medical Genetics (ACMG) empleando ClinVar y Franklin. **Resultados:** Noventa y un pacientes con cáncer de mama portaron al menos una variante en CHEK2, siendo 32 variantes distintas. Cincuenta y ocho de los 91 portaron al menos una variante patogénica o probablemente patogénica en CHEK2. La evidencia clínica permitió orientar dos de diez variantes con conflicto de interpretación a probablemente patogénica. **Conclusiones:** Este trabajo demuestra el espectro de variantes en CHEK2 en pacientes con cáncer de mama, lo que puede llevar a una mejor comprensión, diagnóstico y asesoramiento genético en esta población.

Palabras clave: Cáncer de mama hereditario. Variantes germinales. CHEK2. Secuenciación de nueva generación.

Clinical and molecular characterization of variants in the CHEK2 gene in Mexican patients with breast cancer

Abstract

Background: Breast cancer is the most common and lethal cancer worldwide. Germline variants in high-risk genes have been implicated in the development of this cancer. CHEK2 variants are of interest as cancer predisposition markers, but data are lacking. **Objective:** To characterize germline variants in CHEK2 in a cohort of Mexican patients with breast cancer. **Method:** Genomic DNA from 2,165 patients with breast cancer was analyzed using sequencing panels for cancer-associated genes, including CHEK2. Variants of CHEK2 were confirmed by capillary sequencing, annotated, and classified according to American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) guidelines using ClinVar and Franklin. **Results:** Ninety-one patients with breast cancer carried at least one CHEK2 variant, including 32 different variants. Fifty-eight of the 91 patients carried at least one pathogenic or likely pathogenic CHEK2 variant. Clinical evidence allowed us to classify 2 of 10 variants

*Correspondencia:

Rosa Ma. Alvarez-Gómez

E-mail: rosamag2@hotmail.com

2565-005X/© 2025 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-05-2025

Fecha de aceptación: 22-09-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.25000062

Disponible en internet: 30-10-2025

Gac Mex Oncol. 2025;24(4):149-158

www.gamo-smeo.com

with conflicting interpretations as likely pathogenic. Conclusions: This study demonstrates the spectrum of variants in CHEK2 in patients with breast cancer, which may lead to a better understanding, diagnosis and genetic counseling in this population.

Keywords: Hereditary breast cancer. Germline variants. CHEK2. Next generation sequencing.

Introducción

Las modificaciones o mutaciones genéticas, conocidas como variantes, forman parte de las causas del desarrollo del cáncer. Se estima que hasta el 10% del total de todos los tipos de neoplasias se originan en consecuencia de una variante de línea germinal en algún miembro del grupo de genes considerados de alta susceptibilidad¹. Los genes de alta susceptibilidad son aquellos en quienes una variante patogénica confiere un riesgo de moderado a alto para el desarrollo del cáncer, y al menos el 5% de individuos con dicha variante desarrollan cáncer¹.

En la actualidad, el cáncer de mama es un problema mundial de salud pública, es la neoplasia maligna de mayor incidencia y una de las principales causas de mortalidad por cáncer en mujeres de todo el mundo^{2,3}. Es importante señalar que entre el 15 y 20% de pacientes con cáncer de mama poseen un componente hereditario, donde los genes de baja y moderada penetrancia forman parte de la génesis de la enfermedad^{4,5}. Particularmente en el cáncer de mama existen medidas de prevención secundaria y terciaria, tanto quirúrgica como farmacológica, que recaen en gran parte, por la identificación de variantes germinales en genes de alta predisposición. La mayor evidencia de su beneficio se ha documentado en mujeres portadoras de variantes en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, ya que el riesgo para padecer cáncer de mama puede ser tan alto como de un 60-72% para *BRCA1* y del 55 al 69% para *BRCA2* a lo largo de la vida^{6,7}.

Así como sucede con *BRCA1* y *BRCA2*, en el área clínica han sido de suma importancia otras variantes de línea germinal en genes involucrados en mecanismos de reparación del ADN y regulación de los puntos de control del ciclo celular⁸. Dentro de estos mecanismos, las alteraciones en la vía de señalización ATM-CHK2-p53 contribuyen a la transformación maligna⁹. La CHK2 es una cinasa de serina/treonina que desempeña un papel crucial en la respuesta al daño del ADN y participa en el control del ciclo celular. Tras la activación por la proteína ATM en respuesta a roturas de doble cadena del ADN, la CHK2 fosforila diversos sustratos, incluyendo *BRCA1*, *BRCA2*, p53 y CDC25, promoviendo así la reparación del ADN, la detención del ciclo celular y la apoptosis^{10,11}. La CHK2 contiene tres

dominios funcionales conservados: SCD (*SQ/TQ cluster domain*) en el amino terminal, FHA (*forkhead-associated domain*) y KD (*kinase domain*) en el carboxilo terminal¹². *CHK2* es codificado por *CHEK2*, que en humanos se localiza en el cromosoma 22 (22q12.1) con un tamaño de 54 kb¹³. A pesar de que las variantes en *CHEK2* se definen como riesgo moderado para el desarrollo de diversos tipos de cáncer, esto a partir de un análisis de variantes de genes funcionalmente relacionados con *BRCA1* y *BRCA2*, se clasifican de penetrancia intermedia para el cáncer de mama, debido al bajo porcentaje de casos¹⁴.

Actualmente el cáncer de mama es un problema mundial de salud pública, siendo la neoplasia maligna de mayor incidencia y una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres de todo el mundo^{2,3}. Aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama son de origen esporádico, se estima que entre el 5 y 10% se debe a componente hereditario asociado a variantes patogénicas en genes de susceptibilidad al desarrollo de cáncer^{2,7}. En los últimos años se ha reportado un conjunto de genes que, pese a ser considerados de riesgo moderado, contribuyen significativamente a la predisposición hereditaria al cáncer de mama^{7,11}. Tal es el caso de *CHEK2*, cuya variante c.1100delC duplica el riesgo de cáncer de mama¹⁵. Sin embargo, es una variante ausente en poblaciones específicas, como se reportó en la población turca¹⁶, por lo que destaca la necesidad de caracterizar otras variantes. Además, los hallazgos del grupo de Rana mostraron que el 74.5% de participantes que se realizaron un análisis genético y tuvieron variantes patogénicas en *CHEK2*, también fueron pacientes con cáncer. Incluso mostraron que hay variantes de *CHEK2* sin relación con tipos de cáncer distintos a cáncer de mama, mientras que otras variantes de *CHEK2*, al calcularse la *odds ratio* (OR) tuvieron una asociación no solo con cáncer de mama, sino también con cáncer de tiroides y renal, pero no así para el cáncer colorrectal. Es importante mencionar que este estudio se enfocó solo en variantes patogénicas de *CHEK2*, dejando por esclarecer las implicaciones de variantes de significado incierto¹⁷. Tomando en cuenta que se estima que variantes patogénicas en *CHEK2* se identifican en aproximadamente el 1.08% del total de pacientes con

cáncer de mama^{18,19}. Es necesaria una mayor evidencia para fundamentar el impacto de las variantes germinales en *CHEK2*, patogénicas y de significado incierto, sobre los pacientes con cáncer de mama para favorecer una mejor atención y detección temprana en los portadores sanos.

El objetivo del presente trabajo fue analizar las variantes germinales en *CHEK2* en una cohorte de pacientes mexicanos diagnosticados con cáncer de mama, a partir de los datos de secuenciación empleando un panel multigenes. La descripción también incluyó las características moleculares y clínicopatológicas de cada paciente, con el fin de contribuir a una comprensión integral acerca de la repercusión de estas variantes en pacientes con cáncer de mama.

Método

Pacientes

El presente trabajo es un estudio de un solo centro, que consiste en un análisis retrospectivo de una cohorte de 3,401 pacientes con diagnóstico de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología. Los pacientes fueron referidos para su valoración al servicio de la Clínica del Cáncer Hereditario entre marzo de 2016 y marzo de 2023. Los criterios de inclusión para el estudio fueron ser paciente de la institución con diagnóstico de cáncer de mama con sospecha de cáncer hereditario y contar con un consentimiento informado para el análisis molecular de su ADN por un panel de genes de predisposición a cáncer. Se realizó la historia clínica y genética de todos los pacientes participantes y se confirmó que cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizó la genealogía de por lo menos tres generaciones y la exploración física completa, así como los estudios de extensión necesarios para corroborar el diagnóstico. Se les brindó un asesoramiento genético antes y después del análisis. Para la realización de este trabajo se contó con la aprobación del comité de bioética de la institución (Ref/INCAN/CI/0179/20224) y para su análisis se siguieron las recomendaciones de la guía internacional de STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).

Procesamiento de muestras y secuenciación de próxima generación

El ADN genómico se extrajo a partir de 4 ml de sangre periférica de cada paciente, obtenida por venopunción y utilizando el kit comercial de purificación de

ADN genómico Wizard (Promega, Madison, WI, EE.UU.). La secuenciación de próxima generación (NGS, *next generation sequencing*) se realizó en la plataforma comercial Illumina (Illumina, San Diego, CA, EE.UU.). Realizamos la secuenciación del exoma completo (WES, *whole exome sequencing*) del ADN utilizando cuatro paneles distintos que comprenden de 70 a 322 genes asociados al cáncer, incluyendo a *CHEK2* en todos los casos. Se analizaron 40 muestras de pacientes con el panel de genes de susceptibilidad a cáncer del MD Anderson (322 genes), 36 muestras de pacientes con el *Panel Hereditary Cancer Solution v2.0*, Illumina (84 genes), 12 muestras de pacientes con el *Panel Invitae Multi-Cancer* (84 genes) y 3 muestras de pacientes con el *Panel CentoCancer sequencing and NGS-based CNV analyses* (70 genes). Las bibliotecas NGS dirigidas se generaron a partir de 100 ng de ADN, que se cuantificó utilizando Qubit (ThermoFisher Scientific), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Validación de los datos de secuenciación

Las variantes en *CHEK2* se confirmaron mediante secuenciación capilar utilizando BigDye Terminator v3.1 (Applied Biosystems), siguiendo las instrucciones del fabricante. Para la secuenciación se empleó el Analyzer Sequencing 3500 (ThermoFisher Scientific).

Anotación y clasificación de variantes

La anotación de variantes se realizó utilizando como referencia el transcripto NM_007194.3 para *CHEK2*. Al emplear las directrices del American College of Medical Genetics (ACMG) determinamos la clasificación de cada variante en *CHEK2*. La clasificación según su cambio molecular de patogenicidad de las variantes se determinó a partir de la búsqueda en los repositorios ClinVar y Franklin de Genoxx. Una vez que las variantes patogénicas asociadas al cáncer de mama hereditario se identificaron y validaron, a cada paciente se le ofreció asesoramiento genético estrecho acorde a las guías internacionales recomendadas y se ofreció la extensión del estudio molecular a los familiares en riesgo.

