

DETECCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA A TRAVÉS DEL ESTUDIO DE LA LECHE MATERNA

*BREAST CANCER DETECTION THROUGH THE STUDY OF
BREAST MILK*

Trabajo Fin de Grado

Grado de Enfermería 2020-2024

Facultad de Enfermería. Universidad de Cantabria

2024

AUTORA: ISABEL MARTÍNEZ GONZÁLEZ DE LA LASTRA

DIRECTORA: BEATRIZ CORONA GÓMEZ

AVISO RESPONSABILIDAD UC

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido. Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros, La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigas por caminar siempre a mi lado.

A mi tutora, Beatriz.

Tras estos 4 años, no sin esfuerzo, he conseguido transformar una ilusión en el inicio de mi proyecto de vida profesional y personal.

Espero siempre poder ayudar a muchas personas.

CONTENIDO

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
PALABRAS CLAVE	6
KEY WORDS	6
INTRODUCCIÓN	6
▪ Justificación	6
▪ Objetivos	9
▪ Metodología	9
▪ Descripción de los capítulos	11
CAPÍTULOS	12
CAPÍTULO 1: Generalidades del cáncer de mama	12
▪ Definición	12
▪ Clasificación histológica	12
▪ Clasificación molecular	13
▪ Factores de riesgo y protección	15
CAPÍTULO 2: La leche materna	17
▪ Composición	17
▪ Expresión del cáncer en la leche materna	18
▪ Amamantar padeciendo cáncer de mama	19
CAPÍTULO 3: Detección del cáncer de mama. Métodos tradicionales vs biopsia líquida en leche materna	20
▪ Detección precoz: mamografía y otros métodos diagnósticos convencionales	21
▪ Biopsia líquida en leche materna	23
▪ Ventajas de la biopsia líquida	24
▪ Desafíos para su implementación cómo cribado poblacional	25
CAPÍTULO 4: Síntesis de resultados	26
▪ Análisis de los estudios existentes	26
▪ Facilidades y barreras para implementar la biopsia líquida en la práctica clínica	28
▪ Retos futuros frente al cáncer de mama	28
CONCLUSIONES	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS	36

Glosario de acrónimos y abreviaturas

SEOM → Sociedad Española de Oncología Médica

OMS → Organización Mundial de la Salud

CDIS → Carcinoma ductal in situ

CLIS → Carcinoma lobulillar in situ

SESPM → Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria

CLI → Carcinoma lobulillar invasivo

GEICAM → Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama

RH → Receptores hormonales

UICC → Union for International Cancer Control

HER2 → Human epidermal growth factor receptor 2

ADNct → ADN tumoral circulante

DNAcf → Cell free DNA

RNACF → Cell free ARN

VHIO → Vall d'Hebron Instituto de Oncología

VAF → Fracción de variantes alélicas

PIP → Proteína inducida por prolactina

AFB1 → Aflatoxina B1

AFM1 → Aflatoxina M1

SNS → Sistema Nacional de Salud

ddPCR → Droplet digital PCR

NGS → Next Generation Sequencing

RESUMEN

En la actualidad el cáncer de mama es la patología más frecuentemente diagnosticada en mujeres durante el embarazo y la lactancia en España.

Sin embargo, su detección en este grupo poblacional ocurre en estadios más tardíos que en otros grupos de edad.

La tendencia a posponer el primer embarazo en los países desarrollados, los cambios fisiológicos mamarios durante este período y la exclusión de las mujeres menores de 50 años al cribado poblacional frente al cáncer de mama, pueden ser algunos de los motivos del retraso en el diagnóstico. Por ello, es necesario la investigación e implementación de nuevos métodos que detecten el cáncer de mama de forma precoz este grupo de población.

Recientemente se ha descubierto la posibilidad de detectar el cáncer de mama a través de la biopsia líquida de leche materna. Con esta técnica, el diagnóstico puede establecerse hasta año y medio antes que a través de los métodos tradicionales, lo que supone un gran avance en cuanto a la prevención secundaria de esta patología.

ABSTRACT

Nowadays, breast cancer is the most frequently diagnosed female pathology during pregnancy and breastfeeding in Spain. However, its detection in this population group occurs at later stages than in other age groups.

The tendency to postpone the first pregnancy in developed countries, the physiological changes in the breast during this period and the exclusion of women under 50 years of age from breast cancer screening may be some of the reasons for the delay in diagnosis. Therefore, it must be a priority to research and implement new methods that could be able to detect breast cancer in early stages in this population group.

Recently, the possibility of detecting breast cancer through breast milk liquid biopsy has been discovered. With this technique, the diagnosis can be established up to a year and a half earlier than through traditional methods, which supposes an enormous advance in this pathology in terms of secondary prevention.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama, diagnóstico precoz, biopsia líquida, leche materna, lactancia.

KEY WORDS

Breast cancer, early diagnosis, liquid biopsy, breast milk, breastfeeding

INTRODUCCIÓN

Justificación

La Sociedad Española de Oncología define el cáncer como “toda enfermedad caracterizada por un desarrollo anómalo de células, que, a través de la división celular descontrolada, crecen y se diseminan en cualquier parte del cuerpo” (1). Esto ocurre porque las células cancerosas desarrollan mutaciones u otras alteraciones que, al no ser reparadas, inhiben la muerte celular o apoptosis, llevando a una multiplicación celular prácticamente ilimitada. Dicha proliferación provoca la formación de masas conocidas como tumores o neoplasias. A medida que avanza la

división celular descontrolada, acaban con la norma funcionalidad de los diversos tejidos del organismo (2).

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es hoy en día la principal causa de muerte en todo el mundo (3). Se estima que uno de cada cinco habitantes del planeta lo padecerá en algún momento de su vida (4). En 2020 se atribuyeron a esta enfermedad en torno a 10 millones de defunciones y se prevé que en 2040 el número de casos nuevos de cáncer por año en el mundo aumentará a 29,5 millones, alcanzando los 16,4 millones de muertes anuales (5).

Es especialmente interesante en esta enfermedad tan devastadora el papel fundamental de las estrategias preventivas y el diagnóstico precoz. Distintos estudios confirman que entre el 30% y el 50% de los casos de cáncer serían evitables reduciendo los factores de riesgo y aplicando estrategias preventivas basadas en la evidencia (4). Así, y con el fin de frenar su avance, se está haciendo un esfuerzo constante por incrementar la inversión en tratamiento y prevención oncológica a nivel global (5); con un aumento del 73% en los próximos cinco años, según el último estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (6).

De igual modo, los estudios apuntan que la carga de morbimortalidad por cáncer podría reducirse si las estrategias se centran en la detección precoz, fomentando una atención y tratamiento temprano para los pacientes. Así, todos aquellos pacientes diagnosticados y tratados a tiempo tendrán una elevada probabilidad de curación en muchos tipos de cánceres (4).

El cáncer de mama es la principal neoplasia entre las mujeres, representado el 28,9% del total de tumores femeninos en nuestro país según establece el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) con una prevalencia en 2023 de 98.000 casos (4). Se estima que en ese mismo año se diagnosticaron 35.001 nuevos casos (7) con una incidencia de 144 casos por cada 100.000 mujeres/año, cifras que reflejan una tendencia al alza notoria si comparamos con incidencias previas en nuestro país (1).

Aun así, tal y como dice la Asociación Española contra el cáncer, no se debe olvidar al tratar con estos parámetros que, si cada vez más mujeres consiguen la curación o el control de la enfermedad, aunque la incidencia se mantenga estable, la prevalencia aumentará. Cabe destacar, además, que un 30% de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tendrán una recaída de la enfermedad (8).

Se debe tener en cuenta que estas prevalencias están sujetas a los avances terapéuticos experimentados en el ámbito de la oncología durante los últimos años, así como el hecho de que la mortalidad en cuanto al cáncer de mama en España ha experimentado un fuerte descenso en las últimas décadas.

Con unos 6.608 fallecimientos anuales por esta causa (8), se estima que la tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes en nuestro país es de 22.7 (7). Este descenso sostenido en la mortalidad es una consecuencia directa de la prevención, los programas de diagnóstico precoz y los avances farmacológicos en el tratamiento. Así, se ve reflejado cuál es el camino a seguir, pero también cuánto queda aún por hacer como futuros profesionales sanitarios para mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

En términos estadísticos, se demuestra que este descenso de la tasa de mortalidad está relacionado con el buen funcionamiento de los programas de prevención secundaria ya que es evidente que su alta sensibilidad y especificidad provocan un aumento de los casos incidentes,

pero, sin embargo, son diagnósticos de carcinomas in situ con mejor pronóstico, lo que conlleva generalmente una reducción periódica de la tasa de mortalidad en nuestro país (1).

De acuerdo con los datos anteriormente expuestos, se puede concluir que los tres pilares básicos e imprescindibles para poder reducir el cáncer de mama son: prevención, detección precoz (diagnóstico precoz y cribado) y avance terapéutico (4). Es necesario un impacto traslacional de estas perspectivas, invirtiendo en su implementación en el ámbito clínico con el fin de reducir el alto gasto sanitario de los tratamientos oncológicos y las largas estancias hospitalarias, así como mejorar la calidad de vida de todas aquellas mujeres que lo padezcan.

A pesar de ello, el programa de detección precoz de cáncer de mama llevado a cabo actualmente en nuestro país, consiste en una mamografía periódica en mujeres mayores de 50 años (9). Esto excluye a la mayoría de las mujeres en edad fértil, de modo que se trabaja sobre una muestra poblacional femenina incompleta. Por tanto, sería relevante investigar posibilidades de detección precoz a implementar en aquellas mujeres que se encuentran por su edad fuera de este programa, ya que aunque la mitad (49,5%) de las muertes por cáncer de mama en España se dan en mayores de 75 años (8), las mujeres menores de 50 años no dejan de ser un estrato poblacional importante para el país, teniendo en cuenta, además de otros muchos factores, su relevancia en la tasa de natalidad así como en la población activa.

