

Aspectos claves sobre el cáncer de mama precoz y metastásico

Descripción general del cáncer de mama precoz y avanzado con especial atención a los estadios, los subtipos moleculares, los factores de riesgo y la estratificación de riesgo, el riesgo de

Descripción general del cáncer de mama (CM)^{1,2}



El CM es una enfermedad en la que las células del tejido mamario crecen de forma descontrolada y forman tumores.
Causa principal de mortalidad relacionada con el cáncer en la mujer en todo el mundo



CM precoz (CMP)²
Cáncer contenido en el interior del tejido mamario o limitado a los ganglios linfáticos axilares



CM metastásico (CMM)
Cáncer que se ha extendido a órganos distantes del cuerpo



El 30 % de los pacientes con CMP puede desarrollar metástasis a distancia meses o años después de recibir el tratamiento inicial.³

| Epidemiología ¹ | | |
|----------------------------|---|--------------------------------------|
| Estadio tumoral | Casos por estadio en el diagnóstico (%) | Supervivencia relativa de 5 años (%) |
| Localizado | 63 | 99,6 |
| Regional | 28 | 86,7 |
| Distante | 6 | 31,9 |

Grado y tamaño del tumor e implicación de los ganglios linfáticos⁴

Estadio tumoral

Tamaño del cáncer y extensión

Grado del tumor

Grado de anormalidad de las células observadas con el microscopio

La detección precoz mejora la esperanza de supervivencia cinco años después del diagnóstico.



Sistema de estadios de tumor (T), ganglio linfático (N) y metástasis (M) o sistema TNM:
Estadio 1: el tumor mide ≤2 cm.
Estadio 2: el tumor mide >2 cm pero <5 cm.
Estadio 3: el tumor mide >5 cm.
Estadio 4: el tumor, de cualquier tamaño, se extiende hacia la pared torácica o la piel.



N1: el cáncer está presente en de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.
N2: el cáncer se ha extendido a >4 pero <10 ganglios linfáticos axilares.
N3: el cáncer se ha extendido a >10 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos de la clavícula con al menos un área de cáncer extendido de >2 mm.
M: el cáncer se ha extendido a órganos distantes.
M: el cáncer se ha extendido a órganos distantes.

El estadio y el grado del CM, entre otros factores, en el momento del diagnóstico determinan el régimen de tratamiento adecuado y la esperanza de vida.

La precisión de la información recopilada y almacenada sobre los casos y los estadios de los registros de cáncer es importante para la evaluación de las curvas de supervivencia y las variables epidemiológicas.⁵

El CM constituye un grupo heterogéneo y fenotípicamente diverso que comprende subtipos biológicos con distintos pronósticos, progresiones y respuestas a los tratamientos.

Subtipos histológicos⁶

Carcinoma mamario invasivo de ningún tipo especial

- ✓ 70-75 %
- ✓ Características morfológicas especiales y diversos patrones histológicos

Carcinoma lobular invasivo

- ✓ 5-15 %
- ✓ No cohesivas
- ✓ Receptor de estrógeno positivo (ER⁺), Células tumorales
- ✓ Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2⁻), expresión aberrante de E-cadherina

Carcinoma mucinoso invasivo

- ✓ 2 %
- ✓ Tumor de grado bajo
- ✓ Cúmulo de mucina
- ✓ ER⁺, positivo para receptor de progesterona (PR⁺), HER2⁻
- ✓ Entidades especiales raras: ≤1 %

Subtipos intrínsecos o moleculares⁶

Inmunohistoquímica

Luminal A

- ✓ ~40 %
- ✓ Mejor pronóstico
- ✓ ER⁺ y/o PR⁺, HER2^{+/-}
- ✓ Marcador Ki-67 bajo

Luminal B

- ✓ ~20 %
- ✓ ER⁺ y/o PR⁺, HER2^{+/-}
- ✓ Ki-67 >20 %

Clasificación molecular

HER2 enriquecido

- ✓ ~10-15 %
- ✓ ER⁻, PR⁻, HER2⁺

Triple negativo

- ✓ ~15-20 %
- ✓ Peor pronóstico
- ✓ ER⁻, PR⁻, HER2⁻

Riesgo de desarrollar CM⁷

Según las directrices del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE)



Riesgo de la población general

- Riesgo durante toda la vida de desarrollar CM: 11 %
- Los CM se desarrollan después de los 50 años



Riesgo moderado

- Riesgo durante toda la vida de desarrollar CM: 17-30 %
- 3-8 % de probabilidades de desarrollar CM entre los 40 y los 50 años



Riesgo alto

- Riesgo durante toda la vida de desarrollar CM: >30 %
- >8 % de probabilidades de desarrollar CM entre los 40 y los 50 años



Probabilidades significativamente mayores de desarrollar CM a una edad más temprana que la población general.