Caracterización molecular de las variantes en *CHEK2*

A partir de la búsqueda en los repositorios clínicos y de análisis *in silico*, cada variante identificada en

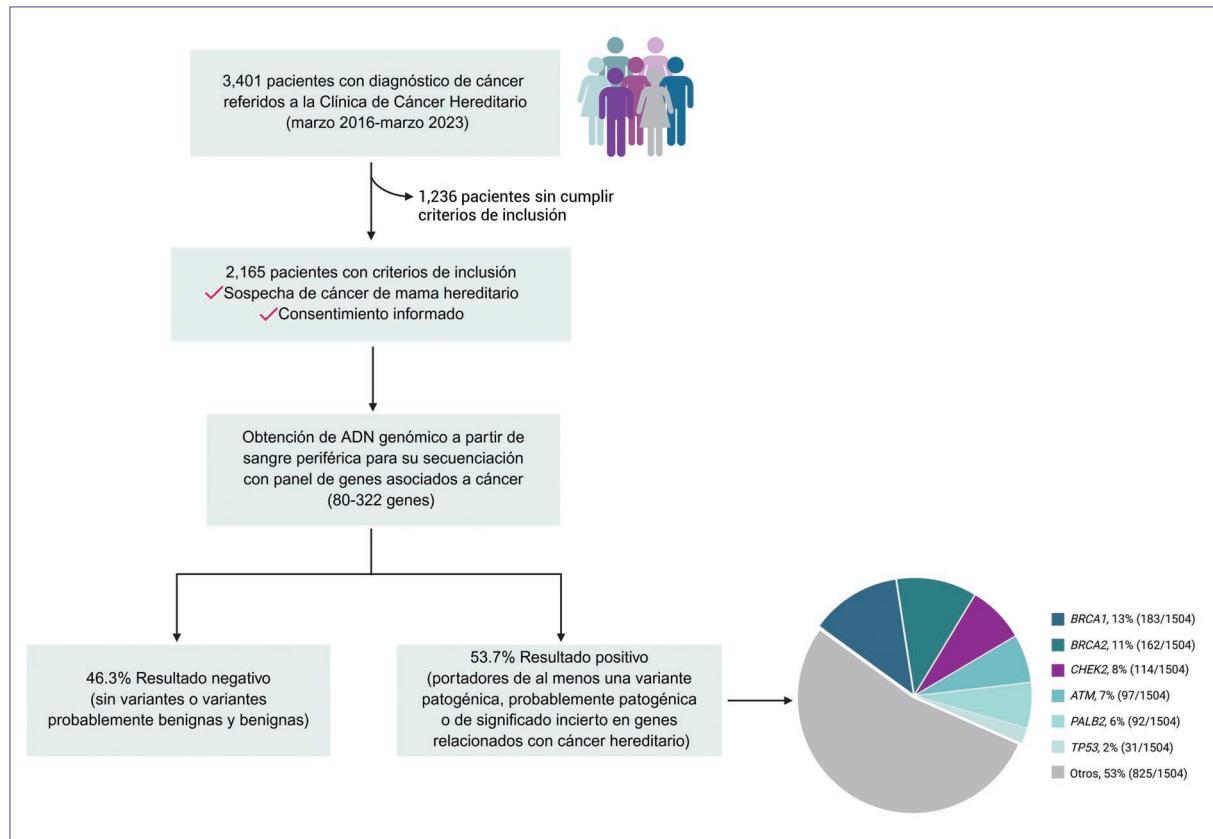


Figura 1. Prevalencia de cáncer de mama en pacientes portadores de variantes en *CHEK2*. Estrategia metodológica para la identificación de pacientes con cáncer de mama portadores de variantes en *CHEK2*. Se indica el número de pacientes que cumplieron o no cumplieron con los criterios de inclusión, los pacientes con resultado negativo (sin variantes) y con resultado positivo (portadores de variantes). La gráfica de pastel muestra la frecuencia de variantes en los principales genes de predisposición a cáncer de mama, respecto al total de variantes identificadas (1,504).

nuestra cohorte y clasificada como patogénica o probablemente patogénicas en *CHEK2* se caracterizó molecularmente. Este análisis incluyó la posición genómica del cambio observado a nivel genómico, la localización en el exón codificante, el efecto en el aminoácido, la localización en el dominio proteico y la clasificación según su cambio molecular en la proteína (sin sentido, sentido erróneo, cambio en el marco de lectura o afectación en el sitio de *splicing*).

Resultados

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama son portadores de variantes en *CHEK2*

Entre marzo de 2016 y marzo de 2023, 2,165 pacientes con cáncer de mama cumplieron con los criterios de inclusión para su análisis genético. En el 46.3% de

los pacientes no se identificó ninguna variante en el análisis genético, por lo que su resultado fue negativo; para el 53.7% se identificó al menos una variante en genes asociados a cáncer, por lo que se consideraron con resultado positivo (Fig. 1). De estos, 91 pacientes fueron portadores de al menos una variante patogénica, probablemente patogénica o de significado incierto en *CHEK2*, lo que representó el 4.2% de nuestra población total de estudio y el 8% de los pacientes con resultado positivo ocupando la tercera posición en frecuencia entre los genes con variantes, antecedido por *BRCA1* y *BRCA2* (Fig. 1). Las edades al diagnóstico y la caracterización del subtipo de cáncer de mama de los 91 pacientes con variantes en *CHEK2* se especifican en la tabla 1, donde cerca del 74% fueron del subtipo RH+ (receptores hormonales positivo) y HER2- (negativo para el receptor-2 del factor humano de crecimiento epidérmico). La información clinicopatológica

Tabla 1. Caracterización de pacientes y subtipo de cáncer de mama

a. Pacientes		
Características	No.	Edad al dx \bar{x} (rango en años)
Sexo		
Mujeres	89 (98%)	41.7 (21-68)
Hombres	2 (2%)	53.5 (50-57)
Mujeres	89	
Mama unilateral	69 (77.53%)	
Mama bilateral	9 (10.11%)	
Mama bilateral + teratoma	1 (2.25%)	
Mama bilateral + meningioma	1 (1.12%)	
Mama bilateral + vejiga	1 (1.12%)	
Mama + LNH	2 (2.25%)	
Mama + tiroides	2 (2.25%)	
Mama + cáncer cervical	1 (1.12%)	
Mama + colon	1 (1.12%)	
Mama + endometrio + colon	1 (1.12%)	
Mama + sarcoma	1 (1.12%)	
Hombres	2	
Mama unilateral	2 (100%)	
b. Cáncer de mama		
Subtipo	% pacientes	
RH + HER2-	73.96	
RH + HER2+	11.46	
Triple negativo	7.29	
RH- HER2+	2.08	
RH-	2.08	
HER2-	1.04	
Nd	2.08	

dx: diagnóstico; HER2: factor de crecimiento epidérmico humano; LNH: linfoma no Hodgkin; Nd: no determinado; RH: receptores hormonales; triple negativo: RH-/HER2-; x: media.

disponible de los pacientes de ambos sexos permitió identificar si el diagnóstico de cáncer de mama fue de tipo unilateral o bilateral, además de conocer los casos de dobles o triples tumores primarios, como se detalla en la tabla 1.

Identificación y clasificación de variantes en CHEK2

Se identificó un total de 32 variantes puntuales distintas en CHEK2 en los 91 pacientes y clasificadas según su patogenicidad como se especifica en la tabla 2. Se determinó que 8/32 variantes fueron

patogénicas, 1/32 variantes fueron probablemente patogénicas, 12/32 variantes fueron de significado incierto y 11/32 variantes se mantienen en un conflicto de interpretación, dada su controversia en la evidencia clínica hasta el momento establecida (Tabla 2 y Fig. 2A). En la búsqueda de una posible reclasificación de las 11 variantes que aún se mantienen con conflicto de interpretación, realizamos la consulta de la evidencia clínica reportada. Lo anterior permitió subclasicar a este grupo de variantes en CHEK2 en dos grupos: las que presentaron evidencia hacia una categoría probablemente benigna (7/11) y las que presentaron evidencia hacia una categoría probablemente patogénica (4/11), como se describe en la tabla 2 y en la figura 2B. Adicionalmente se identificaron CNV (*copy number variation*) en CHEK2 en dos pacientes. La primera fue una paciente de sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama a los 38 años portadora de una duplicación del exón 3 al 4, y la segunda una paciente de sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama a los 52 años portadora de una duplicación del exón 2-15. Hasta el momento ambos CNV se clasifican como variantes de significado incierto.

Frecuencia de variantes en CHEK2 en pacientes con cáncer de mama

De la población total de pacientes con cáncer de mama que se sometieron al análisis genético, el 2.7% (58/2,165) tuvo una variante patogénica o probablemente patogénica en CHEK2, mientras que el 1.6% (35/2,165) presentó variantes de significado incierto o con conflicto de interpretación para este mismo gen. De forma interesante, al enfocarnos en la población portadora de variantes en CHEK2, el 63% (58/91) fue portadora de variantes patogénicas o probablemente patogénicas, mientras que el 38% (35/91) tuvo variantes de significado incierto en CHEK2. Es importante mencionar que dos pacientes con cáncer de mama fueron portadores de una variante patogénica y una de significado incierto en CHEK2. Asimismo, un paciente fue portador de una variante patogénica y una probablemente patogénica en este mismo gen. La figura 2C muestra el porcentaje de la población que presenta los distintos tipos de variantes, según su clasificación ACMG y su evidencia de patogenicidad. A partir de estos resultados, el alto porcentaje de variantes patogénicas o probablemente patogénicas en CHEK2, dentro de la población con variantes en este gen, sugiere

Tabla 2. Identificación de variantes en *CHEK2* en pacientes con cáncer de mama

Variante en <i>CHEK2</i>	Clasificación ACMG
c.-4C>T	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 127A>G (p.Thr43Ala)	Significado incierto
c. 151C>T (p.Gln51Ter)	Patogénica
c. 181A>G (p.Ser61Gly)	Significado incierto
c. 349A>G (p.Arg117Gly)	Patogénica
c. 433C>T (p.Arg145Trp)	Probablemente patogénica
c. 479T>G (p.Ile160Arg)	Conflicto de interpretación con evidencia patogénica
c. 483_485del (p.Glu161del)	Conflicto de interpretación con evidencia patogénica
c. 569C>T (p.Ala190Val)	Significado incierto
c. 661_664dup (p.Met222fs)	Patogénica
c. 668C>G (p.Ser223Ter)	Patogénica
c. 707T>C (p.Leu236Pro)	Probablemente patogénica
c. 715G>A (p.Glu239Lys)	Conflicto de interpretación con evidencia patogénica
c. 793-1G>A	Patogénica
c. 953G>A (p.Arg318His)	Significado incierto
c. 1076A>G (p.Glu359Gly)	Significado incierto
c. 1091T>C (p.Ile364Thr)	Significado incierto
c. 1133C>T (p.Thr378Ile)	Significado incierto
c. 1178C>T (p.Pro393Leu)	Significado incierto
c. 1215C>A (p.Asn405Lys)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1216C>A (p.Arg406Ser)	Significado incierto
c. 1216C>T (p.Arg406Cys)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1238del (p.Ser412_Leu413insTer)	Patogénica
c. 1265G>A (p.Ser422Asn)	Significado incierto
c. 1312G>T (p.Asp438Tyr)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1317G>C (p.Gln439His)	Significado incierto
c. 1391A>G (p.Lys464Arg)	Significado incierto
c. 1427C>T (p.Thr476Met)	Conflicto de interpretación con evidencia patogénica
c. 1452delG (p.Pro484fs)	Patogénica
c. 1513T>C (p.Ser505Pro)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1534C>G (p.Leu512Val)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna
c. 1556G>T (p.Arg519Leu)	Conflicto de interpretación con evidencia benigna

ACMG: American College of Medical Genetics.

una asociación de *CHEK2* con el cáncer de mama en estos pacientes.

Caracterización molecular de variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *CHEK2*

Los resultados de esta caracterización se resumen en la [tabla 3](#). Las variantes patogénicas se localizaron a lo largo de todo el gen sin poder identificar un sitio de mayor incidencia, sin embargo, a nivel de proteína, el 67% (6/9) de las variantes con interés patológico se localizaron en el dominio KD, esencial para su actividad cinasa.

Discusión

La mayoría de los estudios de cáncer hereditario en población mexicana tiene un carácter epidemiológico, al describir las frecuencias de variantes encontradas en genes de alta predisposición al cáncer. El síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, atribuible a variantes en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, se considera el síndrome de cáncer hereditario más frecuente en el mundo²⁰. Sin embargo, la mayoría de los casos con cáncer de mama carecen de variantes en *BRCA1* o *BRCA2*, lo que lleva a reconocer la necesidad de identificar variantes en otros genes que sirvan de indicadores en la predisposición al cáncer de mama.