La Asociación Española Contra el Cáncer establece que la detección del cáncer de mama durante el embarazo supone entre un 0,2% a 2,6% del total de diagnósticos de esta enfermedad, que, a pesar de no ser una cifra muy llamativa, los cambios fisiológicos en la mama durante esta etapa como pueden ser el aumento de tamaño y su densidad, pueden provocar un retraso en el diagnóstico, lo cual se asocia a una afectación tumoral más extensa (8).

Por otro lado, las neoplasias diagnosticadas desde los 6 meses hasta los 10 años postparto suponen entre el 35-55% de los casos incidentes en mujeres por debajo de 45 años (8). Cabe destacar que se ha definido la lactancia materna como un importante factor protector frente al desarrollo del cáncer de mama en este periodo. De hecho, numerosos estudios señalan que su incidencia podría reducirse en más del 50% con un aumento de la lactancia materna y con mayores periodos de tiempo de amamantamiento (10).

Por todo lo expuesto anteriormente, es necesario implementar nuevos métodos de detección precoz que abarquen el estrato poblacional de mujeres en edad fértil menores de cincuenta años, que hoy en día se encuentran desatendidas por los programas de detección precoz del Sistema Nacional de Salud. La detección en este grupo de edad cobra especial importancia por tratarse de mujeres en edad fértil, que en muchos casos recibirán el diagnóstico durante etapas vulnerables como son el embarazo o la maternidad. Por otro lado, este estrato poblacional representa un grupo importante dentro de la población activa, y es especialmente relevante dentro de la tasa de natalidad de un territorio.

Recientemente se han publicado estudios en esta línea de investigación muy novedosos y trascendentes, que afirman que el análisis de la propia leche materna permite diagnosticar el cáncer de mama, descubrimiento que favorece la detección precoz del tipo de neoplasia maligna más frecuente en mujeres (11).

La detección de un cáncer de mama en un momento tan complicado para las mujeres como es el amamantamiento supone, además de afrontar el propio curso de la enfermedad, un impacto emocional intenso tanto en la madre como en el lactante, para el que ninguna puérpera está preparada; de ahí el imperativo para la comunidad científica y sanitaria de trabajar en el estudio

e investigación de métodos innovadores no invasivos que permitan la detección temprana del cáncer en una mama sometida a cambios fisiológicos constantes, en mujeres cuya franja de edad se escapa del método de cribado empleado actualmente en nuestro país.

Objetivo general

- Proponer el uso de la biopsia líquida de leche materna como método innovador para la detección precoz de cáncer de mama en puérperas.

Objetivos específicos

- Identificar las principales características del cáncer de mama.
- Exponer la relación entre el cáncer de mama y la leche materna.
- Comparar los métodos diagnósticos tradicionales con la biopsia líquida en leche materna.
- Proponer nuevos enfoques para la detección precoz del cáncer de mama.

Metodología

Para la realización del presente trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas sobre diferentes aspectos relacionados con los objetivos anteriormente descritos. A lo largo de la búsqueda se han consultado bases de datos como Pubmed, SciELO, Science Direct y UCrea, así como diversas páginas webs oficiales, protocolos y guías de práctica clínica entre los que se encuentre el Instituto Nacional de Salud (NIH), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Española contra el cáncer (AECC) y el Ministerio de Sanidad, entre otros. Asimismo, se consultó material audiovisual científico que aportaba información relevante.

Para realizar la búsqueda se empleó el vocabulario específico de los descriptores de Medical Subject Heading (MeSH): Breast Cancer, Breast Milk, Pregnancy, Early Diagnosis, Liquid Biopsy, Breastfeeding y los correspondientes Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS): Cáncer de Mama, Leche Materna, Embarazo, Detección precoz, Biopsia Líquida y Lactancia materna. Para delimitar la búsqueda se usaron los operadores booleanos “AND” y “OR” entre los descriptores combinados de forma intercalada.

Como criterios de inclusión entre los artículos encontrados se seleccionaron aquellas publicaciones completas escritas en inglés y castellano, tanto documentos de acceso libre y gratuito, como aquellos con acceso autorizado a través de la identificación como miembro de la Universidad de Cantabria. Se tuvieron mayoritariamente en cuenta artículos publicados en los últimos 5 años, con excepciones puntuales para aquellos de mayor antigüedad que resultaban relevantes por su aportación de contenido relacionado con el tema a tratar. Se consultaron además otras fuentes bibliográficas audiovisuales que correspondían con la consecución de los objetivos previamente marcados.

- Esquema de la búsqueda inicial en bases de datos

BASES DE DATOS EMPLEADAS	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA (MeSH)/ DeCS): Empleando AND/OR de forma intercalada		LÍMITES	APROXIMACIÓN TOTAL DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS PARA LECTURA
PubMed	“breast cancer” “pregnancy” “breast milk” “liquid biopsy” “breastfeeding” “early diagnosis”	“cáncer de mama” “embarazo” “leche materna” “biopsia líquida” “lactancia materna” “detección precoz”	Últimos 5 años Acceso a texto completo gratuito Inglés y español	35
ScienceDirect	“breast cancer” “pregnancy” “breast milk” “early diagnosis” “breastfeeding”	“cáncer de mama” “embarazo” “leche materna” “detección precoz” “lactancia materna”	Últimos 5 años Acceso a texto completo gratuito Inglés y español	15
UCrea	“cáncer de mama”		Sin límite de tiempo Acceso a texto completo	6

			Español	
SciELO	“breastfeeding” “breast cancer” “breast milk”	“lactancia materna” “cáncer de mama” “leche materna”	Últimos 5 años Acceso a texto completo Inglés y español	10
<i>APROXIMACIÓN TOTAL DE ARTÍCULOS CITADOS DE DICHAS BASES DE DATOS</i>				45

Fuente: elaboración propia

Descripción de los capítulos

CAPÍTULO 1: se expone la clasificación del cáncer de mama tanto a nivel histológico como molecular, describiéndose brevemente factores de riesgo y protección frente a este.

CAPÍTULO 2: se profundiza en aspectos relacionados con la lactancia materna; desde los componentes de la leche a cómo se expresa el cáncer en ella y la realidad de amamantar cuando se sufre esta enfermedad.

CAPÍTULO 3: se comparan los métodos diagnósticos tradicionales de detección del cáncer de mama frente a la técnica de biopsia líquida de leche materna, mencionando diferentes aspectos sobre la detección precoz en Cantabria y profundizando a nivel teórico en cuanto a la biopsia líquida.

CAPÍTULO 4: se analizan los resultados de los estudios más importantes, planteando tanto las facilidades como las dificultades que supondría el implementar la biopsia líquida en la práctica clínica, exponiendo diferentes aspectos relacionados con favorecer la detección precoz del cáncer de mama.

CAPÍTULOS

CAPÍTULO 1: Generalidades del cáncer de mama

Definición

Se denomina cáncer de mama a aquella proliferación celular anormal e incontrolada de células mamarias malignas, que a través del torrente sanguíneo o los vasos linfáticos son capaces de diseminarse por el cuerpo llegando a tejidos u órganos donde se adhieren y continúan reproduciéndose (4). Estos nuevos focos de enfermedad son lo que se conoce como metástasis, en contraposición al foco inicial del tumor que se designa como tumor “primario”. Entre otras características a valorar, el tejido donde se localiza dicho tumor primario marcará el tipo histológico de cáncer generado. Así, de forma general, recibe el nombre de carcinoma aquel tumor originado en las células epiteliales que revisten los órganos, glándulas y tejidos de todo el cuerpo (12). En el caso de la mama en particular, el carcinoma será ductal si esta proliferación celular maligna tuvo su origen en las células de los conductos de la leche, o bien lobulillar si comienza en las glándulas galactóforas contenidas en los lobulillos que se encargan de la producción de leche (13).

Clasificación histológica

Dependiendo de si una vez formado el carcinoma, este haya invadido o no al tejido mamario de alrededor, se distinguen dos categorías histológicas:

- **Carcinoma in situ** bien sea ductal (CDIS o intraductal) o lobulillar (CLIS) para aquella división celular maligna que comienza en los conductos mamarios o en el lóbulo, respectivamente, que a pesar de no haberse expandido, es el primer estado de cáncer de mama morfológicamente reconocible y puede evolucionar a un carcinoma de mama invasivo (14). El riesgo de que este carcinoma, si no se trata, progrese a un carcinoma invasivo es de aproximadamente 30%, durante los 10 a 20 años posteriores al diagnóstico inicial (15).
- **Carcinoma invasivo o infiltrante** es el término para describir al que sí se ha propagado local o periféricamente al emitir células metastásicas que migran a órganos distantes dando lugar a metástasis a distancia (16). Según los datos de la SESPM, el carcinoma ductal invasivo o infiltrante es el cáncer de mama más frecuente suponiendo entre el 70-80 % de los casos. El segundo lugar lo ocupa el carcinoma lobulillar invasivo, con 5-7 % de los casos (17).