La estratificación precisa del riesgo de CM permitirá diseñar a medida los programas de análisis clínico para identificar y dirigirse a poblaciones de riesgo, lo que reducirá la mortalidad del CM.⁸

Factores de riesgo genéticos del CM^{9,10,11}

El 15 % de los CM están asociados a una predisposición genética y el 50 % de estos casos se asocian a los genes 1/2 del cáncer de mama (*BRCA1/2*).



Genes de alta penetrancia

- *BRCA1*
- *BRCA2*
- Cadherina epitelial o gen E-cadherina (*CDH1*)
- Gen homólogo de fosfatasa y tensina (*PTEN*)
- *STK11*
- *TP53*



Genes de penetrancia

- Quinasa de punto de control 2 (*CHEK2*)
- Socio y localizador del gen *BRCA2* (*PALB2*)
- Proteína sensible a la radiación 51 Paralogue C (*RAD51C*)
- *ATM*
- *BRIP1*



Genes de baja penetrancia

- *MDM4*, 19p13.1, y *TERT-CLPTM1L* rs10069690 son locus exclusivos de BC triple negativo y BC asociado a *BRCA1*
- *FGFR2*, *LSP1*, *MAP3K1*, *TGF-β1*, *TOX3*, *RECQL*, *MUTYH*, *MSH6*, *NF1*, y *NBN*

Herramientas y modelos de evaluación de riesgo de CM^{12,13,14}



Modelo de herramienta de evaluación de riesgo de CM (BCRAT)/Gail

Calcula el riesgo de desarrollar CM en cinco años y a lo largo de la vida basándose en factores de riesgo no genéticos.



Modelo de Claus

Tiene en cuenta solamente el historial familiar de CM para calcular el riesgo



Modelo BRCAPro

- El modelo BRCAPro, un modelo estadístico o programa informático bayesiano, calcula las probabilidades de una persona de ser portadora de las variantes patógenas de línea germinal (PGV) *BRCA1/BRCA2*
- Tiene en cuenta el historial personal y familiar de CM y cáncer de ovarios para identificar la presencia de las PGV *BRCA1/BRCA2*



Modelo del consorcio de vigilancia del cáncer de mama (BCSC)

La calculadora de riesgo BCSC calcula el riesgo en 5 y 10 años de una mujer de desarrollar CM basándose en:

- Edad, raza/etnia, historial familiar de CM, biopsia anterior y densidad de la mama



Modelo de estudio de intervención de cáncer de mama internacional (IBIS)/Tyrer-Cuzick

Calcula el riesgo individual de CM en el tiempo y la probabilidad de PGV *BRCA1/BRCA2*



Modelo basado en algoritmo de estimación de portador y análisis de mama y ovarios de incidencia de enfermedad (BOADICEA)/CanRisk

Calcula la probabilidad de PGVs *BRCA1/BRCA2* y la incidencia de CM basándose en los antecedentes familiares y los genotipos de los PGVs.



Los modelos PENN II, Myriad, Lambda y Couch son algunos de los modelos de evaluación de riesgo de CM



Análisis clínico de CM de la población general¹⁵

Estudio clínico mamario personalizado basado en riesgo (PRISMA)



Participantes

Mujeres asintomáticas de 50-75 años



PRISMA identificó la necesidad de:

Comunicación adaptada al riesgo de los resultados de la evaluación de riesgos



Evaluaciones de riesgos normalizadas en las políticas nacionales

Proyecto mamográfico Karolinska para la predicción del riesgo de cáncer de mama (estudio KARMA)



Participantes: 70.000 mujeres



Desarrolló CAD2Y, un nuevo modelo de predicción individualizada de riesgo a corto plazo que integra funciones mamográficas con factores clínicos.

Tratamiento anticáncer local



Cirugía

- Cirugía con conservación de la mama (BCS) seguida de radioterapia (RT)
- En el caso de tumores grandes, se emplea la quimioterapia neoadyuvante (NAC) para reducir el tumor antes de la BCS
- La implicación de los ganglios linfáticos axilares (ALN) se aborda mediante su disección



RT

- En el caso de los pacientes de bajo riesgo, la radiación parcial de la mama resulta efectiva con una toxicidad baja
- En el caso de los pacientes de alto riesgo (jóvenes, una mayor envergadura de enfermedad en la mama o la axila, y características biológicas), se recomienda la radioterapia posterior a la mastectomía.