Con el avance en la tecnología de secuenciación, se han identificado nuevas variantes germinales en genes que hasta ahora se consideran de moderado riesgo, tal es el caso de *CHEK2*. Dado que la evidencia de que genes de riesgo moderado pueden contribuir a la predisposición hereditaria del cáncer de mama^{7,11}, *CHEK2* se ha incorporado en diversos paneles genéticos para evaluar su relación con la susceptibilidad al cáncer de mama, en particular en pacientes con historia familiar de cáncer. Por consiguiente, esta inclusión de *CHEK2* ayuda a conocer con mayor precisión los riesgos de cáncer de mama asociados a sus variantes genéticas²¹.

Con base en la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en *CHEK2* presentes en pacientes con cáncer de mama muestran un rango de prevalencia del 1-2%, similar a lo reportado en nuestro estudio con pacientes mexicanos, el cual fue del 2.7% (58/2165) en la población total analizada.

Con respecto al subtipo molecular, el estudio de Stolarova, 2020, describió las características

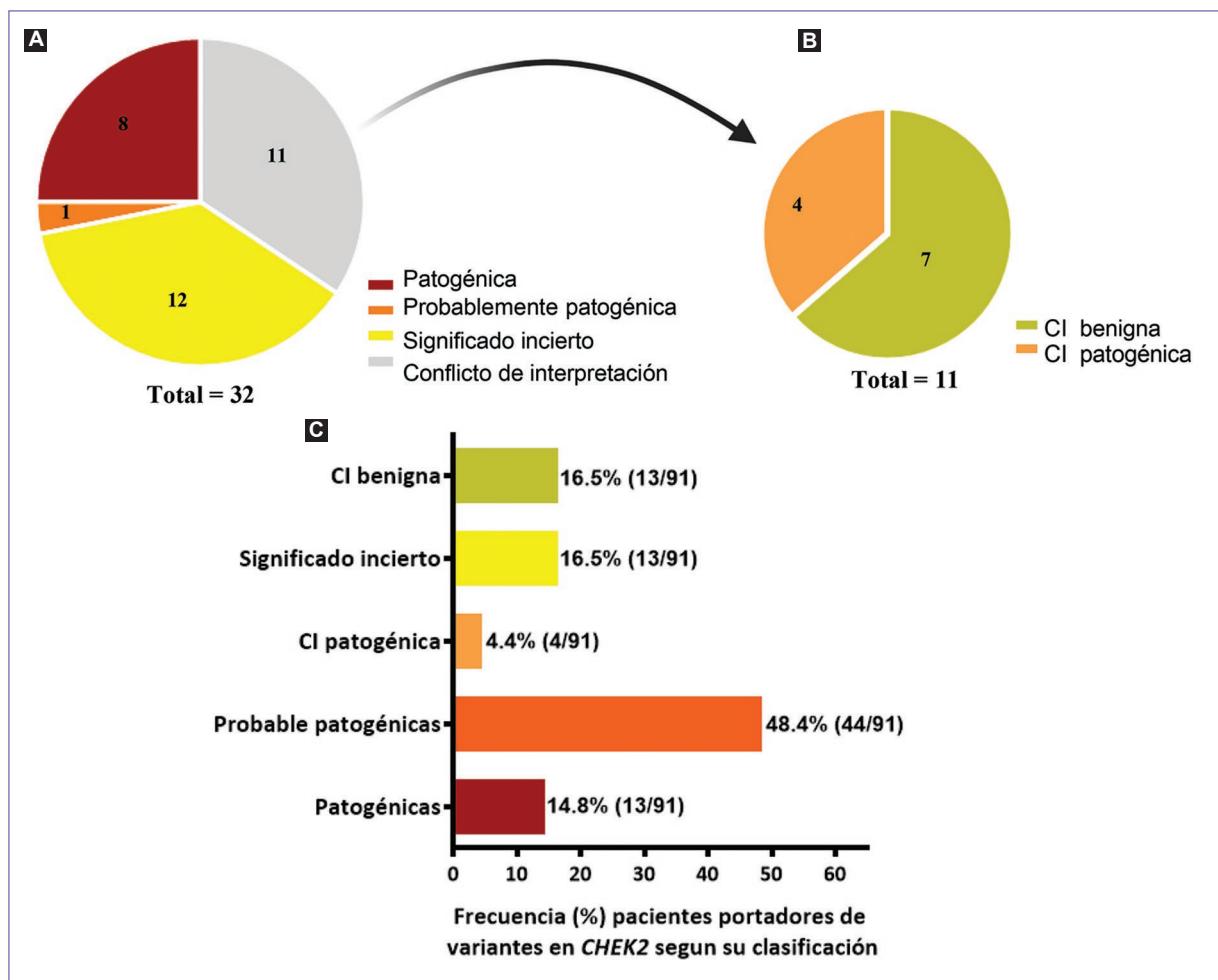


Figura 2. Clasificación de variantes presentes en pacientes con cáncer de mama según su patogenicidad. **A:** clasificación según el American College of Medical Genetics (ACMG) de las 32 variantes identificadas en pacientes con cáncer de mama. **B:** la gráfica de pastel representa el subgrupo de variantes con conflicto de interpretación. **A** y **B:** los números dentro de la gráfica indican el número de variantes que caen dentro de esa clasificación. **B** y **C:** CI benigna, refiere a variantes con conflicto de interpretación con evidencia clínica que sugiere su tendencia a clasificarse como probablemente benigno; CI patogénica, refiere a variantes con conflicto de interpretación con evidencia clínica que sugiere su tendencia a clasificarse como probablemente patogénica. **C:** las barras representan el porcentaje de pacientes portadores de variantes de cada clasificación considerando un total de 91 pacientes. CI: conflicto de interpretación.

clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama y portadoras de variantes germinales en *CHEK2*, donde se identificó un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama en los casos ER+ (receptor de estrógeno positivo)¹¹. Es de resaltar que en el presente análisis el 85.4% fueron positivos a receptores de hormonas (73.96% RH+HER2- y 11.46% RH+HER2+), sin embargo, queda por saber si efectivamente existe una correlación con un mayor riesgo para el cáncer de mama. Por otro lado, las variantes en *CHEK2* se asociaron con un peor pronóstico de vida y una mayor probabilidad de padecer cáncer de mama bilateral¹¹. En nuestros resultados, el 74% de los pacientes portadores

de variantes en *CHEK2* fue RH+/HER2- y el 20% presentó cáncer de mama bilateral. Esto sugiere una relación entre las variantes en *CHEK2* con un subtipo molecular de cáncer de mama, así como una mayor predisposición para el desarrollo de la bilateralidad de esta neoplasia maligna, sin embargo, queda por analizar el OR, el cual permita estadísticamente establecer estas asociaciones.

La variante c.1100delC en *CHEK2*, ampliamente caracterizada debido a su alta prevalencia en las poblaciones europeas, se estima que confiere un riesgo acumulado del 37% para el cáncer de mama²². En nuestro estudio no se identificaron pacientes

Tabla 3. Clasificación y caracterización de variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *CHEK2* (NM_007194) presentes en pacientes con cáncer de mama

dbSNP	Variante	Sustitución en aminoácido	Clasificación ACMG	Clasificación según su cambio molecular	Exón	Dominio proteico	No. de pacientes
rs587781592	c. 151C>T	p.Gln51Ter	Patogénica	Sin sentido	2	SCD	1
rs28909982	c. 349A>G	p.Arg117Gly	Patogénica	Sentido erróneo	3	FHA	3
rs137853007	c. 433C>T	p.Arg145Trp	Probablemente patogénica	Sentido erróneo	3	FHA	2
rs750616657	c. 661_664dup ATCA	p.Met222fs	Patogénica	Cambio en el marco de lectura	5	KD	3
rs769193111	c. 668C>G	p.Ser223Ter	Patogénica	Sin sentido	5	KD	1
rs587782471	c. 707T>C	p.Leu236Pro	Probablemente patogénica	Sentido erróneo	6	KD	42
rs730881687	c. 793-1G>A	-	Patogénica	Sitio aceptor del <i>splicing</i>	7	KD	3
rs765664259	c. 1238del	p.Ser412_Leu413 insTer	Patogénica	Sin sentido	11	KD	1
rs2145784297	c. 1452delG	p.Pro484fs	Patogénica	Cambio en el marco de lectura	13	KD	1

ACMG: American College of Medical Genetics; FHA: dominio asociado a la cabeza de horquilla; KD: dominio cinasa; SCD: dominio del cluster SQ/TQ.

portadores de esta variante, en contraste con lo reportado en otros estudios que demostraron que portadores de variantes en *CHEK2*, como c.1100delC clasificada como patogénica, tienen aproximadamente el doble de riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres que carecen de estas variantes²³. Por su parte, la variante c.470T>C en *CHEK2*, actualmente con conflicto de clasificación, pero evidencia que la perfila a su reclasificación a probablemente patogénica, ha mostrado su asociación con un riesgo atenuado, en comparación con otras variantes en *CHEK2* que involucran la pérdida de función. Por lo tanto, la evidencia apunta a que la significancia clínica en *CHEK2* en la población mexicana pudiera ser mayor a la que actualmente se le atribuye.

Es importante mencionar que la prevalencia y el espectro de variantes patogénicas en *CHEK2* varían considerablemente entre diferentes poblaciones. Un ejemplo de esto lo observamos en nuestro estudio, donde no se reportó algún caso portador de la variante c.1100delC en *CHEK2*, pese a ser la variante más descrita en población caucásica. En cambio, la variante probablemente patogénica c.707T>C se identificó en casi la mitad de los pacientes de nuestro estudio. De forma interesante, uno de los dos casos en varones con cáncer de mama unilateral fue portador de esta variante. Además, fue la única variante detectada en estado homocigoto en dos pacientes de sexo

femenino, ambas diagnosticadas a edad temprana, 34 y 37 años.

La variante probablemente patogénica c.707T>C lleva a la sustitución de un residuo de leucina por prolína, un aminoácido con propiedades similares, en *CHK2*. Esta misma alteración mostró una mayor razón de probabilidades en una cohorte de pacientes hispanas con cáncer de mama en comparación con la población general²⁴. Con respecto a la frecuencia de encontrar esta variante en pacientes con cáncer de mama bilateral, en años recientes el grupo de Krings evaluó las variantes patogénicas en *CHEK2* de 35 mujeres con cáncer de mama y encontró que el 3% (1/35) fue portadora de la variante c.707T>C, la cual tuvo un IDC-NST (*invasive ductal carcinomas of no special type*) bilateral sincrónico a los 45 años de edad, sin embargo este trabajo no especifica el origen étnico de la población de estudio²⁵. Finalmente, en un análisis genético realizado a niños mexicanos con distintos tipos de cáncer, la variante c.707T>C en *CHEK2* se identificó en el 2.5% (1/40) de los casos, cuya paciente fue diagnosticada con fibrosarcoma de ovario y de células granulosas de ovario contralateral a los 7 y 11 años de edad, respectivamente²⁶. Estos datos destacan la importancia de conocer si la variante probablemente patogénica c.707T>C es fundadora en la población mexicana, tomando en cuenta la especificidad geográfica y poblacional.

Al caracterizar las demás variantes patogénicas y probablemente patogénicas en *CHEK2* presentes en nuestra población, se identificó que algunas ya han sido reportadas en pacientes con cáncer de mama, con resultados negativos para variantes en *BRCA1* y *BRCA2*. Tal es el caso de la variante c.1238delT en población hispana^{24,27,28} y la variante c.349A>G en población europea²⁹, siendo esta última asociada a pacientes con cáncer de mama bilateral³⁰. En el caso de la variante c.661_664dupATCA se identificó en pacientes diagnosticados a una edad temprana, lo que sugiere una mayor predisposición a desarrollar cáncer de mama²⁸. En cambio, para la variante c.433C>T no existe suficiente información que permita saber su asociación con el cáncer de mama^{31,32}.

En el presente trabajo se identificaron variantes que en reportes no solo se han observado en pacientes con cáncer de mama, tal es el caso de la variante c.793-1G>A, la cual se ha reportado en individuos con cáncer de mama y cáncer de próstata³³⁻³⁶ y la variante c.151C>T, descrita en individuos con cáncer de riñón³⁷, por lo que identificación de las variantes en *CHEK2* y los resultados obtenidos en el presente trabajo vislumbran el papel crucial que pueden jugar estas variantes en otros tipos de cáncer.