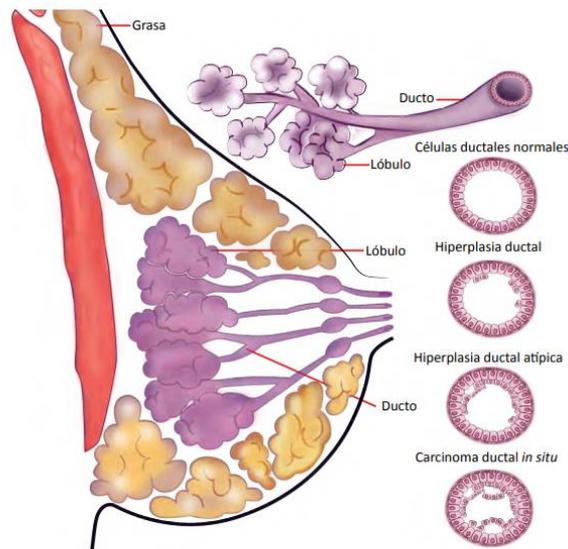


Figura 2. Origen y evolución del carcinoma ductal *in situ*. A partir del tejido normal, se produce una hiperplasia ductal que progresa a una hiperplasia ductal atípica, con capacidad de transformación a un carcinoma ductal *in situ*. Debido a que el carcinoma ductal *in situ* es una lesión precursora, si no se trata adecuadamente evoluciona a un carcinoma ductal invasivo.

(Carcinoma in situ de la mama: actualización In situ breast cancer: an update Gildardo Antonio Gallego Noreña MD1 , José Velázquez Vega MD)

Además de estos dos grupos generales, existe el denominado carcinoma inflamatorio, que a pesar de que solo representa 1% de todos los casos de cáncer mamario en nuestro país, es un tumor muy agresivo y de muy rápido crecimiento. La edad media de presentación de este tipo de cáncer es menor que en el no inflamatorio y se produce como respuesta al bloqueo por parte de las células cancerosas de los vasos linfáticos de la piel que recubre la mama, lo que desemboca en síntomas tales como sensación de pesadez, espesor, enrojecimiento o calor en la mama, así como cambios en la textura de la piel y pezón, formación de depresiones, hoyuelos y arrugas. Únicamente en un 62% de los casos se encuentra una masa palpable, mientras que en el resto de casos se identifica una infiltración difusa del parénquima mamario, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial con las mastitis (18).

Aproximadamente en 1 de 3 casos, el cáncer de mama inflamatorio ya está metastatizado a diferentes partes del cuerpo cuando se diagnostica, ya que es muy difícil de detectar en un estadio temprano, lo que se traduce en un peor pronóstico para las mujeres. Por ello, es importante dar a conocer sus manifestaciones, especialmente informando a aquellas mujeres embarazadas o amamantadoras, al tener mayor riesgo de padecer mastitis con una sintomatología similar (19), se debe enfatizar en la importancia de acudir al médico si esta no cede con el tratamiento adecuado para la infección y los síntomas mamarios persisten, aspecto que tratan de difundir las diferentes asociaciones a nivel mundial frente al cáncer de mama.

Clasificación molecular

Es necesario destacar, que, a nivel molecular, el cáncer de mama no es una única enfermedad, sino una familia de enfermedades con al menos 4 tipos moleculares bien definidos (20). Encontramos así los tumores hormono dependientes o luminales, que se subclasifican en luminales A y B, los tumores con amplificación del oncogén HER2 y los tumores triple negativos. El 65% de los tumores de mama tienen fenotipo luminal, el 18-20% tiene sobreexpresión del receptor HER2 y el 15% restante son tumores del tipo triple negativo (16).

Saber el tipo de tumor a nivel molecular es fundamental para predecir el riesgo, y determinar así la estrategia de tratamiento. Para ello, se deberán estudiar a través de la clasificación inmunohistoquímica los tres conceptos clave que, combinados, definen los distintos tipos de tumor: presencia de receptores hormonales, sobreexpresión de HER2 y el índice de proliferación ki67 (17).

- **RH:** Según el cáncer de mama existente, sus células pueden o no tener los denominados receptores hormonales (RH +/ RH -), lo que significa que, si es positivo, en las células malignas existen proteínas sensibles a hormonas que favorecen el crecimiento tumoral, bien sea al estrógeno (RE) o a la progesterona (RP).
- **HER2:** Su nombre hace referencia a la existencia de una proteína denominada receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2, por lo que un tumor HER+ es aquel en el que las células tumorales tienen elevados niveles de dicho receptor, lo que se asocia con una mayor capacidad de replicación tumoral, habitual en tumores de mama más agresivos y con peor supervivencia. Por el contrario, en un tumor HER- encontramos niveles normales de este receptor en sus células.
- **Ki67:** Marcador de proliferación tumoral que permite calcular el porcentaje de células malignas en división cuando se diagnostica el tumor. Su expresión en tumores mamarios se ha relacionado con peor pronóstico y buena respuesta al tratamiento con quimioterapia (21).

En la mujer embarazada el tipo molecular menos frecuente es el luminal A y el que más, el triple negativo, es decir, aquel que no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona y además tampoco producen exceso de la proteína HER2, lo que provoca que ni la terapia hormonal ni los medicamentos anti-HER2 sean eficaces, resultando en menos opciones de tratamiento y peor pronóstico de enfermedad. Esta tipología de tumor es común en el cáncer de mama hereditario, por lo que están asociados con edades de aparición temprana (22). La incidencia de positividad para el HER2 es igual que en la mujer no embarazada, aproximadamente un 15-20% (8).

En cuanto a los niveles de extensión, la UICC (Union for International Cancer Control) clasifica el cáncer de mama en 4 estadios, agrupándolos según el Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM), en el cual, las letras corresponden a los términos en inglés: tumor (T), node (N) y metástasis (M). A la T se le da un valor de 1 a 4, de menor a mayor tamaño tumoral; a la N (ganglios) se le califica de 0 a 3, donde 0 quiere decir que no hay invasión ganglionar y 3 que hay muchos ganglios afectados; finalmente la M se da como X cuando no es posible medir la metástasis, 0 cuando no hay metástasis, y como 1 cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (23).

Tabla 1. Relación entre estadio clínico y clasificación molecular TNM. Fuente: [American Cancer Society, UICC](#).

ESTADIO	I	II	III	IV
T	1	2	3	4
N	0	1	2	3
M	X	0	1	

Peor pronóstico

De este modo, el estadio I hace referencia a aquella etapa temprana en la que el tumor es pequeño y no se ha propagado a otros tejidos proximales, el II representa tumores de entre 20 y 50 mm con más ganglios linfáticos afectados o bien tumores de más de 50 mm pero sin ganglios linfáticos afectados. Dentro del estadio III, están los tumores propagados regionalmente, con más de 50 mm de tamaño y en algunos casos con afectación de piel o músculo pectoral o afectación axilar masiva, mientras que el estadio IV, hace referencia a una propagación lejana, con metástasis más allá del seno en otras partes del cuerpo (24).

El pronóstico del cáncer de mama dependiendo del estadio en el que se encuentre es muy variable, con supervivencias aproximadas a 5 años de 95% (estadio I), 80% (estadio II), 60% (estadio III) y 25% (estadio IV) (16).

Factores de riesgo y protección

Dentro del cáncer en general, y el de mama concretamente, encontramos diferentes factores tanto modificables como no modificables que aumentan notoriamente la probabilidad de sufrir la enfermedad o bien que protegen frente a ella, por lo que su conocimiento permite promover hábitos a favor de la no aparición de este y conductas protectoras, así como dar a conocer los hábitos de riesgo, detectando a aquellas mujeres con mayor predisposición a la enfermedad.

- **Edad:** Es el factor de riesgo más importante. La incidencia del cáncer de mama aumenta de forma directamente proporcional con la edad. Así pues, se observa una mayor incidencia entre los 45 y 65 años (25).
- **Factores genéticos:** Aquella mujer con algún familiar de primer grado afectado con cáncer de mama tiene de dos a tres veces más riesgo de presentar la enfermedad en comparación con la mujer sin esta condición. De hecho, un tercio de las mujeres que padecen cáncer de mama son portadoras de una mutación heredada en los genes BRCA1 o BRCA2. En las mujeres sanas con esta mutación, el riesgo de enfermar es elevado, superando el 60% de posibilidades de desarrollarlo a lo largo de la vida, por lo que deberán llevar un seguimiento estrecho y específico en Unidades de Consejo Genético Oncológico, dándolas diferentes opciones como la cirugía reductora del riesgo o la mastectomía bilateral profiláctica (26).
- **Factores hormonales:** La exposición prolongada a concentraciones elevadas de estrógenos aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama, tal y como sucede en mujeres con menarquia precoz, menopausia tardía y sin hijos. De este modo, las mujeres que experimentan una menopausia tardía (>55 años) sufren aproximadamente un incremento del 40%–50% del riesgo de sufrir cáncer de mama (27).

Además, se ha demostrado un aumento del riesgo relacionado con la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia, aunque dependiendo de la duración del tratamiento y el tipo de hormonas empleadas (16).

Sin embargo, no hay evidencia frente a una relación entre el cáncer de mama y los anticonceptivos orales o las técnicas empleadas en tratamientos de fertilidad como la estimulación ovárica (27).

- **Factores gestacionales:** La notable tendencia en los últimos años a retrasar la primera gestación en la mujer occidental hasta la cuarta década de la vida, es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama (28). Se sabe que el embarazo representa un factor protector frente al cáncer de mama, sobre todo cuando se produce a edades

tempranas, con una disminución del 50% en las mujeres que tuvieron su primer hijo antes de los 20 años. Sin embargo, pasados los 30 años la gestación está asociada a un incremento del riesgo de desarrollar un tumor ya que las células han estado expuestas a diferentes carcinógenos durante mucho tiempo y es posible que el embarazo estimule el crecimiento anómalo de esas células ya dañadas previamente (17), por lo que se deduce que a pesar del hecho de que a más gestaciones completas menor es el riesgo de cáncer, el factor más determinante en este ámbito es la edad materna en el primer nacimiento.