Tratamiento anticáncer sistémico

Quimioterapia

Reduce el riesgo de recurrencia en un 30 % en el caso del CMP.

- ✓ NAC para pacientes de alto riesgo
 - Convierte un tumor inoperable en uno extirpable.
 - Elimina las lesiones micrometastásicas.
 - Se reducen los índices de mastectomía.

El Ki-67 es un marcador predictivo de respuesta a la NAC y la terapia endocrina neoadyuvante (NA).

- ✓ Quimioterapia adyuvante (AC)

Terapia endocrina (ET) u hormonal

- ✓ ET adyuvante para CM ER⁺ y/o PR⁺ (tamoxifeno) durante 5-10 años
 - Reduce el riesgo de recurrencia en un 50 % en los primeros 4 años.

La positividad de ER/PR es un biomarcador predictivo para la ET.

En pacientes posmenopáusicas, se recomienda la monoterapia con inhibidores de aromatasa o el tamoxifeno durante 5-7 años.

Terapia dirigida

- ✓ Terapia dirigidas a HER2, trastuzumab +/-pertuzumab (un año) con AC o NAC no basadas en antraciclinas en pacientes TDM1 HER2+ sin una respuesta completa a los tratamientos neoadyuvantes

La positividad de HER2 es un biomarcador predictivo para la terapia dirigida a HER2.

- ✓ Inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI)
- ✓ Inhibidores de CDK4/6

Directrices de la ESMO sobre el tratamiento del CMM^{16,18}

Evaluación de biomarcadores

- ✓ ER, PR y HER2
- ✓ Estado de mutación *BRCA1/2* de línea germinal (*BRCAm*)
- ✓ Estado del ligando 1 de muerte programada (PD-L1)
- ✓ Subunidad catalítica alfa de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa (PIK3CA)
- ✓ Gen de receptor de estrógeno alfa (ESR1)

CM luminal (ER⁺ PR⁺ HER2⁻ CMM)

Tratamiento de primera línea

- ✓ Inhibidores de CDK4/6 combinados con ET
- ✓ Quimioterapia para pacientes con crisis viscerales

Tratamiento de segunda línea

- ✓ Agentes de ET que no se hayan probado antes en combinación con terapias dirigidas, como as PI3K, mTOR o inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP)
- ✓ Quimioterapia

CM HER2-positivo

Tratamiento de primera línea

- ✓ Para ER⁻ PR⁻ HER2⁺
 - Trastuzumab y pertuzumab con quimioterapia (si no está contraindicado)
- ✓ Para ER⁺ PR⁺ HER2⁺
 - Adición de ET a trastuzumab y pertuzumab con quimioterapia (si no está contraindicado)
 - ET como mantenimiento

Tratamiento de segunda línea

- ✓ Pacientes sin metástasis
 - Terapia anti-HER2 y quimioterapia

Terapia de tercera línea

- ✓ Sacituzumab govitecan monoterapia
- ✓ Quimioterapia

CM triple negativo (TNBC)¹⁸

Tratamiento sistémico de primera línea

- ✓ Para PD-L1-positivo
 - Quimioterapia con ICI
 - Pembrolizumab
 - Atezolizumab
- ✓ Para *gBRCAm* mTNBC
 - Carboplatino
- ✓ Para PD-L1-negativo y *gBRCA* tipo salvaje mTNBC
 - Quimioterapia
 - Antraciclinas o taxanos como monoterapia o en combinación
 - Nab-paclitaxel-carboplatino
 - Sacituzumab govitecan-hziy

La metástasis cerebral es más común en pacientes HER2+, y el TDXd y el tucatinib están disponibles para su tratamiento.



En pacientes con CMM, la toma de decisiones clínicas para el tratamiento personalizado se basa en la expresión de los biomarcadores.¹⁸

Puntuación de ESMO-MCBS v. 1.1: 3, Puntuación ESCAT: I-C
 • Larotrectinib

Tumores inextirpables o metastásicos con defectos en la reparación de desajustamiento de bases/alta inestabilidad microsatelital
 • Pembrolizumab

Puntuación de ESMO-MCBS v. 1.1: 3, Puntuación ESCAT: I-C
 • Entrectinib

Importancia de un equipo multidisciplinar¹⁸

Para gestionar óptimamente un cáncer metastásico, es necesario aplicar un enfoque interdisciplinar.