Conclusiones

La importancia de la detección de las variantes radica en la atención oportuna que puede brindarse al paciente y a sus familiares cercanos, proponiendo medidas eficaces de detección y tratamiento reductor de riesgo. La identificación, caracterización y seguimiento clínico y molecular en pacientes diagnosticados con cáncer de mama hereditario contribuirá al conocimiento de la enfermedad. El definir rasgos clínicos y etiopatogénicas permitirá correlacionar los genotipos con los fenotipos, lo cual continúa siendo un reto el campo clínico.

Se sabe que las variantes en *CHEK2* contribuyen a un espectro más amplio de predisposición genética, donde el riesgo se modula por mismos factores genéticos o ambientales, no obstante, las directrices clínicas, en las cuales aportan los resultados del presente trabajo, sugieren que en las personas con antecedentes familiares de cáncer de mama y variantes en *CHEK2*, en particular la variante c.707C>T, se tomen en cuenta medidas de vigilancia y prevención más intensivas, para evitar diagnósticos tardíos y plantear estrategias de tratamiento personalizado.

Financiamiento

El financiamiento se encuentra dentro del programa presupuestario «Realizar acciones para el manejo multidisciplinario al paciente con padecimientos oncológicos y su familia, a través de la clínica de cáncer hereditario», a través de la LXV Legislatura de la Cámara de Diputados (Méjico).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302-8.
- Aksyo F, Tezcan Unlu H, Cecener G, Guney Eskiler G, Egeli U, Tunca B, et al. Identification of *CHEK2* germline mutations in *BRCA1/2*- and *PALB2*-negative breast and ovarian cancer patients. *Hum Hered*. 2022; 87(2):21-33.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH. Concise Handbook of Familial Cancer Susceptibility Syndromes -Second Edition. *JNCI Monogr*. 2008;2008(38):3-93.
- Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2012;21(2):151-61.
- Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed Res Int*. 2013;2013:1-11.
- Sukumar J, Kassem M, Agnese D, Pilarski R, Ramaswamy B, Sweet K, et al. Concurrent germline *BRCA1*, *BRCA2*, and *CHEK2* pathogenic variants in hereditary breast cancer: a case series. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186(2):569-75.
- Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46.

9. Falck J, Mailand N, Syljuåsen RG, Bartek J, Lukas J. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature*. 2001;410(6830):842-7.
10. Gąsior-Perczak D, Kowalik A, Gruszczyński K, Walczyk A, Siołek M, Palińska I, et al. Incidence of the CHEK2 germline mutation and its impact on clinicopathological features, treatment responses, and disease course in patients with papillary thyroid carcinoma. *Cancers*. 2021;13(3):470.
11. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. *Cells*. 2020;9(12):2675.
12. Ahn J, Urist M, Prives C. The Chk2 protein kinase. *DNA Repair*. 2004;3(8-9):1039-47.
13. Tominaga K, Morisaki H, Kaneko Y, Fujimoto A, Tanaka T, Ohtsubo M, et al. Role of human Cds1 (Chk2) kinase in DNA damage checkpoint and its regulation by p53. *J Biol Chem*. 1999;274(44):31463-7.
14. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2008;9(1):321-45.
15. Adank MA, Jonker MA, Kluitj I, van Mil SE, Oldenburg RA, Mooi WJ, et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet*. 2011;48(12):860-3.
16. Aksoy F, Tezcan Unlu H, Cecener G, Guney Eskiler G, Egeli U, Tunca B, et al. Identification of CHEK2 germline mutations in BRCA1/2 and PALB2 negative breast and ovarian cancer patients. *Hum Hered*. 2022 Jan 6. doi: 10.1159/000521369. Online ahead of print.
17. Bychkovsky BL, Agaoglu NB, Horton C, Zhou J, Yussuf A, Hemyari P, et al. Differences in Cancer Phenotypes Among Frequent CHEK2 Variants and Implications for Clinical Care-Checking CHEK2. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1598-606.
18. Hinić S, van der Post RS, Vreede L, Schuurs-Hoeijmakers J, Koene S, Jansen EAM, et al. The genomic landscape of breast and non-breast cancers from individuals with germline CHEK2 deficiency. *JNCI Cancer Spectr*. 2024;8(4):pkae044.
19. Toss A, Tenedini E, Piombino C, Venturelli M, Marchi I, Gasparini E, et al. Clinicopathologic Profile of Breast Cancer in Germline ATM and CHEK2 Mutation Carriers. *Genes*. 2021;12(5):616.
20. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(2):276-92.
21. Nguyen-Dumont T, Dowty JG, Steen JA, Renault AL, Hammet F, Mahmoodi M, et al. Population-based estimates of the age-specific cumulative risk of breast cancer for pathogenic variants in CHEK2: findings from the Australian Breast Cancer Family Registry. *Cancers*. 2021;13(6):1378.
22. Bychkovsky BL, Agaoglu NB, Horton C, Zhou J, Yussuf A, Hemyari P, et al. Differences in Cancer Phenotypes Among Frequent CHEK2 Variants and Implications for Clinical Care-Checking CHEK2. *JAMA Oncol*. 2022;8(11):1598.
23. CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet*. 2004;74(6):1175-82.
24. Weitzel JN, Neuhausen SL, Adamson A, Tao S, Ricker C, Maoz A, et al. Pathogenic and likely pathogenic variants in PALB2, CHEK2, and other known breast cancer susceptibility genes among 1054 BRCA -negative Hispanics with breast cancer. *Cancer*. 2019;125(16):2829-36.
25. Schwartz CJ, Khorsandi N, Blanco A, Mukhtar RA, Chen YY, Krings G. Clinicopathologic and genetic analysis of invasive breast carcinomas in women with germline CHEK2 variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;204(1):171-9.
26. Alonso-Luna O, Mercado-Celis GE, Melendez-Zajgla J, Barquera R, Zapata-Tarres M, Juárez-Villegas LE, et al. Germline mutations in pediatric cancer cohort with mixed-ancestry Mexicans. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(1):e2332.
27. Quezada Urban R, Díaz Velásquez C, Gitler R, Rojo Castillo M, Sirota Toporek M, Figueroa Morales A, et al. Comprehensive analysis of germline variants in Mexican patients with hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Cancers*. 2018;10(10):361.
28. Gómez-Flores-Ramos L, Barraza-Arellano AL, Mohar A, Trujillo-Martínez M, Grimaldo L, Ortiz-López R, et al. Germline variants in cancer genes from young breast cancer Mexican patients. *Cancers*. 2022;14(7):1647.
29. Southey MC, Goldgar DE, Winquist R, Pylkäs K, Couch F, Tischkowitz M, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet*. 2016;53(12):800-11.
30. Stolarova L, Kleiblova P, Zemankova P, Stastna B, Janatova M, Soukupova J, et al. ENIGMA CHEK2 gether project: a comprehensive study identifies functionally impaired CHEK2 germline missense variants associated with increased breast cancer risk. *Clin Cancer Res*. 2023;29(16):3037-50.
31. Booneen RACM, Vreeswijk MPG, van Attikum H. CHEK2 variants: linking functional impact to cancer risk. *Trends Cancer*. 2022;8(9):759-70.
32. Booneen RACM, Wiegant WW, Celosse N, Vroeling B, Heijl S, Kote-Jarai Z, et al. Functional analysis identifies damaging CHEK2 missense variants associated with increased cancer risk. *Cancer Res*. 2022;82(4):615-31.
33. Susswein LR, Marshall ML, Nusbaum R, Vogel Postula KJ, Weissman SM, Yackowski L, et al. Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Genet Med*. 2016;18(8):823-32.
34. Leedom TP, LaDuka H, McFarland R, Li S, Dolinsky JS, Chao EC. Breast cancer risk is similar for CHEK2 founder and non-founder mutation carriers. *Cancer Genet*. 2016;209(9):403-7.
35. Wu Y, Yu H, Zheng SL, Na R, Mamawala M, Landis T, et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate*. 2018;78(8):607-15.
36. Agiannitopoulos K, Papadopoulou E, Tsatsou GN, Pepe G, Kampouri S, Kocdro MA, et al. Characterization of the c.793-1G > A splicing variant in CHEK2 gene as pathogenic: a case report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):131.
37. Kim J, Gianfarante M, Karyadi DM, Hartley SW, Frone MN, Luo W, et al. Frequency of pathogenic germline variants in cancer-susceptibility genes in the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):pkab007.



Consenso mexicano de cáncer mamario 2025. Tratamiento del cáncer de mama metastásico recurrente

Guadalupe Cervantes-Sánchez¹, Fernando Aldaco-Sarvide¹, Claudia H. Arce-Salinas²,
Efraín Salas-González³, Nereida Esparza-Arias², Antonio Maffuz-Aziz⁴, Christian H. Flores-Balcázar⁵,
Adela Poitevín-Chacón⁶ y Jesús Cárdenas-Sánchez^{7*}

¹Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ²Departamento de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ³Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.; ⁴Cirugía Oncológica, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ⁵Departamento de Radio-Oncología y Física Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ⁶Radio-Oncología, Médica Sur, Ciudad de México; ⁷Departamento de Oncología, Centro Médico de Colima, Col. México

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y con mayor mortalidad en mujeres en todo el mundo. La undécima actualización del Consenso Mexicano Sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (2025) es publicada por sus autores en diferentes artículos. El presente artículo incluye el manejo de cáncer de mama metastásico, el tratamiento sistémico adyuvante, el papel de la cirugía y la radioterapia en enfermedad metastásica y el seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa. La difusión de este consenso contribuye a la actualización y homogeneidad de criterios de tratamiento del cáncer mamario en etapas avanzadas.

Palabras clave: Cáncer de mama. Metástasis. Consenso.

Mexican Breast Cancer Consensus 2025. Treatment for recurrent metastatic breast cancer

Abstract

Breast cancer is the most common neoplasia, with the highest mortality in women worldwide. The eleventh update of the Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer (2025) is published by its authors in different articles. This article includes the management of metastatic breast cancer, the adjuvant systemic treatment, the role of surgery and radiotherapy in metastatic disease, and follow-up after treatment with curative intent. The dissemination of this consensus contributes to the updating and homogeneity of breast cancer management of advanced stages.

Keywords: Breast cancer. Metastatic. Consensus.

***Correspondencia:**

Jesús Cárdenas-Sánchez

E-mail: jesuscardenass@gmail.com

2565-005X/© 2025 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-08-2025

Fecha de aceptación: 01-10-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.25000092

Disponible en internet: 24-10-2025

Gac Mex Oncol. 2025;24(4):159-170

www.gamo-smeo.com

Introducción

El cáncer de mama metastásico (CMM) es una enfermedad heterogénea, con manifestaciones clínicas variables; su tratamiento y eficacia depende del sitio y el número de las metástasis, las características de la paciente, el inmunofenotipo tumoral y la sensibilidad o la resistencia a los tratamientos médicos oncológicos previos¹⁻⁴.

Los objetivos del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

- Prolongar el intervalo libre de progresión y la supervivencia global (SG).
 - Aliviar los síntomas relacionados con la enfermedad.
 - Mantener una adecuada calidad de vida, con buen estado funcional.
- Los factores clínico-patológicos más importantes para decidir la mejor estrategia terapéutica son^{1,3}:
- Edad.
 - Síntomas relacionados con la enfermedad y estado funcional.
 - Enfermedades concomitantes.
 - Intervalo libre de enfermedad.
 - Número y localización de metástasis.
 - Tratamiento previo y respuesta a este.
 - Biomarcadores: receptores hormonales, PIK3CA-AKT-PTEN, HER2 neu, BRCA 1/2 y PD-L1.
 - Preferencias de la paciente.

La elección del tratamiento debe considerar también la edad, el estado funcional, las comorbilidades, el perfil de toxicidad, la disponibilidad y las preferencias del paciente.