Así, otros factores gestacionales relacionados como el aumento de la densidad mamaria y complicaciones como la diabetes o preeclampsia pueden también aumentar el riesgo de padecer cáncer de mama (29).

- **Lactancia materna:** La mayoría de los estudios la señalan como un factor protector directamente proporcional a la duración del amamantamiento, con una reducción del riesgo de entorno al 4.3% por cada 12 meses de lactar al bebé (30) aunque otros autores reflejan que el microambiente en la mama lactante es capaz de impulsar la progresión tumoral, debido a que las células adiposas mamarias segregan niveles más altos de citosinas inflamatorias promotoras del crecimiento tumoral (31).
- **Lesiones mamarias:** La existencia de afecciones benignas en las mamas como la adenosis esclerosante, los papilomas intraductales, así como la hiperplasia atípica tanto ductal como lobulillar aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida (16).
- **Estilo de vida:** Se ha demostrado que un estilo de vida sedentario, la dieta hipercalórica rica en grasas saturadas, el tabaco y el alcohol son factores de riesgo importantes. En cuanto a la actividad física, algunos estudios muestran una relación inversa entre el nivel de actividad y el riesgo de cáncer, aunque no se conoce con certeza si se debe alcanzar algún nivel de actividad específico para reducir el riesgo. A pesar de ello, la actividad física continuada durante la vida de una persona y a cualquier edad, puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer de mama (26).
- **Obesidad:** Las mujeres postmenopáusicas y obesas tienen en torno a tres veces más riesgo que las posmenopáusicas no obesas de tener cáncer de mama (32) en cierto modo relacionado con el alto nivel de estrógenos e insulina circulantes que tiene lugar en las personas obesas. De hecho, se sabe que en las mujeres obesas posmenopáusicas los niveles de estrógenos son un 50-100% más elevados que entre las mujeres con normopeso (33).

CAPÍTULO 2: La leche materna

Composición

Los beneficios de la lactancia materna han sido objeto importante de estudio a lo largo de los últimos años, con la demostrada reducción significativa de la morbimortalidad infantil relacionada con procesos infecciosos gastrointestinales, urinarios, óticos, respiratorios, así como la disminución en la prevalencia de enfermedades autoinmunes en aquellos niños alimentados con lactancia materna exclusiva durante al menos los primeros 6 meses (34), protegiéndolos tanto de forma activa como pasiva (35). De hecho, se sabe que es un compuesto cambiante a lo largo del amamantamiento según los requerimientos nutricionales e inmunológicos del lactante en cada momento vital, siendo en primera instancia una sustancia densa y viscosa, altamente proteica y portadora de concentraciones elevadas de minerales y vitaminas como la A, E y K en comparación con la leche materna madura, más rica en componentes bioactivos, como hormonas, factores de crecimiento y enzimas (36).

Este carácter dinámico, se visualiza entre otros muchos ejemplos, en los momentos en que existe una infección activa en el lactante, cuando se incrementa la cantidad de anticuerpos en la leche materna que serán trasferidos madre – hijo para que estos puedan defender un sistema inmune más inmaduro (37).

Por tanto, según el momento y la mujer en la cual se analice la leche, habrá elementos diferentes. En aspectos generales, encontraremos 3 grandes grupos:

Moléculas bioactivas: encargadas de la función inmunológica (38), que pueden dividirse en:

- Factores con actividad antimicrobiana tales como inmunoglobulinas (IgA), lisozimas, lactoferrina o leucocitos; con funciones de protección de la superficie de las mucosas, así como la eliminación de bacterias sin iniciar la cascada de reacciones inflamatorias. Cabe destacar que los leucocitos presentes en la leche materna han demostrado ser móviles, pudiendo ser transferidos desde el sistema circulatorio a tejidos a distancia.
- Factores con función inmunomoduladora entre los que encontramos el factor activador de plaquetas o los ácidos poliinsaturados.
- Factores promotores del desarrollo del sistema gastrointestinal, como hormonas, factores de crecimiento o mediadores gastrointestinales.

Macronutrientes: su función esencial es la nutrición y el desarrollo infantil. Se encuentran en forma de:

- Proteínas: con aproximadamente 400 tipos divididas en tres grandes grupos; caseínas, suero y mucinas. Se encargan de funciones de nutrición, protección inmunitaria e inmunomodulación, así como del estímulo de la absorción de nutrientes en el lactante.
- Hidratos de carbono: siendo la lactosa, disacárido formado por glucosa + galactosa, el glúcido más abundante en la leche materna, al que le sigue los oligosacáridos con su fundamental papel como nutriente de la microbiota intestinal que habita simbióticamente en el aparato digestivo del lactante.

- **Lípidos:** en su gran mayoría triacilglicéridos (98%), son la forma principal de aporte energético en el lactante. Aunque en un porcentaje muy inferior, también se encuentran otras moléculas lipídicas como los monoacilglicéridos, diacilglicéridos, ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol, componentes fundamentales tanto para la creación de membranas celulares competentes durante el crecimiento celular, como para la actividad antimicrobiana en el intestino de los lactantes, haciendo frente los ácidos grasos libres y los monoglicéridos a diferentes virus y protozoos que tratan de instalarse en el bebé.

La concentración lipídica va modificándose según la alimentación materna y a lo largo del tiempo de amamantamiento, estando en proporciones más altas en la leche final en comparación con la inicial (39).

Micronutrientes: especialmente en este grupo, las concentraciones se ven muy afectadas según la dieta y las reservas corporales maternas (40). Encontramos así:

- **Vitaminas:** El calostro es muy rico en vitamina A, mientras que en la leche más madura predomina la Vitamina E, favoreciendo la absorción de grasas. Sin embargo, en general, es escasa vitamina K y D, por lo que cuando la lactancia materna es exclusiva, se recomiendan suplementos de ambas dos (41).
- **Minerales:** entre los que generalmente, predominan el calcio, hierro y selenio, si bien es cierto que en el calostro encontramos una mayor concentración de sodio, cloruro y magnesio, y menor de potasio y calcio (38).
- **Nitrógeno no proteico:** su componente principal es la urea, a la que sigue la creatinina y los nucleótidos. Su concentración depende especialmente de la dieta materna y del tiempo de lactancia. Se sabe que estas moléculas participan en la inmunidad humoral, celular y en el desarrollo del sistema gastrointestinal del lactante (42).
- **Microbiota:** constituida por bifidobacterias, lactobacillus o bacteroides entre otras, tienen un papel crucial en el desarrollo inmune, digestivo y neuronal del lactante, condicionando una modificación de los linfocitos TH2 a una respuesta balanceada TH1/TH2, favoreciendo la función de las células inmunitarias que residen en el intestino, ya que el desequilibrio de los linfocitos TH1/TH2 a favor de las TH2 condicionaría la aparición de las enfermedades autoinmunes (43).

Expresión del cáncer en la leche materna

Teniendo en cuenta que la leche materna es originada en el tejido lobulillar distribuido por toda la glándula mamaria y posteriormente transportada a través de los conductos mamaros, la comunidad científica comenzó a plantearse que, en el caso de existir un tumor en la mama, sería altamente probable que parte del ADN tumoral circulase a través de este líquido (ANDct), al haber estado en contacto con multitud de células y tejidos a lo largo del largo proceso de formación en esta estructura mamaria.

Partiendo de esta hipótesis, efectivamente ha sido posible aislar el ADN tumoral circulante en diferentes muestras de leche materna, inclusive en mujeres aparentemente sanas y previamente al diagnóstico de cáncer de mama a través de la mamografía, como apunta el estudio llevado a cabo por el Instituto Oncológico Vall d' Hebron, en el que además se estudió la fracción de

variantes alélicas (VAF) de alteraciones genéticas clonales detectadas en este ADNct, debido a su aparente utilidad pronóstica, al ser un marcador candidato de carga de enfermedad.

De hecho, en este mismo estudio, se analizó leche materna que se había congelado más de dieciséis meses antes del diagnóstico de cáncer de la paciente, pudiéndose demostrar que el ADN circulante tumoral, permanecía intacto sin desnaturalizarse incluso en la leche congelada, lo que supone un tremendo avance en cuanto a la detección precoz del cáncer de mama en el puerperio (44).

Otro biomarcador estudiado en relación con el cáncer de mama es la proteína inducida por prolactina (PIP); una cadena polipeptídica secretada por las células apocrinas de la mama que durante el proceso cancerígeno mamario aumentan considerablemente su actividad de secreción. De este modo, el análisis de la PIP es utilizado comúnmente para el diagnóstico histopatológico de esta enfermedad (45).

Por otro lado, aunque no sirva como método diagnóstico frente al cáncer de mama, a través del análisis de la leche materna se pueden encontrar otras sustancias carcinogénicas cuyo conocimiento es de gran relevancia para el ser humano. En este caso, se pueden analizar en la leche materna tanto la Aflatoxina B1 (AFB1) como la M1 (AFM1), una variedad de metabolitos fúngicos que se encuentran en las semillas y comida que aporta la naturaleza a los animales, y que al seguir la cadena trófica y ser metabolizados por el organismo materno, se excretan a través de la leche materna, por lo que a pesar de no ser una expresión del cáncer de mama como tal, el estudio de la leche materna ha comenzado a ser una manera de correlacionar la exposición del lactante a los AFB1 y AFM1 con la proliferación celular maligna (46).

Amamantar padeciendo cáncer de mama

Amamantar tras la superación de un cáncer de pecho no supone ningún peligro para la madre ni para el hijo, bien sea del pecho sano o del que resultó afectado. A pesar de todos los mitos que se escuchan en el entorno social, es una realidad para muchas mujeres supervivientes de esta neoplasia, que, tras el cese de la enfermedad, quedan embarazadas y desean dar de mamar a su hijo.