Personal de enfermería de oncología o CM
Análisis proactivo y gestión de toxicidades de los tratamientos



Especialistas en tratamientos de varias modalidades
Administración de terapias ablativas basadas en imágenes locales, radioterapia y terapias sistémicas



Subespecialistas
Supervisión de cambios esqueléticos en pacientes con metástasis ósea



Neurólogos, cirujanos, oncólogos de radioterapia, personal de enfermería, psicólogos, patólogos, radiólogos, nutricionistas, genetistas, ortopedistas y otros subespecialistas
Gestión del sistema nervioso central y otros estados

Los cuidados paliativos se deben introducir de forma temprana y ofrecerse tanto a pacientes hospitalizados como externos.¹⁸



Control óptimo de los síntomas

La gestión proactiva de los síntomas y la formación de los pacientes contribuyen a aliviar los efectos secundarios y a mejorar la calidad de vida.



Apoyo psicológico, social y espiritual



Resultados comunicados por el paciente para tener constancia de su experiencia y del impacto del tratamiento y la toxicidad en su estado de salud

Cuidados para: ● Dolor ● Disnea ● Caquexia ● Fatiga ● Depresión y ansiedad



La buena comunicación entre el paciente y los profesionales sanitarios, así como su toma de decisiones de forma conjunta, son esenciales para garantizar el entendimiento de ambas partes en cuanto a las expectativas y los objetivos del tratamiento.¹⁸

Mensajes clave

- ✓ Un diagnóstico precoz y preciso del CM es clave para mejorar los resultados del tratamiento.
- ✓ La estratificación del riesgo o la identificación del riesgo de una persona de padecer CM permite la adopción de programas de tratamiento dirigidos a poblaciones de riesgo.
- ✓ El establecimiento preciso de los estadios clínicos, el estado de los biomarcadores y determinadas alteraciones moleculares son críticas para el pronóstico, la toma de decisiones sobre las terapias y la implementación de opciones de tratamiento personalizadas.

References:

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed 10 December 2024.
2. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/early-stage-breast-cancer>. Accessed 10 December 2024.
3. Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., ... & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Diseases*, 5(2), 77–106.
4. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>. Accessed 10 December 2024.
5. Soares, L. R., Curado, M. P., & Freitas-Junior, R. (2021). Breast cancer staging in population-based registries: an alert to the quality of information. *Mastology*, 31,1–5.
6. Pankotai-Bodó, G., Oláh-Németh, O., Sükösd, F., & Pankotai, T. (2024). Routine molecular applications and recent advances in breast cancer diagnostics. *Journal of Biotechnology*, 380, 20–28.
7. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164/ifp/chapter/how-breast-cancer-risk-is-described#general-population-risk>. Accessed 10 December 2024.
8. Anderson, A., Visintin, C., Antoniou, A., Pashayan, N., Gilbert, F. J., Hackshaw, A., ... & Given-Wilson, R. (2024). Risk stratification in breast screening workshop. In *BMC Proceedings* (Vol. 18, No. Suppl 19, p. 22). London: BioMed Central.
9. Walsh, M. F., Nathanson, K. L., Couch, F. J., & Offit, K. (2016). Genomic biomarkers for breast cancer risk. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 882,1–32.
10. Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*, 14(3), 196–202.
11. Pal, M., Das, D., & Pandey, M. (2024). Understanding genetic variations associated with familial breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 22(1), 271.
12. Irelli, A., Patruno, L. V., Chiatamone Ranieri, S., Di Giacomo, D., Malatesta, S., Alesse, E., ... & Cannita, K. (2024). Role of breast cancer risk estimation models to identify women eligible for genetic testing and risk-reducing surgery. *Biomedicines*, 12(4), 714.
13. Gail, M. H. (2020). Choosing breast cancer risk models: Importance of independent validation. *Journal of the National Cancer Institute*, 112(5), 433–435.
14. Lee, C. S., Sickles, E. A., & Moy, L. (2019). Risk stratification for screening mammography: Benefits and harms. *American Journal of Roentgenology*, 212(2), 250–258.
15. Clift, A. K., Dodwell, D., Lord, S., Petrou, S., Brady, S. M., Collins, G. S., & Hippisley-Cox, J. (2022). The current status of risk-stratified breast screening. *British Journal of Cancer*, 126(4), 533–550.
16. Wang, J., & Wu, S. (2023). Breast cancer: An overview of current therapeutic strategies, challenges, and perspectives. *Breast Cancer Targets and Therapy*, 15, 721–730.
17. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I., ... & Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 30(8), 1194–1220.
18. Gennari, A., André, F., Barrios, C., Cortés, J., De Azambuja, E., DeMichele, A., ... & Harbeck, N. (2021). ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 32(12), 1475–1495.