En pacientes con etapas I a III y que posteriormente presentan recurrencia tumoral, se recomienda la evaluación de la extensión de la enfermedad metastásica, incluyendo realizar una biopsia de un sitio metastásico para confirmar el diagnóstico y determinar el estado de receptores hormonales y HER2, ya que se ha demostrado que hasta en un 30% de los casos cambia su inmunofenotipo⁵. También se recomienda evaluar la presencia de variantes patogénicas germinales de BRCA 1/2, PIK3CA o de la vía PIK3CA-AKT-PTEN, así como la expresión de PD-L1 (triple negativo)⁶⁻¹⁰. No se recomienda realizar otros biomarcadores de forma sistemática.

El tratamiento se establece de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama recurrente o metastásico:

- Receptores hormonales positivos y HER2 negativo.
- HER2 positivo y receptores hormonales negativos/positivos.
- Triple negativo o receptores hormonales positivos, HER2 negativo no candidatas a hormonoterapia.

Tratamiento sistémico

Receptores hormonales positivos y HER2 neu negativo

La elección del tratamiento está influenciada por diferentes variables tales, como: enfermedad *de novo* (etapa IV de inicio), enfermedad recurrente, crisis visceral o resistencia endocrina, entre otras.

Resistencia endocrina primaria es la recurrencia dentro de los primeros dos años de terapia endocrina adyuvante o progresión de la enfermedad, dentro de los primeros 6 meses de la primera línea, para enfermedad metastásica.

Resistencia endocrina secundaria es la recurrencia durante terapia endocrina adyuvante, después de los dos primeros años, recurrencia después de 12 meses de haber completado hormonoterapia adyuvante o progresión de la enfermedad en el contexto de enfermedad metastásica, posterior a 6 meses de haber iniciado la primera línea¹.

El estándar de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con enfermedad metastásica *de novo* o con resistencia endocrina secundaria es la combinación de un inhibidor de aromatasa (IA) + inhibidor de CDK4/6 (iCDK4/6) (palbociclib, ribociclib y abemaciclib); el único iCDK4/6 + IA que ha demostrado significancia estadística en SG como terapia de primera línea es el ribociclib¹¹⁻¹⁷.

En pacientes que reciben tratamiento con iCDK4/6 y tiene falla terapéutica no se recomienda mantener/continuar el iCDK4/6.

Se recomienda que las pacientes premenopáusicas reciban tratamiento para suprimir la función ovárica y sean tratadas como posmenopáusicas. En pacientes que no aceptan la supresión de la función ovárica, la terapia endocrina de elección es el tamoxifeno.

En pacientes con crisis visceral, la quimioterapia o la combinación de IA + ribociclib se consideran opciones de tratamiento¹⁸.

En pacientes con resistencia endocrina secundaria (no expuestos a un iCDK4/6 previamente), se recomienda la combinación de fulvestrant + iCDK4/6¹⁹⁻²².

A la progresión de terapia endocrina + iCDK4/6 en primera línea metastásica, se debe evaluar la determinación de mutaciones de PIK3CA o de la vía PIK3CA, AKT, PTEN. En tumores con mutación PIK3CA está indicado alpelisib + fulvestrant; en alteraciones de la vía PIK3CA-AKT-PTEN está indicado fulvestrant + capivasertib, ambos tratamientos con incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP)^{8,9}. En ausencia

de mutación accionable, se recomienda fulvestrant +/- everolímus²³.

En las pacientes con variantes patogénicas germinales de BRCA (vpgBRCA) y al menos una línea de tratamiento hormonal previo, se puede considerar el uso de un inhibidor de PARP (iPARP) (olaparib, talazoparib)^{6,24}.

No hay un estándar para líneas posteriores de tratamiento endocrino; sin embargo, algunas opciones de tratamiento son exemestano + everolímus, tamoxifeno + everolímus o exemestano monodroga, con base en los tratamientos previos^{25,26}. Abemaciclib monodroga es una opción de tratamiento de tercera línea, en pacientes que no han recibido iCDK4/6 en líneas previas²⁷.

En pacientes que progresan rápidamente (menores a seis meses) a la primera línea de tratamiento metástasica se debe considerar el uso de quimioterapia.

En pacientes previamente tratadas con hormonoterapia y quimioterapia en el contexto de enfermedad metástasica y expresión HER2 bajo, se puede considerar el uso de trastuzumab-deruxtecán. En el momento actual, se considera inmadura la información acerca del uso de trastuzumab-deruxtecán en poblaciones con tumores HER2 ultra bajo. Puede considerarse la asociación sacituzumab-govitecán en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivo y HER2 negativo previamente tratado, como línea subsecuente^{28,29}.

HER-2 positivo y receptores hormonales negativos/positivos

PRIMERA LÍNEA

- El tratamiento de primera línea para el CMM HER2 positivo o recurrente, con al menos 12 meses desde la última aplicación de terapia anti-HER2, es la combinación de taxano (docetaxel o paclitaxel) más pertuzumab y trastuzumab. Este esquema ha demostrado beneficio en SG, SLP y tasas de respuesta^{30,31}.
- En pacientes que no puedan recibir tratamiento con taxano, se puede evaluar el uso de vinorelbina o eribulina más terapia anti-HER2^{32,33}.
- En caso de recurrencia dentro de los primeros seis meses de haber completado la adyuvancia, está justificado el tratamiento con trastuzumab-deruxtecán³⁴. No se recomienda continuar pertuzumab más allá de la progresión a la primera línea³⁵.

SEGUNDA LÍNEA

- La asociación trastuzumab-deruxtecán ofrece beneficio en SLP y es actualmente la terapia de segunda línea preferida³⁴.

- El manejo de los efectos adversos de trastuzumab-deruxtecán es esencial. Los efectos más frecuentes incluyen alopecia, fatiga, náuseas, vómitos y neutropenia. Debido a su alto potencial emetogénico, se recomienda la premedicación con triple terapia antiemetogénica antes de la infusión.
- Debido a la posible aparición de enfermedad intersticial pulmonar asociada, se sugiere realizar tomografía de alta resolución cada 12 semanas como máximo. En caso de neumonitis, debe iniciarse tratamiento con corticosteroides a altas dosis. Si la neumonitis es de grado 2-4, se suspenderá permanentemente el tratamiento con trastuzumab-deruxtecán. En neumonitis de grado 1 puede considerarse reanudar el tratamiento tras la resolución del evento³⁶.
- En caso de no contar con trastuzumab-deruxtecán en segunda línea, puede utilizarse trastuzumab-emtansina (TDM-1). En pacientes que no pueden recibir trastuzumab-deruxtecán o TDM-1, debe considerarse la opción de continuar con trastuzumab en combinación con un agente de quimioterapia³⁷.

TERCERA LÍNEA

- El doble bloqueo con trastuzumab y lapatinib, la combinación de capecitabina con lapatinib o quimioterapia más trastuzumab pueden utilizarse en tercera línea y subsecuentes^{38,39}. Se recomienda mantener la terapia anti-HER2, excepto en los casos en que esté contraindicado^{40,41}.
- A pesar de que la evidencia sobre secuenciación de inmunoconjungados y mecanismos de resistencia cruzada es limitada, a la progresión de TDM-1 puede indicarse trastuzumab-deruxtecán si no se había empleado en líneas previas.

HER2 positivo y receptores hormonales positivos

El tratamiento de primera línea de elección es un taxano en combinación con trastuzumab y pertuzumab. En caso de no progresión a la fase de quimioterapia más terapia anti-HER2, se recomienda continuar con el bloqueo anti-HER2, más terapia endocrina más palbociclib, debido al incremento en la SLP⁴².

El tratamiento de primera línea con terapia endocrina en combinación con bloqueo anti-HER2 (trastuzumab + pertuzumab o trastuzumab + lapatinib) es una opción de tratamiento para pacientes posmenopáusicas no elegibles, o que no desean recibir quimioterapia con buen perfil de seguridad e impacto en SLP pero no en

SG^{43,44}. Las pacientes premenopáusicas consideradas para recibir terapia endocrina en combinación con anti HER2 deben recibir supresión de la función ovárica.

Triple negativo o receptores hormonales positivos, HER2 negativo no candidatas a hormonoterapia

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo deberán de contar con los siguientes biomarcadores: PD-L1 (CPS), BRCA y HER2 bajo. La elección del tratamiento estará influenciada por el tratamiento sistémico adyuvante previo, intervalo a la recurrencia y el estado funcional. Las pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos que han progresado a todas sus opciones de terapia endocrina, son candidatas a tratamiento con quimioterapia o anticuerpos conjugados (ADC).

PACIENTES CPS ≥ 10%

El tratamiento estándar para pacientes CPS ≥ 10 es la combinación de pembrolizumab y quimioterapia, ya sea gemcitabina/carboplatino, nab-paclitaxel o paclitaxel, dado que la combinación impacta de forma positiva en la SG. Las pacientes pudieron haber recibido neoadyuvancia con antraciclinas, taxanos y/o platino, y no haber progresado dentro de los primeros 6 meses posterior al último ciclo de quimioterapia en adyuvancia⁴⁵.

BRCA MUTADO

Para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico con mutaciones germinales BRCA (gBRCAm) 1 y 2, el uso de olaparib y/o talozaparib es una opción de tratamiento en primera⁴⁶, o segunda línea posterior a uso de quimioterapia, dado que ofrece una alta tasa de respuestas y un mejor perfil de toxicidad, en comparación con la quimioterapia. Los iPARP prolongan la SLP, sin impacto en la SG^{6,7}. En pacientes candidatas a quimioterapia, se recomienda el uso de esquemas basados en sales platinadas⁴⁷.

ANTICUERPOS CONJUGADOS

La asociación sacituzumab-govitecán es el estándar de tratamiento en segunda línea o subsecuente en pacientes triple negativo (incluyendo HER2 bajo) con incremento en la SG, libre de progresión y tasa de respuestas⁴⁸. Otra opción de tratamiento en pacientes con tumores triple negativo y HER2 bajo previamente tratados es trastuzumab-deruxtecan²⁸.

BEVACIZUMAB Y QUIMIOTERAPIA

El uso de bevacizumab en combinación con paclitaxel, docetaxel, capecitabina u otros agentes de quimioterapia se ha evaluado tanto en primera como segunda línea, ofrece una mejoría en la SLP y tasa de respuestas objetivas, a costo de una mayor toxicidad y sin impacto en la SG⁴⁹⁻⁵¹.

PACIENTES SIN BIOMARCADOR

En ausencia de biomarcadores o tratamientos dirigidos (p. ej., ADC o antiangiogénicos), el uso de quimioterapia monodroga continúa siendo el estándar de tratamiento. Las antraciclinas o taxanos se prefiere en una primera línea para pacientes previamente expuestas a quimioterapia en enfermedad temprana; eribulina, capecitabina, carboplatino, vinorelbina y nab-paclitaxel son opciones de tratamiento^{52,53}. El uso de poliquimioterapia puede considerarse en paciente con buen estado funcional, en las que se busca una rápida respuesta o paliación de síntomas, y/o en caso de crisis visceral y/o en los casos en que se considere que la expectativa de vida solo permite una oportunidad de tratamiento⁵⁴⁻⁵⁷.

Enfermedad metastásica en el sistema nervioso central

Las metástasis cerebrales aparecen hasta en el 40% de las pacientes durante el transcurso de la enfermedad metastásica. El cáncer de mama representa la segunda causa de lesiones metastásicas en el cerebro y generalmente están asociadas a tumores con receptores hormonales negativos, HER2 positivo (mayor incidencia hasta un 50%), pacientes premenopáusicas y con enfermedad metastásica en pulmón y/o hígado⁵⁸. Las pacientes que no reciben algún tipo de tratamiento tienen un pronóstico de supervivencia de uno a dos meses, la cual se incrementa hasta seis meses en las que reciben radioterapia y cuando está indicada la cirugía puede incluso llegar hasta 16 meses^{1,58-61}.

Se recomienda estudio de resonancia magnética (RM) en todos los pacientes que se presenten con signos o síntomas clínicos de hipertensión intracraneal, convulsiones o déficit neurológico^{59,60}.