Cuando ya no existe tumor residual y ha habido tratamiento conservador, pueden amamantar de ambos pechos, aunque según la cirugía o la radioterapia empleada, el pecho enfermo puede producir o no leche, lo que no significa que no sea viable una lactancia exitosa. Hay que recalcar que la lactancia con un solo pecho es totalmente viable, pero no se debe olvidar que este momento vital es muy complicado emocionalmente para las mujeres, y la presión de aspirar a una lactancia materna exclusiva a través de un único pecho y con menor rendimiento puede suponer mucha carga emocional, física y frustración difícil de manejar si no se consigue la lactancia deseada (47).

En cifras objetivas, alrededor de un 50% de las mujeres las cuales su pecho fue irradiado consiguen producir leche en ese pecho, aunque sea en menor cantidad, por lo que solo una de cada cuatro logra amamantar del mismo. También es relevante destacar, que, a pesar de ser una leche nutricionalmente válida, el lactante puede rechazarla por tener más contenido de sodio que la del pecho no irradiado. En estos casos en los que la producción no sea abundante, generalmente se emplea la extracción manual o mecánica de leche y la suplementación con fórmula (48).

Comentar que, en mujeres mastectomizadas, radical o totalmente, el hecho de amamantar no será viable al no haber conservación de tejido mamario ni de pezón, si bien es cierto, que en la parcial subcutánea en la que parte de tejido mamario se ha conservado, sí que se podría plantear la lactancia (47).

Por otro lado, encontramos mujeres que son diagnosticadas de cáncer de mama mientras están lactando. Estas no asumen ningún riesgo ya que se ha demostrado que es imposible transmitir el cáncer a través de la lactancia. Como se ha citado anteriormente, a pesar de que la leche contiene rastros del ADN tumoral, estos son degradados en el intestino del lactante por lo que la mutación celular cancerígena no continua su extensión y se degrada metabólicamente al igual que el resto de moléculas (49).

Sin embargo, en cuanto al tratamiento farmacológico, los agentes citotóxicos utilizados en la quimioterapia adyuvante, así como los fármacos en la terapia hormonal, sí que se detectan en pequeñas cantidades en la leche materna, siendo potencialmente tóxicos para el recién nacido. Además, algunos de los comúnmente empleados como el tamoxifeno, inhiben la producción de leche, por lo que no se debería emplear en madres lactantes (48).

Así, durante el tratamiento del proceso oncológico y hasta un tiempo variable después, se interrumpirá la lactancia debido a los efectos secundarios potencialmente graves para el lactante, tanto de los tratamientos como de los procedimientos diagnósticos, ya que incluso los marcadores utilizados para la biopsia del ganglio linfático centinela pueden requerir una interrupción de la lactancia de hasta 24 horas. Durante este tiempo, la leche debe extraerse y desecharse para mantener la producción de leche, pudiendo así recuperar la lactancia entre ciclos de quimioterapia, en los periodos en los que no quedan trazas significativas del fármaco en la leche, o ya, tras finalizar el tratamiento. El mejor método para saber cuándo se ha de reanudar la lactancia, es el estudio de la muestra de leche. De este modo, se determinará si la eliminación del fármaco ha sido total, se tendrá el mejor indicador para reanudar la lactancia entre dos ciclos de quimioterapia (50).

Se ha demostrado, que a partir de siete semividas de eliminación, las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo son despreciables, de entorno a un 99%, considerándose un período de espera seguro para volver a amamantar , un período de al menos cinco vidas medias (51).

CAPÍTULO 3: Detección del cáncer de mama. Métodos tradicionales vs biopsia líquida en leche materna.

El cáncer de mama que es diagnosticado durante el embarazo, el postparto o la lactancia suele presentar peor diagnóstico, ya que tal y como se ha citado antes, su detección llega en un momento más tardío, al minimizarse aquellos síntomas relativos a los cambios mamarios, puesto que se opacan con los cambios anatómicos normales en este periodo de la vida femenina (44).

El hecho de que la leche materna se pueda emplear para detectar el cáncer de mama aporta luz para poner freno al fatal desenlace que provoca esta patología en mujeres actualmente desamparadas por el Sistema Nacional de Salud, sobre las que no existe ninguna medida de prevención secundaria (11).

DetECCIÓN PRECOZ: MAMOGRAFÍA Y OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS CONVENCIONALES

El diagnóstico precoz debe ser un pilar fundamental en un Sistema Sanitario enfocado en la salud, y el fomento de los programas de cribado poblacional es una prioridad a la hora de desempeñar el trabajo como profesionales sanitarios. En este caso, tratando de detectar el cáncer de mama en su fase inicial a través del screening, cuando la patología aún no ha comenzado a dar síntomas, actuando por tanto ante una muestra poblacional sana. Las posibilidades de curación de los cánceres de mama que se detectan en su etapa más precoz, la denominada *in situ*, son prácticamente del 100%. Sin embargo, en la enfermedad infiltrante, la extensión o estadio determinado al diagnóstico es un factor pronóstico muy importante, debiendo tener en cuenta que, en general, cuanto antes se realice el diagnóstico, más probable será la curación de la enfermedad (44).

En Cantabria, la Consejería de Sanidad lleva a cabo desde el año 1997 el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama, con el objetivo de reducir la mortalidad por esta enfermedad y aumentar tanto la supervivencia como la calidad de vida de las mujeres que la padecen. Este Programa está dirigido a mujeres residentes en Cantabria con edades comprendidas entre los 50 y 69 años, a las que se invita a través de una carta a domicilio, a realizar una mamografía de carácter bienal, quedando fuera de esta muestra poblacional todas las mujeres menores de 50 años, que probablemente se pondrán en contacto con el sistema de salud cuando los síntomas sean evidentes o el tumor palpable, y por ende, cuando el curso de la enfermedad esté más avanzado y con menos posibilidades de curación (52).

La única recomendación sanitaria dada a las mujeres embarazadas sobre la detección precoz del cáncer de mama es la revisión de cualquier masa en la mama que se mantenga durante más de dos semanas, información evidentemente escasa, teniendo en cuenta los importantes cambios fisiológicos que sufre la mama en este periodo vital. Bien es cierto que como se ha comentado anteriormente, el embarazo per se no es un factor de riesgo que favorezca el desarrollo de un tumor maligno, pero el cáncer de mama si es el tumor maligno que con mayor frecuencia aparece en mujeres embarazadas, tras el parto o durante la lactancia (7). En caso de detectar cualquier alteración en la exploración física de la mama, se realizarán las pruebas diagnósticas necesarias sin retrasarlas hasta después del parto, con las siguientes peculiaridades según cada prueba:

- **Mamografía:** Durante el embarazo, siempre que se emplee la protección adecuada, para el feto supone un riesgo mínimo de exposición a radiación, aunque bien es cierto que debido al aumento de densidad de la glándula mamaria propia de la edad, del embarazo y el amamantamiento, no se debe realizar como método diagnóstico, ya que no es la prueba con mayor validez (53).
- **Ecografía:** Es la prueba de elección durante el embarazo y el amamantamiento, ya que no emite radiación y permite descartar lesiones benignas como quistes o galactoceles, que siendo el caso no requerirían de mayores estudios. Tiene una sensibilidad del 80,1 % y una especificidad del 88,4% para la detección de malignidad en la mujer embarazada (25).
- **Resonancia Magnética Nuclear:** Esta prueba, aunque no emite radiación, requiere uso de contraste para mejorar el escaneo. Entre otras sustancias de las inyectadas en una vena de la mano o del brazo, encontramos el gadolinio, del cual existen dudas sobre su potencial tóxico. Es posible que llegue al feto a través de la placenta y su eliminación vía

urinaria puede generar tóxicos de gadolinio que permanecen en el líquido amniótico, por lo que se debe plantear solo cuando sea realmente imprescindible y con la menor cantidad de gadolinio que se pueda. Sin embargo, esta prueba no está contraindicada en la mujer durante la lactancia, ya que se sabe que menos del 0,04% de la dosis de contraste administrada a la madre acaba pasando a la leche y debido a su escasa biodisponibilidad oral, la absorción intestinal es menor del 1% de la dosis que haya podido tomar el lactante, por lo que la dosis máxima que recibiría el lactante es menor del 0,0004% de la dosis materna, siendo el riesgo por tanto muy bajo (47).

- **Biopsia:** Respecto a esta prueba, no existen diferencias respecto a la mujer no embarazada o no amamantadora. Se emplea como método diagnóstico definitivo de la lesión y se puede realizar de manera segura con una punción aspiración de aguja fina (PAAF) o con una biopsia de la zona guiada por ecografía.
- **Estudio de extensión:** Tal y como en la mujer no embarazada ni amamantadora, únicamente se someterán a este tipo de estudio aquellas mujeres que presenten criterios de riesgo como afectación axilar, tumores ≥ 5 cm, tumores molecularmente agresivos o mujeres con signos/ síntomas de diseminación a distancia (44).
- **TAC/PET-TAC:** Se deberá evitar su realización en mujeres gestantes debido a la elevada radiación que puede recibir el feto, tanto en un PET como en un TAC. Es posible tratar de sustituirlo mediante ecografía abdominal y radiografía de tórax, con protección sobre el feto, aunque si se podrían emplear nuevas técnicas como el PET-RMN como alternativa cuando sea necesario estadificar a distancia (44). En cuanto a las mujeres puérperas, existe un riesgo alto al amamantar según finaliza la prueba, si bien es cierto que, debido a la escasa cantidad y corta vida media de los radionúclidos empleados, se permite amamantar al poco de efectuada la exploración, siendo recomendable esperar en torno a unas 5-6 vidas medias del isótopo. En este caso se emplea generalmente la fludesoxiglucosa (54), por lo que, pasadas unas 2 horas, toda traza de radioactividad habrá desaparecido del organismo. La leche extraída en esa franja anterior a las 2 horas post-prueba se podría congelar y emplearla una vez pasadas 10 vidas medias del radionúclido (47).
- **Biopsia líquida:** Nuevas hipótesis han surgido en cuanto a este tipo de prueba, ya que además de la biopsia en sangre ya utilizada, durante el último año se ha demostrado que la biopsia líquida de leche materna permite la detección de ADN tumoral circulante (ctDNA) en la leche materna, lo que se podría implementar en un futuro como biomarcador no invasivo para el diagnóstico precoz del cáncer de mama asociado al embarazo, ya que es muy probable que, si existe un tumor en la mama, parte del ADN tumoral circule a través de la leche materna, el cual se puede detectar a través de la biopsia líquida incluso de forma previa a la detección por las pruebas convencionales, correspondiendo en todo caso con las mutaciones detectadas en muestras de sangre y tumor de las mismas pacientes (11).

Es relevante explicar, que la mamografía bidimensional o digital (MD), consiste en una imagen de la mama en dos planos tomada con rayos X a bajas dosis, siendo el método más empleado para detectar el cáncer de mama en su estadio inicial al permitir la detección de aproximadamente el 90% de los tumores, con una supervivencia a los 5 años superior al 90%. Sin embargo, su sensibilidad baja hasta el 63% en mujeres con mama densa, por lo que en estos casos será indicado complementar la mamografía con ecografía para aumentar la probabilidad

de diagnóstico. Destacar, que de cada 1.000 mujeres que sea realizan una mamografía, 60-70 mujeres necesitan otras pruebas complementarias para cerrar el estudio y entre 4-5 mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama (55).

Durante los últimos años, en Cantabria, se ha sumado a la mamografía digital la denominada mamografía sintética con tomosíntesis que ha traído consigo dos grandes ventajas: un incremento del 5% en la detección precoz, así como una reducción igualmente del 5% en los falsos positivos. Así, en la ronda del año 2021 del Programa de Detección, se revisaron a 50.000 mujeres con mamografía digital (MD) y a más de 5.000 con tomosíntesis con mamografía sintética (TM+MS). En el primer grupo la tasa de detección es de 4,76 cánceres por cada mil mujeres y el grupo TM+MS un 4,96, lo que supone un 5% más. Esta cifra refleja una gran mejora a la hora de la detección, que se hará más significativa al incrementar el número de mujeres cribadas con esta técnica (56).

Biopsia líquida en leche materna

La detección de carcinomas de mama a través de la biopsia líquida de la leche materna se basa en la creación de un panel de genes basado en datos de hospitales públicos, que permite recoger las mutaciones más frecuentes presentes en mujeres con cáncer de mama diagnosticado antes de los 45 años (11).

Las últimas investigaciones se han centrado en recoger muestras de leche materna y sangre de pacientes con cáncer de mama diagnosticadas durante el embarazo o el postparto, así como de mujeres sanas que estaban en curso de lactancia materna, y a partir de ahí, comprobar la existencia de ADN circulante libre de origen tumoral en la leche materna (11).

Para ello se pueden utilizar dos técnicas:

A. Next Generation Sequencing (NGS)

Pertenciente a lo que se conoce como tecnologías ómicas de alto rendimiento, la NGS es una tecnología innovadora de secuenciación para determinar el orden de los nucleótidos ya sea en genomas completos o en regiones específicas de ADN o ARN inmovilizado en una superficie sólida a través de la lectura en paralelo de millones de secuencias (57). Numerosos científicos lo definen como “el comienzo de una revolución en la investigación del cáncer de mama” ya que el desarrollo de la secuenciación NGS ha cambiado el abordaje del diagnóstico oncológico y ha proporcionado una información sobre la biología molecular tumoral más completa y accesible a la práctica clínica (58).

Esta prueba ofrece un rendimiento altísimo, al presentar una capacidad de secuenciación genómica paralela y a una velocidad ultra alta, muy por encima de las tecnologías tradicionales de secuenciación del ADN también conocidas como Sanger, lo que ha revolucionado las ciencias biológicas permitiendo a los laboratorios estudiar los sistemas anatómicos a un nivel excelente (59).

Entre los avances, la NGS permitió una mayor exploración de la heterogeneidad intratumoral y reveló que, aunque existían mutaciones subclonales en todos los tumores, siempre había un clon dominante que se encontraba en al menos el 50% de las células tumorales. Además de mutaciones puntuales, permite detectar inserciones, deleciones, variaciones en el número de copias y translocaciones, detectándose reordenamientos del ADN específicos del tumor en el plasma de la paciente, lo que supone una mayor personalización en el seguimiento de la

enfermedad. En esta última década, se ha evolucionado desde la secuenciación de un máximo de 96 secuencias de 800 nucleótidos con secuenciadores de primera generación a través del citado anteriormente método Sanger, a la secuenciación de millones de fragmentos de ADN con equipos de segunda generación (58).

Esta secuenciación simultánea de ADN inmovilizado implica la disminución de la cantidad de reactivos necesarios y el tiempo de secuenciación, reduciendo mucho el coste por nucleótido secuenciado. Subrayar además, que las mutaciones subclonales, indetectables mediante secuenciación tradicional son responsables en algunos casos de la recaída o de la resistencia al tratamiento de algunos tumores (58).

B. Droplet Digital PCR (ddPCR)

También es una tecnología de última generación que está siendo utilizada en distintos ámbitos para la cuantificación absoluta de ADN de organismos o muestras biológicas, como en este caso la leche materna. Así, utiliza un sistema de gotas de emulsión de agua y aceite, dividiéndose las muestras de ácido nucleico en miles de gotitas del tamaño de nanolitros y separándose masivamente, por lo que se pueden medir miles de reacciones genéticas independientes dentro de una sola muestra (60), cumpliendo la misma función que los tubos de ensayo individuales o los pocillos de una placa en la que tiene lugar la reacción de PCR, aunque en un formato mucho más pequeño, por lo que al necesitarse una muestra mucho menor que con otros sistemas de PCR digitales disponibles comercialmente, se reducen los costes al obtener mejores resultados trabajando con una muestra menor (61).

Cabe destacar, que a través del estudio de la sangre se pueden encontrar marcadores tumorales, pero, sin embargo, en esta ocasión fue mucho menos frecuente encontrar ADN tumoral circulante en sangre per sé. Es más, solo en un caso de todas las muestras recogidas para un estudio, se pudo detectar ADNct tanto en sangre como en leche materna, perteneciendo además dicha muestra a una paciente en fase muy avanzada de enfermedad (11).

Ventajas de la biopsia líquida

Tanto la *Next Generation Sequencing* (NGS) como la *Droplet Digital PCR* (ddPCR), ambas técnicas empleadas en la biopsia líquida, suponen un tremendo avance para el Sistema Sanitario tanto a nivel económico como a nivel de salud poblacional.

Entendamos que a través de una simple muestra de leche materna recogida recomendablemente tras dos semanas de lactancia, podría sustituir a las pruebas más frecuentes utilizadas en nuestro país, como la mamografía o la biopsia con aspiración de aguja fina, que rondan los doscientos y trescientos euros respectivamente en las clínicas privadas a las que acuden las mujeres menores de cincuenta años que no entran dentro del cribado, tras haber comenzado a sospechar (es decir, generalmente fases más avanzadas de enfermedad) y tener que esperar largas listas de espera para la realización de la prueba a través del Sistema Nacional de Salud. Esta acumulación de hechos, suponen además de un gasto económico relevante, una prueba más cruenta para las mujeres, así como un retraso en la detección del cáncer de mama, lo que por ende, deriva en un peor pronóstico (11).

Incluso, es interesante pensar, que en el hipotético caso de que se instaurase como método de cribado puerperal y ya fuera conocido por la población femenina, en cierto modo se podría favorecer la lactancia materna, ya que las fuentes científicas recomiendan como se ha citado

anteriormente una muestra tras dos semanas de amamantamiento, lo que llevaría a las mujeres (apoyadas por los profesionales de la salud siempre que fuera preciso), a tratar de mantener la lactancia materna, mínimo durante ese periodo aportándole los beneficios correspondientes al lactante, y de este modo no comenzar con el tratamiento de Cabergolina inmediatamente tras el parto.

Desafíos para su implementación cómo cribado poblacional

Es cierto que el uso de datos genéticos en la práctica clínica ha supuesto una revolución médica y científica en todo el mundo, dando lugar a un nuevo modelo de medicina que se conoce como medicina de precisión o medicina personalizada, y el hecho que a través de la leche materna exista la posibilidad de detectar el cáncer de mama solo tiene ventajas. Sin embargo, queda mucho camino por recorrer para alcanzar la finalidad que las científicas expertas en este tema proponen: El uso convencional de la biopsia líquida de leche materna dentro de protocolos de atención al postparto. Esto beneficiaría especialmente a mujeres jóvenes que, por edad, no se someten a mamografías periódicas (58).

La recogida de una muestra de leche materna de todas las mujeres que den a luz sería una herramienta aparentemente muy sencilla para descartar o demostrar la presencia del cáncer de mama, pudiendo así comenzar a formar parte de los protocolos de atención al postparto en los próximos años, reto por el que los laboratorios de investigación pioneros están luchando día tras día.

Existen estudios que ya han comenzado a realizar esta prueba no invasiva a miles de mujeres en el postparto. En concreto, Vall d' Hebron Instituto de Oncología (VHIO), un centro de referencia mundial en medicina personalizada en Oncología, recogerá muestras de leche materna de 5.000 mujeres sanas a nivel mundial que se hayan quedado embarazadas con 40 años o más, o de cualquier edad que sean portadoras de mutaciones (*ANEXO 1*) que aumentan su riesgo de padecer cáncer de mama (BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C/D). De este modo, se trata de continuar abriendo camino a la utilidad del uso de leche materna como una nueva herramienta de biopsia líquida, para favorecer la detección precoz de cáncer de mama en el postparto (62).