El manejo de las metástasis cerebrales incluye el tratamiento local y el tratamiento sistémico, de acuerdo con el subtipo biológico.

Los pacientes sintomáticos deben ser considerados para tratamiento local, independientemente del

tratamiento sistémico. Las modalidades de tratamiento incluyen cirugía, radiocirugía o radioterapia holocraneana.

Las indicaciones de la cirugía son limitadas, siendo una opción razonable en lesiones únicas; causa síntomas neurológicos, ausencia de metástasis extracraneales o enfermedad sistémica controlada, efecto de masa y, sobre todo, pacientes con adecuado estado funcional. La resección paliativa de estas lesiones está indicada para mejorar los síntomas que presente la paciente o como urgencia para mantener la vida. La combinación de cirugía seguida de radioterapia mejora la supervivencia y prolonga la independencia funcional en pacientes con metástasis únicas y enfermedad extracraneal, estable o ausente. En el caso de múltiples metástasis cerebrales, el papel de la cirugía es controvertido debido a la alta morbilidad asociada^{1,58-60}.

Radioterapia

- Radioterapia cerebral total: continúa siendo fundamental en personas con múltiples metástasis cerebrales y bajo estado funcional, proporciona alivio sintomático en el 70-90% de los casos. El esquema estándar de 30 Gy/10 fracciones es eficaz y seguro^{62,63}.
- Radiocirugía estereotáctica (SRS): permite administrar altas dosis focalizadas en 1-5 sesiones, logrando tasas de control local superiores al 80-90% y una mediana de SLP de 6-12 meses. Se recomienda SRS para metástasis únicas o múltiples, sin efecto de masa sintomático, evaluando siempre el volumen total de las lesiones y la dosis al cerebro sano⁶⁴. Las dosis recomendadas son 18-24 Gy en una fracción para lesiones < 11 cc, 27 Gy en tres o 30 Gy en cinco fracciones para lesiones de mayor tamaño o cercanas a estructuras críticas.

Recomendaciones según situación clínica⁶⁵:

- Enfermedad limitada y primario controlado: SRS o cirugía según el tamaño tumoral y el efecto de masa.
- Enfermedad diseminada con pocas opciones sistémicas: radioterapia cerebral total con preservación de hipocampos y memantina.
- Enfermedad cerebral extensa: radioterapia cerebral total o mejores cuidados de soporte.
- Enfermedad recurrente: SRS o reirradiación cerebral total (25 Gy en 10 fracciones).

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico debe basarse en las características moleculares del tumor. Es importante mencionar que el tratamiento dependerá de si hay progresión

extracraneal o no. Si hay progresión extracraneal, se sugiere cambiar de línea de tratamiento. Si solo hay progresión intracraneal, se puede considerar continuar con la misma línea de tratamiento y realizar control local de la enfermedad. Para las pacientes HER2 negativas, con progresión posterior al tratamiento local, se puede considerar el uso de quimioterapia convencional⁶⁶. El abemaciclib ha mostrado beneficio clínico en pacientes con actividad en sistema nervioso central, en tumores con receptores hormonales positivos^{67,68}.

En las pacientes con tumores HER2 positivo, se puede considerar como parte del tratamiento de este grupo a trastuzumab-deruxtecan, con tasas de respuesta objetiva del 71% en el estudio DB-12⁶⁹.

CARCINOMATOSIS MENÍNGEA

La carcinomatosis meníngea es un factor de mal pronóstico. Las pacientes con tumores lobulillares o subtipos triple negativo se encuentran en el mayor riesgo de desarrollar enfermedad meníngea. El abordaje de sospecha de involucro leptomenígeo requiere: examen neurológico completo, RM craneoespinal y citología del líquido cefalorraquídeo^{58,59,70}.

Esta entidad es una complicación grave y con pronóstico desfavorable; el tiempo de SG es de 4-6 semanas sin tratamiento y hasta 3-6 meses con tratamiento, con quimioterapia intratecal y radioterapia cerebral total cuando causa síntomas⁶⁶. Se puede considerar radioterapia focal en columna para control de síntomas. La irradiación craneoespinal tiene beneficios limitados en algunos escenarios⁷⁰.

Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

Se conoce que del 6 al 12% de los casos de cáncer de mama se presentan como etapa IV al momento del diagnóstico. Las metástasis también pueden presentarse a lo largo de la evolución de la enfermedad. Las nuevas terapias han permitido que alrededor del 31% de estos casos sobrevivan a 5 años⁷¹.

El tratamiento del CMM se enfoca en todos sus escenarios posibles hacia un terreno paliativo, e incluye principalmente quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapias blancas; la cirugía solo ha demostrado utilidad en la prevención o tratamiento de síntomas locales⁷². Sin embargo, en los últimos 20 años diversos centros internacionales continúan publicando series de casos, metaanálisis y revisiones sistemáticas de pacientes con CMM que experimentaron

resección, tanto del primario como en varios sitios (hígado, cerebro, pulmón), reportando resultados favorables⁷³, principalmente en aquellas con metástasis al momento del diagnóstico. Por otro lado, la mediana de SG del CMM casi se ha triplicado de 13 meses en 1985 a 33 meses en 2016, gracias al tratamiento multimodal^{74,75}.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, en 2022 se publicaron los resultados del protocolo NCT02364557, en donde se demostró que la adición de terapias locales al manejo sistémico no mejoró el periodo libre de enfermedad, ni la SG, en pacientes con enfermedad metastásico, incluso con patología oligometastásica⁷⁶.

Resección de enfermedad metastásica

En cuanto a la cirugía de la metástasis, escasos estudios hacen un análisis como el de Yue et al., que evaluaron en un estudio observacional con respecto a si la cirugía de metástasis únicas tiene beneficio en la sobrevida en paciente con CMM. La sobrevida específica para cáncer de mama y SG se compararon en tres modelos: para toda la cohorte (7,665 casos), un subgrupo de pacientes con diferentes órganos metastásicos aislados y otro subgrupo de pacientes con diferentes subtipos moleculares. El grupo con cirugía mostró una mejor sobrevida específica (*hazard ratio [HR]*: 0.88; IC 95%: 0.79-0.99; *p* = 0.04) y SG (*HR*: 0.85; IC 95%: 0.76-0.95; *p* = 0.006). En el subgrupo por órganos, la SG tuvo beneficio en los pacientes con metástasis encefálicas y pulmonares (*HR*: 0.59; IC 95%: 0.37-0.95; *p* = 0.01 y *HR*: 0.64; IC 95%: 0.45-0-90; *p* = 0.02, respectivamente). Adicionalmente, se encontró beneficio en la sobrevida específica para cáncer de mama, en el grupo de metástasis encefálicas (*HR*: 0.61; IC 95%: 0.38-1.00; *p* = 0.01), así como en el subtipo luminal A con metástasis encefálicas (*HR*: 0.36; IC 95%: 0.16-0.79; *p* = 0.04) y SG (*HR*: 0.37; IC 95%: 0.18-0.75; *p* = 0.03)⁷⁷.

Metástasis hepáticas

El hígado representa, como único sitio de metástasis a distancia, solo el 10% de los casos, por lo que la resección hepática ha tenido un papel limitado en el tratamiento, ya que lo más frecuente es que se acompañen de metástasis a otro nivel⁷⁸. Se ha reportado que la tasa de supervivencia a cinco años después de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas, combinado a la terapia sistémica, oscila entre el 40 y el 61%. Las técnicas quirúrgicas actuales permiten que la resección tenga una mortalidad postoperatoria inferior

al 6% y una morbilidad entre el 0.8 y el 5.4% en centros de referencia. Otra opción válida es utilizar ablación de las metástasis con radiofrecuencia o con termoterapia intersticial inducida con láser, con lo que se reporta supervivencia media de 30 a 60 meses y supervivencia a cinco años del 27 al 41%⁷⁹. Un metaanálisis recientemente publicado por Wu et al., en el que evaluaron el papel de la resección de la metástasis hepática en la SG al año 1, 3 y 5, en nueve estudios con 1,732 pacientes, en los que 424 (24.5%) se sometieron a cirugía, y 1,308 (75.5%) sin cirugía, encontrándose que la SG fue mayor en el grupo de cirugía (HR: 0.69; IC 95%: 0.59-0.70; *p* < 0.00001)⁸⁰.

En relación con factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de lograr una la resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para la supervivencia^{79,81}. Otros factores predictores adversos para la supervivencia han sido el tamaño de las lesiones (> 5 cm), el estatus de los receptores hormonales negativos, pobre respuesta a la quimioterapia, la invasión vascular, el número de metástasis y el intervalo libre de enfermedad menor a 1 año después de la resección primaria de cáncer de mama⁸².

Metástasis pulmonares

La enfermedad metastásica es frecuentemente generalizada y en pocas ocasiones está solo localizada a nivel pulmonar. En una serie de 13,502 pacientes con cáncer de mama en la Clínica Mayo se encontraron apenas 60 (0.4%) con metástasis pulmonares aisladas, de los cuales 40 fueron llevados a cirugía⁸³.

La resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares puede realizarse con morbilidad y mortalidad bajas, ya sea realizada por toracotomía o por cirugía toracoscópica asistida por video. El análisis de series de casos ha establecido los siguientes criterios de selección quirúrgica bien aceptados:

- La enfermedad primaria está bajo control.
- Metástasis limitadas al pulmón y pleura.
- Capacidad de extirpar por completo la enfermedad metastásica (R0).
- Reserva fisiológica pulmonar para tolerar el procedimiento planificado⁸⁴.

Un hallazgo común en la mayoría de los estudios que evalúan el papel de la resección de las metástasis pulmonares consiste en que el intervalo libre de enfermedad, entre el manejo inicial del primario y la aparición de metástasis pulmonares, impacta muy significativamente en la supervivencia. El intervalo libre de enfermedad de más de 36 meses a la

recurrencia ha logrado supervivencias a cinco años de hasta el 75% en lesiones únicas, llevadas a resección y tratamiento sistémico⁸⁵.

Otros factores asociados con mejoría de la supervivencia han sido los receptores hormonales positivos, HER2+ y metástasis solitarias. Como en el caso de las metástasis hepáticas, las pacientes con lesiones únicas e intervalo libre de enfermedad prolongado, deben considerarse candidatas a metastasectomía pulmonar.

Metástasis cerebrales

El cáncer de mama representa la segunda causa de lesiones metastásicas en el cerebro y generalmente estas están asociadas a tumores con receptores hormonales negativos, HER2 positivo, pacientes premenopáusicas y con enfermedad metastásica en pulmón y/o hígado⁵⁸. Las pacientes que no reciben algún tipo de tratamiento tienen un pronóstico de supervivencia de uno a dos meses, la cual se incrementa hasta seis meses en las que reciben radioterapia y cuando está indicada la cirugía, puede incluso llegar hasta 16 meses⁵⁹.

Las indicaciones de la cirugía son limitadas, siendo una opción razonable en lesiones únicas, tamaño < 5 cm, ausencia de metástasis extracraneales y, sobre todo, pacientes con adecuado estado funcional. La resección paliativa de estas lesiones está indicada para mejorar los síntomas que presente la paciente o como urgencia, para mantener su vida.

Otros sitios metastásicos

Este grupo es menos estudiado y en general no ha mostrado beneficio en la supervivencia. Un ejemplo es el de las metástasis óseas; según varios reportes, en esas pacientes la resección quirúrgica no ha mostrado mejoría en el pronóstico⁸⁶, siendo la radioterapia la modalidad paliativa de elección. Por otra parte, algunos estudios han reportado que la resección de metástasis en esternón o caja torácica se asocia con incremento de la supervivencia⁸⁷. Menos estudiadas por su baja frecuencia son las metástasis adrenales, ováricas y gastrointestinales; en estos casos no se recomienda la resección, salvo en situaciones de paliación de síntomas. Un sitio menos común de metástasis es la médula espinal, estudiada por Gomes et al., que en 2024 reportaron un estudio retrospectivo y unicéntrico de 11 casos sometidos a cirugía de la metástasis a dicho sitio, encontrando en efecto que la cirugía disminuye el dolor, además de que mejora la funcionalidad y, por tanto, la calidad de vida⁸⁸.

Resección del tumor primario en enfermedad metastásica

La resección quirúrgica del tumor primario en CMM *de novo* sigue siendo un tema controversial. Algunos estudios retrospectivos han reportado un beneficio en SG, aunque con sesgo de selección, pues las pacientes operadas suelen ser más jóvenes, con mejor estado funcional y menor carga metastásica. No obstante, otros análisis retrospectivos no han demostrado ventajas significativas⁸⁹⁻⁹⁹.

Cuatro ensayos prospectivos aleatorizados han evaluado esta estrategia. El MF07-01 mostró una mejora en la mediana de SG a 10 años en el grupo con cirugía (46 vs. 35 meses con terapia sistémica sola), aunque con diferencias basales entre los grupos. Otros tres estudios no encontraron impacto en SG. El estudio BOMET MF1401, en pacientes con enfermedad ósea oligometastásica, mostró una prolongación de SG y reducción de recurrencia locorregional a tres años. Análisis retrospectivos también han sugerido beneficio en subgrupos con factores pronósticos favorables, como edad < 55 años, receptores hormonales positivos, HER2 negativo y metástasis predominantemente óseas¹⁰⁰⁻¹¹¹.

En 2023, un estudio multicéntrico francés (NCT03275311) evaluó el papel de la cirugía en los primeros 12 meses tras el diagnóstico de CMM. Se incluyeron 1,977 pacientes de 18 centros oncológicos, de las cuales 530 fueron operadas. La cirugía se asoció con menor carga metastásica (< 3 sitios en el 78.2 vs. 90.8%; $p < 0.0001$), mayor uso de terapia dirigida a HER2 (89.1 vs. 69.6%; $p < 0.0001$) y radioterapia locorregional (81.7 vs. 32.5%; $p < 0.0001$). Se encontró una mejor SG y SLP en el grupo quirúrgico (HR ajustado: 0.75; IC 95%: 0.81-0.92; HR: 0.72; IC 95%: 0.63-0.83)¹¹².

En contraste, un metaanálisis publicado por Villacampa en 2024, con 1,381 pacientes (49.6% cirugía vs. 50.4% sin cirugía), no mostró beneficio en SG (HR: 0.93; IC 95%: 0.76-1.14) ni en la SLP a distancia (HR: 1.14; IC 95%: 0.65-1.99). Sin embargo, sí se observó una mejoría en la supervivencia libre de recurrencia local (HR: 0.37; IC 95%: 0.19-0.74)¹¹³.

Finalmente, un estudio retrospectivo de 1,458 pacientes con CMM etapa IV *de novo* evaluó el impacto de la radioterapia adyuvante tras mastectomía, mostrando mejor SG (HR: 0.744; $p = 0.001$) y supervivencia específica de cáncer (HR: 0.739; $p = 0.001$)¹¹⁴.

La decisión de cirugía debe ser individualizada y discutida en un equipo multidisciplinario, considerando factores clínicos, pronósticos y la integración con terapias

sistémicas; basados en la información planteada este consenso se recomienda la resección del primario:

- En escenario de enfermedad oligometastásica/limitada (< 3 sitios metastásicos).
- Con respuesta sistémica al tratamiento inicial.
- Para ofrecer doble control locorregional.
- Tras considerar subtipos para la decisión.

Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica

Sin lugar a controversias, en este escenario clínico la cirugía está indicada en pacientes con tumor fungante, ulcerado o hemorrágico, y tiene la finalidad de mejorar la calidad de vida, sin esperar impacto en supervivencia. En caso de tumores primarios no resecables, se puede considerar radioterapia paliativa¹¹³.

Radioterapia en enfermedad metastásica

El tratamiento de la enfermedad metastásica distingue tres grupos, de acuerdo con diferentes características:

- El primero incluye a personas con buenas condiciones generales, con tumor primario controlado y enfermedad confinada a cinco o menos sitios. De manera más precisa se le llama escenario oligometastásico.
- El segundo grupo es el de mal estado funcional o diseminación metastásica extensa.
- El tercer grupo es el que requiere paliación para control local por sangrado, infección o dolor independientemente de las características ya mencionadas.

Radioterapia torácica/mamaria en enfermedad metastásica de novo

El manejo de estas personas se centra en la terapia sistemática. No existe un estudio prospectivo que compare cirugía más radioterapia en personas con enfermedad en etapa IV, tampoco existen estudios en donde se compare la cirugía contra la radioterapia. Se han reportado resultados favorables en personas que se someten a radioterapia con o sin cirugía en personas < 55 años, subtipos molecular RH+ HER2-, RH+ HER2+ con metástasis óseas y hepáticas limitadas, tumores de bajo grado, buen estado funcional y respuesta parcial o completa al tratamiento sistemático^{115,116}.

Metástasis óseas en enfermedad polimetastásica

La dosis y volumen para irradiar se seleccionan de acuerdo con la intención del tratamiento. El objetivo es

controlar síntomas y evolución de la enfermedad. Para metástasis dolorosas no complicadas (sin riesgo de fractura o fractura patológica, sin compresión medular o síndrome de cauda equina), se prefiere el empleo de dosis única de 8 Gy, independientemente del tamaño de la lesión. Si posterior a 4 semanas de la radioterapia no ha habido suficiente control del dolor, puede considerarse la reirradiación con 8 Gy¹¹⁷. En caso de metástasis asintomáticas de alto riesgo, la irradiación profiláctica con los esquemas convencionales ha demostrado mejorar la SG, con disminución en los eventos esqueléticos⁷⁴. En metástasis óseas complicadas (compresión medular o síndrome de cauda equina) se prefiere la dosis única de 8-10 Gy en personas no candidatas a cirugía, así como administración de esquemas convencionales para radioterapia adyuvante¹¹⁸.

Radioterapia estereotáctica corporal en enfermedad oligometastásica

La radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) se define por la presencia de 1-5 lesiones detectables por imagen. En cáncer de mama, las metástasis óseas, pulmonares y hepáticas son las más comunes. Existen múltiples factores para tomar en cuenta, como el inmunofenotipo tumoral, el escenario clínico (oligometastásico de novo, oligoprogresión, oligopersistencia), el estado funcional de la persona en situación de cáncer, así como los tratamientos sistemáticos previos y disponibles¹¹⁹.

Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis óseas y vertebrales

En metástasis óseas no vertebrales, la SBRT es un escenario en investigación¹²⁰. Las indicaciones de SBRT en columna son KPS > 60, con enfermedad metastásica demostrada, lesión única o múltiple (≤ 2 vértebras consecutivas o hasta tres sitios no contiguos), sin datos de compresión medular ni fractura patológica, tumor residual o recurrente posterior a cirugía y con un intervalo mayor de 6 meses, en casos de reirradiación^{121,122}.

Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis hepáticas

Indicada en personas no candidatas a manejo quirúrgico o que rechazan la cirugía. Los criterios para ofrecer esta técnica incluyen: adecuado funcionamiento hepático, ECOG 0-2, enfermedad extrahepática ausente o estable, 1-5 lesiones con diámetro máximo

de 10 cm en conjunto y volumen hepático sano $\geq 1,000 \text{ cm}^3$. El tratamiento sistémico debe suspenderse al menos 3 semanas antes del procedimiento y debe reiniciarse 2 semanas después de este¹²³.

Radioterapia estereotáctica corporal en metástasis pulmonares

La SBRT en metástasis pulmonares se asocia con mayor supervivencia en lesiones pequeñas con volumen $< 11 \text{ cc}$, con una dosis biológica equivalente $\geq 100 \text{ Gy}$ ¹²⁴.

Radioterapia para control de síntomas

Se ofrece con esquemas hipofraccionados en casos de dolor, secreción fétida y enfermedad voluminosa, sangrado tumoral, urgencias oncológicas y carcinomatosis meníngea sintomática¹²⁵⁻¹²⁷.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021; 32(12):1475-95.
2. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, et al. Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: meta-analysis and systematic review. JNCI Cancer Spectr. 2018;2(4):pkv062.
3. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, Fukuda I, Horii R, Takahashi S, et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. Surg Today. 2016;46(7):821-6.
4. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Krugel L, Jänicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer: Results from the prospective German TMK cohort study. Breast. 2017;34:122-30.
5. Aurilio G, Disalvatore D, Pruner G, Bagnardi V, Viale G, Curigliano G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. Eur J Cancer. 2014;50(2):277-89.
6. Robson M, Im SA, 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. 2017;377(6):523-33.
7. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med. 2018;379(8):753-63.
8. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2019;380(20):1929-40.
9. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalcin F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2023;388(22):2058-70.
10. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020; 396(10265):1817-28.
11. Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, et al. Association of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors with survival in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(10):e2020312.
12. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):904-15.
13. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016; 375(20):1925-36.
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016;375(18):1738-48.
15. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638-46.
16. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: A randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019;5:5.
17. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022;386(10):942-50.
18. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim HA, Eralp Y, Yap YS, Im SA, et al. Final results of RIGHT Choice: Ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2024;42(23):2812-21.
19. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-39.
20. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875-84.
21. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2020;382(6):514-24.
22. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol. 2018; 36(24):2465-72.
23. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: results of PrE0102. J Clin Oncol. 2018; 36(16):1556-63.
24. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2019; 30(4):558-66.

25. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol*. 2014; 25(12):2357-62.
26. Bachelot T, Bourgier C, Crochet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Freyer G, et al. Abstract S1-6: TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors (AI). *Cancer Res*. 2010;70(24 Suppl.):S1-S6. https://aacrjournals.org/cancerres/article/70/24_Supplement/S1-6/560882/Abstract-S1-6-TAMRAD-A-GINECO-Randomized-Phase-II
27. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-24.
28. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
29. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab govetinib in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3365-76.
30. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglavov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020; 21(4):519-30.
31. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, et al. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognosis. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1245-55.
32. Yamashita T, Saji S, Takano T, Naito Y, Tsuneizumi M, Yoshimura A, et al. Trastuzumab and pertuzumab in combination with eribulin mesylate or a taxane as first-line chemotherapeutic treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: results of a multicenter, randomized, non-inferiority phase 3 trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD). *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):1007. https://www.eisa-medical-information.com/-/media/Files/EisaiMedicalInformation/Oncology/Congress-Materials/ASCO24/Yamashita-et-al_-ERI-EMERALD-JB-CRG-M06_ASCO2024_Oral-Final.pdf?hash=380beaef1dce4c1d-aaae-74ef904775e3
33. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: The HERNATA study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(3):264-71.
34. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105-17.
35. Urruticochea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz AC, Láng I, Tomasello G, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3030-38.
36. Ciruelos E, García-Sáenz JÁ, Gavilá J, Martín M, Rodríguez CA, Rodríguez-Lescure Á. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: expert opinion on adverse event management. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(7):1539-48.
37. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91.
38. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-43.
39. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1124-30.
40. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(12):1999-2006.
41. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024;76:103756.
42. Metzger O, Mandrekar S, DeMichele A, Gianni L, Gligorov J, Lim E, et al. ESMO. 369TiP- PATINA: a randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib plus anti-HER2 therapy and endocrine therapy vs. anti-HER2 therapy and endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor-positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer [Internet]. San Antonio, Texas: San Antonio Breast Cancer Conference; 10-13 de diciembre de 2024. Disponible en: [https://www.annualsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)48786-3/fulltext](https://www.annualsofoncology.org/article/S0923-7534(19)48786-3/fulltext)
43. Rimawi MF, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label phase ii trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2826-35.
44. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, et al. Phase III, randomized study of dual human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade with lapatinib plus trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in postmenopausal women with HER2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Updated results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol*. 2021;39(1):79-89.
45. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217-26.
46. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-49.
47. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-37.
48. Kwapisz D. Sacituzumab govetinib-hziy in breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2022;45(7):279-85.
49. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666-76.
50. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(20):3239-47.
51. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1252-60.
52. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): A phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914-23.
53. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart AC, Pluzanska A, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*. 2008;26(24):3950-7.
54. Blum JL, Dees EC, Chacko A, Doane L, Ethirajan S, Hopkins J, et al. Phase II trial of capecitabine and weekly paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4384-90.
55. Chan S, Romieu G, Huober J, Delozier T, Tubiana-Hulin M, Schneeweiss A, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(11):1753-60.
56. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, Ramirez M, Perez L, Cervantes G, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients (pts) with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: Sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):570. https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.570
57. Benvenuti C, Gaudio M, Jacobs F, Saltalamacchia G, De Sanctis R, Torrisi R, et al. Clinical review on the management of breast cancer visceral crisis. *Biomedicines*. 2023;11(4):1083.
58. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(12):2972-7.
59. Takahashi H, Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(3):30.
60. Raghavendra AS, Ibrahim NK. Breast cancer brain metastasis: a comprehensive review. *JCO Oncol Pract*. 2024;20(10):1348-59.
61. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO-ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1332-47.
62. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brasiliános PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;40(5):492-516.