Sin embargo, todavía quedan muchas preguntas por resolver, como por ejemplo el papel de los cambios estructurales de los genomas tumorales en la progresión del cáncer y la respuesta o resistencia al tratamiento. Además, a pesar de que los nuevos métodos de secuenciación son un avance, el foco se deberá poner en la correcta interpretación de las variantes genéticas o cambios detectados, es clave en la medicina de precisión. La detección de estas variantes consiste en identificar diferencias en la secuencia de ADN de un individuo al compararlo con un ADN de referencia. Sin embargo, la determinación de variantes por sí misma es insuficiente, siendo necesaria la interpretación por especialistas muy bien formados que determinarán sus implicaciones moleculares y clínicas de manera precisa para un óptimo abordaje terapéutico (58).

CAPÍTULO 4: Síntesis de resultados

Análisis de los estudios existentes

El estudio más potente en cuanto a la detección del cáncer de mama a través de la biopsia líquida, es el llevado a cabo por las investigadoras españolas C. Saura and C. Ortiz (11), líderes del Instituto de Oncología Vall d' Hebron.

En él se estudiaron dos grupos, el grupo casos, formado por 19 mujeres; 10 de ellas diagnosticadas de cáncer de mama durante el embarazo y 9 diagnosticadas durante el amamantamiento, y el grupo control; 12 embarazadas sanas y menores de 40 años con mínimo un año de seguimiento médico previo, que donaron muestras de leche materna durante su amamantamiento. La media de edad de la cohorte era de 36,2 años.

De las 19 pacientes de la cohorte de casos, cuatro fueron excluidas de análisis adicionales, ya que tres de ellas se sometieron a una cirugía para la resección del tumor antes del parto, y otra, no tuvo producción de leche materna probablemente debido al tratamiento de quimioterapia neoadyuvante al que fue sometida.

De todos los controles, 12, y las 15 pacientes restantes, la concentración y la integridad del ADN celular libre (cfDNA) extraído de la leche materna de ambos senos fue, en promedio, 90 veces más alto y de mejor calidad que el de la sangre (751,7 ng por ml para muestra de leche frente a 8,3 ng por ml de sangre), con una P de significación <0,0001, lo que supone un resultado tremendamente significativo estadísticamente hablando. Es muy interesante, que en cuanto al ADN celular libre fue la edad del donante (≥ 35 años) y no la presencia o no de un tumor lo que aumentó significativamente su concentración, y en cuanto a la fracción alélica mutante (MAF) en cada muestra de leche materna en los casos, fue la cronología de la muestra y su respectiva maduración lo que marco su porcentaje, ya que tanto las muestras inmaduras (recolectadas en los primeros 5 días de lactancia, donde se incluye el calostro) como las de transición (de 6 a 14 días), contenían casi siete veces menor nivel de fracciones alélicas mutantes en comparación con aquellas muestras maduras, recogidas tras 14 días de lactancia.

También fue evidente una fuerte correlación entre la fracción alélica mutante en la leche materna y el tipo anatómico de tumor (lobular o ductal), siendo el porcentaje MAF en pacientes diagnosticados con carcinoma lobulillar invasivo (CLI) muy superior en comparación con los de pacientes con carcinoma ductal invasivo.

Aunque la cohorte de casos era relativamente pequeña, dos casos ilustran el potencial del análisis de ADNct en la leche materna como una opción muy prometedora para la detección temprana del cáncer de mama. Una de las pacientes diagnosticada de cáncer de mama en su tercer embarazo, disponía de leche congelada (agrupada de ambas mamas) que había recogido durante la lactancia de su segundo hijo, 18 meses antes del tercer embarazo y el diagnóstico de cáncer. En dicha muestra se encontró una mutación que coincidía con otra presente en el tumor diagnosticado un año y medio después.

Otro de los casos se corresponde con una mujer que se ofreció como voluntaria 8 meses tras el parto para un control estrecho, en el contexto de un proyecto local en Cataluña para el seguimiento de pacientes de alto riesgo debido a su edad del embarazo (47 años). Dicho seguimiento consistía en tres ecografías mamarias (a los 8, 11 y 17 meses después del parto), muestra de plasma sanguíneo y leche materna (a los 17 meses, no se recolectó leche materna por destete al mes 12). Las dos primeras ecografías fueron negativas, mientras que la tercera

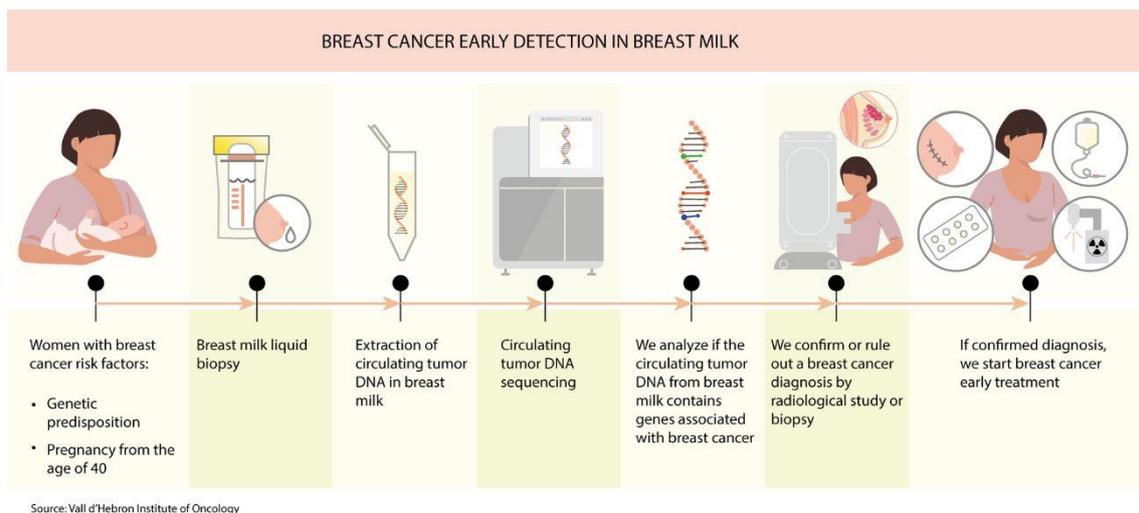
ecografía reveló una pequeña masa tumoral en la mama derecha, de la que se realizó una biopsia adicional y fue finalmente diagnosticada con un cáncer intraductual luminal A. Tras un análisis retrospectivo de la leche materna recogida en esa paciente, a través de ddPCR (técnica citada anteriormente) se constató ADNct en las muestras pertenecientes a la mama con tumor, extraídas al octavo y undécimo mes de control (9 meses antes del diagnóstico con métodos tradicionales) (1).

Dado que el flujo de información del ADN al ARN y su relación con las proteínas es uno de los principios fundamentales de la biología molecular, destaca la importancia de citar brevemente un estudio realizado por la Universidad de Massachusetts, basado en la relación existente entre la información genética tumoral en la producción de proteínas y el estudio exhaustivo de estas en la leche materna.

Concluye de este modo, con que la monitorización bioquímica de las proteínas puede ser de utilidad como biomarcador de riesgo frente al cáncer de mama, ya que a pesar de un amplio rango de tiempo entre la donación de leche y el diagnóstico de cáncer (el diagnóstico se produjo desde 1 mes antes hasta 24 meses después de la donación de leche), los niveles de algunas proteínas diferían significativamente en varios de los 5 grupos de casos y controles estudiados.

Estos datos piloto respaldan la idea de que el análisis molecular de la leche materna es capaz de encontrar proteínas informativas para la detección temprana y la evaluación precisa del riesgo de enfermedad, justificando que se lleven a cabo en el futuro más investigaciones en este campo de estudio denominado proteómica (63).

Por todo lo citado anteriormente, aportando el dato de que la biopsia líquida en leche materna ha demostrado una sensibilidad clínica general del 71,4% y una especificidad de 100%, es más que evidente que los resultados aportan un avance increíble frente a la detección precoz del cáncer de mama en mujeres por debajo de los 50 años, demostrando el potencial de la leche materna como una nueva fuente de biopsia líquida (11).



Fuente: VHIO. Vall D'Hebron. Institute of Oncology.

Facilidades y barreras para implementar la biopsia líquida en la práctica clínica

Aunque previamente se ha enfocado la biopsia líquida en la leche materna, esta prueba es un concepto amplio, que se emplea como término antónimo a la tradicional biopsia del tejido tumoral obtenido quirúrgicamente, pero que en realidad, a través de ella se estudian parámetros muy diferentes; como podrían ser las células tumorales circulantes (CTC), el ADN libre circulante (cfDNA), proteínas, metabolitos, las vesículas extracelulares y el ARN circulante (cfRNA), y en fluidos biológicos también muy variados como la orina, la saliva, el líquido cefalorraquídeo, el líquido pleural, la bilis o la leche materna, siendo este último el especialmente relevante en este caso (64).