63. Dutta D, Surendran HP, Kalavagunta S, Sasidharan A, Narmadha MP. Audit of presentation, primary site, and pattern of treatment in 778 Indian patients with brain metastasis in 15 years (2007-2022). *Neurol India.* 2024;72(3):520-7.
64. Doyle E, Killeen AJ, Harrow S, Phillips ID. Systematic review of the efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for oligoprogressive disease in metastatic cancer. *Radiother Oncol.* 2024;196:110288.
65. Shi W, Tanzhu G, Chen L, Ning J, Wang H, Xiao G, et al. Radiotherapy in preclinical models of brain metastases: a review and recommendations for future studies. *Int J Biol Sci.* 2024;20(2):765-83.
66. Le Rhun E, Weller M, van den Bent M, Brandsma D, Furtner J, Rudà R, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumours: EANO-ESMO Clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open.* 2023;8(5):101624.
67. Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, et al. A phase II study of abemaciclib in patients with brain metastases secondary to hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(20):5310-9.
68. Gathirua-Mwangi WG, Martin H, He D, Zheng S, Sheffield KM, John J, et al. Real-world outcomes in patients with brain metastases secondary to HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with abemaciclib and local intracranial therapy. *Oncologist.* 2024;30(8):oyae274.
69. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med.* 2024;30(12):3717-27.
70. Wilcox JA, Chukwueke UN, Ahn MJ, Aizer AA, Bale TA, Brandsma D, et al. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a Society for Neuro-Oncology and American Society of Clinical Oncology consensus review on clinical management and future directions. *Neuro Oncol.* 2024;26(10):1781-804.
71. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Breast cancer subtypes [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
72. Santa-Maria CA, Gradirian WJ. Changing treatment paradigms in metastatic breast cancer: Lesson learned. *JAMA Oncol.* 2015;1:528534.
73. Bacalbasa N, Alexandrescu ST, Popescu I. A role for hepatic surgery in patients with liver metastatic breast cancer: review of literature. *Hepat Oncol.* 2015;2(2):159-70.
74. Güth U, Magaton I, Huang DJ, Fisher R, Schötzau A, Vetter M. Primary and secondary distant metastatic breast cancer: two sides of the same coin. *Breast.* 2014;23(1):26-32.
75. Sundquist M, Brudin L, Teijer G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast.* 2017;31:46-50.
76. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, Almubarak MM, et al. Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1377-83.
77. Yue J, Wang J, Chen W, Yin X, Du H, Wei Y. Palliative surgery versus non-surgery of the solitary metastatic lesion in de novo metastatic breast cancer: a SEER based study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(25):e38651.
78. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, Al-Hallaq HA, Borges VF, Jaggi R, et al. NRG-BR002: A phase II/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy and/or surgical resection for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):1007. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1007
79. Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degnim AC, et al. Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer: Time for a second look? *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2419-26.
80. Calpin GG, Davey MG, Calpin P, Browne F, Lowery AJ, Kerin MJ. The impact of liver resection on survival for patients with metastatic breast cancer - A systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2023;21(4):242-9.
81. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: Lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer.* 2012;19(3):218-37.
82. Golse N, Adam R. Liver metastases from breast cancer: What role for surgery? Indications and results. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(4):256-65.
83. McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, Allen MS, Trastek VF, Pairoliera PC. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(6):1599-602.
84. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy: a moving target. *J Thorac Oncol.* 2010;5(6 Suppl.2):S130-1.
85. Kyeler W, Lasky P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast J.* 2012;18(1):52-7.
86. Suryanarayana Deo SV, Jha D. Role of locoregional surgery in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(2):181-6.
87. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer U.S. [Internet]. National Library of Medicine, Clinical Trials.gov; November 2010. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>
88. Gomes NI, de Almeida RA, Joaquim AF. Shortterm outcomes after spinal surgery for metastatic breast cancer: a singlecenter analysis. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2024;15(3):284-9.
89. Sugihara R, Iimori N, Yamashita Y, Ueno T, Iwata H, Taira N, et al. The effective duration of systemic therapy and the neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the surgical advantage of primary tumor resection in patients with de novo stage IV breast cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol.* 2024;22(1):300.
90. Zhou W, Yue Y, Xiong J, Li W, Zeng X. The role of locoregional surgery in de novo stage IV breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev.* 2024;129:102784.
91. Khan S, Stewart A, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery.* 2002;132(4):620-7.
92. Gnerlich J, Beers C. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 19882003 SEER data. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(8):2187-94.
93. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Paschal Sappino A, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2743-9.
94. Cady B, Nathan N, Michaelson J. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg.* 2008;15(12):3384-95.
95. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *J Surg.* 2009;35(11):1146-51.
96. Nguyen DHA, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):39-45.
97. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: systemic review and meta-analysis. *Breast.* 2021;58:173-81.
98. Bjelic-Radisic V, Fitzal F, Knauer M, Steger G, Egle D, Greil R, et al. Primary surgery versus no surgery in synchronous metastatic breast cancer: patient-reported quality-of-life outcomes of the prospective randomized multicenter ABCSG-28 POSYTIVE trial. *BMC Cancer.* 2020;20(1):392.
99. Bilani N, Elson L, Liang H, Elimimian EB, Nahleh Z. Effect of surgery at primary and metastatic sites in patients with stage IV breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(3):170-80.
100. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslimanoglu M, Igci A, et al. Primary surgery with systemic therapy in patients with de novo stage IV breast cancer: 10-year follow-up; protocol MF07-01 randomized clinical trial. *J Am Coll Surg.* 2021;233(6):742-751.e5.
101. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1380-8.
102. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: Outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 POSYTIVE trial. *Ann Surg.* 2019;269(6):1163-9.
103. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: a trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *J Clin Oncol.* 2020;38(18_suppl):LBA2. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.18_suppl.LBA2
104. Soran A, Ozmen V, Dogan L, Karanlik H, Muslimanoglu M, Igci A, et al. The effect of primary surgery in patients with de novo stage IV breast cancer with bone metastases only (protocol BOMET MF14-01): a multicenter, prospective registry study. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(9):5048-57.
105. Patel G, Kishore R, Patil P. Is surgical management of primary beneficial in metastatic breast cancer? *Indian J Surg Oncol.* 2021;12(2):421-7.
106. Chen YQ, Xu XF, Wang XL, Huo LQ, Wang XL, Gu J. Predicting the survival benefit of local surgery in patients aged 70 years or older with stage IV breast cancer: a population-based analysis. *Breast.* 2021;59:124-34.
107. Marks CE, Thomas SM, Fayanju OM, DiLalla G, Sammons S, Hwang ES, et al. Metastatic breast cancer: who benefits from surgery? *Am J Surg.* 2022; 223(1):81-93.
108. Zhao YY, Sun HF, Yang XL, Zhao Y, Chen MT, Jin W. Local surgery improves survival in patients with primary metastatic breast cancer: a population-based study. *Breast Care (Basel).* 2020;15(4):392-9.
109. Li X, Huang R, Ma L, Liu S, Zong X. Locoregional surgical treatment improves the prognosis in primary metastatic breast cancer patients with a single distant metastasis except for brain metastasis. *Breast.* 2019;45:104-12.
110. Siyi Z. Exploring the value of additional primary tumour excision combined with systemic therapy administered in different sequences for patients with de novo metastatic breast cancer. *Breast J.* 2022;2022:5049445.

111. Wang X, Liang N, Tian T, Zhang J, Hu P. Postmastectomy radiotherapy improves survival benefits in de novo stage IV breast cancer: a propensity-score matched analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2022;21:15330338221089937.
112. Hotton J, Lusque A, Leufflen L, Campone M, Levy C, Honart JF, et al. Early locoregional breast surgery and survival in de novo metastatic breast cancer in the multicenter national ESME cohort. *Ann Scancer can decrease local symptoms and improve quality of life. Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1025-33.
113. Villacampa G, Papakonstantinou A, Fredriksson I, Matikas A. Impact of primary breast surgery on overall survival of patients with de novo metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2024;29(1):1-7.
114. Si Y, Yuan P, Hu N, Wang X, Ju J, Wang J, et al. Primary tumor surgery for patients with de novo stage IV breast cancer can decrease local symptoms and improve quality of life. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1025-33.
115. Merloni F, Palleschi M, Gianni C, Casadei C, Curcio A, Romeo A, et al. Locoregional treatment of de novo stage IV breast cancer in the era of modern oncology. *Front Oncol.* 2023;13:1083297.
116. Le Scodan R, Ghannam Y, Kirova Y, Bourgier C, Richard Tallet A. Radiation therapy of the primary tumour and oligometastatic sites in patients with breast cancer with synchronous metastases: a literature review. *Cancer Radiother.* 2024;28(1):3-14.
117. Alcorn S, Cortés ÁA, Bradfield L, Brennan M, Dennis K, Diaz DA, et al. External beam radiation therapy for palliation of symptomatic bone metastases: an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2024;14(5):377-97.
118. Gillespie EF, Santos PMG, Curry M, Salz T, Chakraborty N, Caron M, et al. Implementation strategies to promote short-course radiation for bone metastases. *JAMA Netw Open.* 2024;7(5):e2411717.
119. Colciago RR, De Santis MC, Giandini C, Carnevale MG, Di Cosimo S. Treatment of oligometastatic breast cancer: the role of patient selection. *Breast.* 2025;79:103839.
120. Nguyen TK, Louie AV, Kotecha R, Saxena A, Zhang Y, Guckenberger M, et al. Stereotactic body radiotherapy for non-spine bone metastases: a meta-analysis and international stereotactic radiosurgery society (ISRS) clinical practice guidelines. *Radiother Oncol.* 2025;205:110717.
121. Naessens C, Chamois J, Supiot S, Faivre JC, Arnaud A, Thureau S. Stereotactic body radiation therapy for bone oligometastases. *Cancer Radiother.* 2024;28(1):111-8.
122. Bindels BJJ, Mercier C, Gal R, Verlaan JJ, Verhoeff JJC, Dirix P, et al. Stereotactic body and conventional radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(2):e2355409.
123. Jaksic N, Modesto A, Meillan N, Bordron A, Michalet M, Riou O, et al. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases in oligometastatic disease. *Cancer Radiother.* 2024;28(1):75-82.
124. Mayinger M, Kotecha R, Sahgal A, Kim MS, Lo SS, Louie AV, et al. Stereotactic body radiotherapy for lung oligo-metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines. *Lung Cancer.* 2023;182:107284.
125. Hoeltgen L, Meixner E, Hoegen P, Sandrin E, Weykamp F, Forster T, et al. Palliative radiotherapy for symptomatic locally advanced breast cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2023;22:15330338231164537.
126. Tseng YD. Radiation therapy for painful bone metastases: Fractionation, recalcification, and symptom control. *Semin Radiat Oncol.* 2023;33(2):139-47.
127. Kim JS, Chang JS, Kim K. Palliative radiotherapy for symptomatic primary tumors in patients with locally advanced breast cancer. *J Breast Cancer.* 2024;27(4):223-34.