Es cierto que la droplet digital PCR (ddPCR) empleada en la biopsia líquida supone un gran avance en cuanto a la codificación genética y es extremadamente sensible, pero requiere un conocimiento extenso previo de las mutaciones, así como el diseño de variantes específicas según las muestras, lo que limita su aplicación como método de cribado poblacional a nivel nacional, ya que requeriría un elevado número de personal científico cualificado por parte de cada Comunidad Autónoma, lo que se traduce en un elevado gasto salarial sobre todo desde un análisis más práctico que por desgracia prima en la industria farmacéutica, sin poner realmente el foco en que tanto los tratamientos farmacológicos en estadios oncológicos avanzados como la atención sanitaria que requieren las pacientes con esta patología, supone un gasto sanitario elevadísimo. Se estima que en 2021, España destinó 3.110 millones de euros a medicamentos oncológicos, cifra que no incluye los ingresos hospitalarios por malestar del paciente, complicaciones de la enfermedad o la realización de pruebas tradicionales (9).

Por lo tanto, a través de una muestra de leche materna cuyo precio es nulo, el diagnóstico de enfermedad llegaría antes y por ende, generalmente el cáncer estaría en una fase menos avanzada, requiriendo menor duración de atención sanitaria, lo que beneficiaría tremendamente al gasto sanitario nacional.

Para ello, se deberá trabajar en adoptar paneles de secuenciación masiva (NGS), con un diseño molecular único que pueda implementarse como método de cribado prospectivo del cáncer de mama durante el puerperio basado en la leche materna, independiente de las mutaciones específicas que existan en cada muestra a analizar.

Retos futuros frente al cáncer de mama

Los avances médicos durante los últimos años han logrado aumentar la supervivencia media del cáncer de mama a 5 años hasta el 85%; Sin embargo, todavía quedan muchas dudas que resolver en cuanto a las causas del origen del cáncer de mama, el papel de la organización molecular en el desarrollo de las metástasis o nuevos tratamientos para las pacientes.

Un punto clave hacia el conocimiento de la enfermedad es la investigación. Desde la Asociación Española Contra el Cáncer se han destinado alrededor de 17.7 millones de euros en 79 proyectos de investigación con el fin de desarrollar opciones terapéuticas nuevas que puedan ser aplicadas lo antes posible en aquellas mujeres con tumores agresivos y que, a día de hoy tienen limitadas pautas de tratamiento. Queda mucho por hacer en este ámbito, ya que, pese a estos avances, todavía hay un 15% de mujeres que fallecen por cáncer de mama en nuestro país.

Otro objetivo importante es mejorar la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama, ya que esta enfermedad tiene un impacto directo no sólo en su salud, sino también a nivel económico, social y psicológico. Se estima que el 70% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama han perdido salarios o ingresos y, además, el 34%, su trabajo. Además, la enfermedad

también puede provocar una baja autoestima en las pacientes, objetivándose en un 60% de ellas sintomatología depresiva (65).

Por todos los motivos expuestos a lo largo de este trabajo, es más que evidente la necesidad de seguir realizando avances hacia un mayor control sanitario y concienciación social de esta enfermedad por la que se sabe que de cada ocho mujeres, una lo padecerá (7).

Debemos trabajar a nivel poblacional para que esta estadística tan desfavorable para la mujer por el solo hecho biológico de serlo, no se convierta en un estigma social ni de empleabilidad laboral.

CONCLUSIONES

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres, y la patología más diagnosticada durante el embarazo y la lactancia en España, con una importante morbilidad y mortalidad.

Es prioritario fomentar la prevención tanto primaria como secundaria para realmente mejorar la salud de la población desde la prevención y no desde la enfermedad.

La investigación oncológica es clave para la detección precoz y la mejora en los tratamientos oncológicos. Por ello, se debe aumentar la financiación para el desarrollo técnico y la mejora global de los métodos tanto de detección como de tratamiento. Se ha demostrado que aumentos monetarios en la investigación oncológica a nivel mundial, se traducen en una disminución entre el 30% y el 50% de los casos de cáncer.

En nuestro país, en los últimos 5 años se han invertido 760 millones de euros destinados a la investigación contra el cáncer, lo que supone un importantísimo avance en la lucha frente a esta enfermedad. En octubre del año 2023 se inicia un proyecto liderado por dos mujeres del Instituto Oncológico Vall d' Hebrón. Gracias a este proyecto se ha demostrado la existencia de ADN tumoral circulante en muestras de leche materna, tanto en mujeres ya diagnosticadas de cáncer de mama, como en aquellas que lo fueron posteriormente a través de métodos diagnósticos tradicionales. Esto sitúa a la biopsia líquida en leche materna como una nueva alternativa a investigar y desarrollar, pudiendo llegar a ser una prueba diagnóstica para el cáncer de mama en mujeres en edad fértil, que actualmente están excluidas del cribado.

La utilización de la biopsia líquida en leche materna para el diagnóstico de cáncer de mama requiere de un estudio genético extenso y más técnico que las imágenes realizadas a través de la mamografía. Sin embargo, prevalecen las ventajas de esta técnica, ya que se detectaría la enfermedad, de forma más precoz, en las mujeres de menos de 50 años. Esto implica una mayor tasa de supervivencia, mejor calidad de vida, y reducción en el coste de las terapias oncológicas, tanto a nivel de gasto farmacológico como hospitalario.

Actualmente, estudios con muestras poblacionales de mayor tamaño están en curso, con el fin de implementar una estrategia diagnóstica de prevención secundaria en las mujeres menores de 50 años que hoy en día quedan fuera del cribado poblacional a través de los métodos tradicionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
2. Cáncer de mama [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
3. Cáncer de mama [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
4. Statista. [cited 2024 Mar 10]. Tema: El cáncer en el mundo. Available from: <https://es.statista.com/temas/11049/el-cancer-en-el-mundo/>
5. Estadísticas del cáncer - NCI [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
6. Crece la carga mundial de cáncer en medio de una creciente necesidad de servicios [Internet]. [cited 2024 Mar 25]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
7. El cáncer de mama en España [Internet]. GEICAM - Investigación en Cáncer de Mama. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://www.geicam.org/sala-de-prensa/el-cancer-de-mama-en-espana>
8. Pronóstico del Cáncer de Mama [Internet]. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/evolucion-cancer-mama>
9. Ministerio de Sanidad - Áreas - Programa de cribado de cáncer de mama [Internet]. [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cancer/mama.htm>
10. Enfermería21 [Internet]. [cited 2024 Mar 10]. Revista Revista Matronas: La lactancia materna como factor protector del cáncer de mama: una revisión bibliográfica. Available from: <https://www.enfermeria21.com/revistas/matronas/articulo/110/la-lactancia-materna-como-factor-protector-del-cancer-de-mama-una-revision-bibliografica/>
11. Saura C, Ortiz C, Matito J, Arenas EJ, Suñol A, Martín Á, et al. Early-Stage Breast Cancer Detection in Breast Milk. *Cancer Discov.* 2023 Oct 5;13(10):2180–91.
12. ¿Qué es el cáncer? - NCI [Internet]. 1980 [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
13. CDCespanol. Centers for Disease Control and Prevention. 2023 [cited 2024 Mar 11]. ¿Qué es el cáncer de mama? Available from: https://www.cdc.gov/spanish/cancer/breast/basic_info/what-is-breast-cancer.htm
14. Noreña GAG, Vega JV. Carcinoma in situ de la mama: actualización.
15. Skinner KA, Silverstein MJ. The management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Endocr Relat Cancer.* 2001 Mar;8(1):33–45.

16. Martín M, Herrero A, Echavarría I. El cáncer de mama. *Arbor*. 2015 Jun 30;191(773):a234–a234.
17. SESPM A. ¿Cómo son los diferentes subtipos de cáncer de mama? [Internet]. SESPM. 2021 [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://sespm.es/como-son-los-diferentes-subtipos-de-cancer-de-mama/>
18. Carpintero Franco R, Noguero Meseguer R, Sancho Pérez B, Gallego Álvarez M, Sanz Fernández C, Herraiz García I, et al. Cáncer inflamatorio de mama. Factores pronósticos relacionados con la enfermedad. *Prog Obstet Ginecol*. 2007 May 1;50(5):267–72.
19. Slepicka PF, Cyrill SL, Dos Santos CO. Pregnancy and Breast Cancer: Pathways to Understand Risk and Prevention. *Trends Mol Med*. 2019 Oct;25(10):866–81.
20. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52.
21. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, de Santiago Garcia FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamar - J Senol Breast Dis*. 2014 Oct 1;27(4):163–9.
22. Allouch S, Gupta I, Malik S, Al Farsi HF, Vranic S, Al Moustafa AE. Breast Cancer During Pregnancy: A Marked Propensity to Triple-Negative Phenotype. *Front Oncol*. 2020 Dec 23;10:580345.
23. Estadificación del cáncer - NCI [Internet]. 2015 [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
24. A global language: cancer stages and TNM Classification | Let's Talk Cancer [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://shows.acast.com/cancer-podcast-uicc/episodes/a-global-language-cancer-stages-and-tnm-classification>
25. CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A LA GESTACIÓN- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO..pdf [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/1840/C%C3%81NCER%20DE%20MAMA%20ASOCIADO%20A%20LA%20GESTACI%C3%93N-%20DIAGN%C3%93STICO%20Y%20TRATAMIENTO..pdf?sequence=1&isAllowed=y>
26. Calero Cuerda F. Factores de riesgo en el cáncer de mama. *Prog Obstet Ginecol*. 1999 May 1;42(90):9065–88.
27. Press DJ, Pharoah P. Risk factors for breast cancer: a reanalysis of two case-control studies from 1926 and 1931. *Epidemiol Camb Mass*. 2010 Jul;21(4):566–72.
28. Ortega-Martínez F, Juárez Ramiro A, Villanueva-Egan LA, Pichardo-Cuevas M, Martín-Ordóñez AJ, Ixtla-Pérez MB. Cáncer de mama y embarazo: una decisión controvertida entre dos situaciones opuestas. *Gac Mex Oncol*. 2009 Sep 1;8(5):200–10.
29. Troisi R, Bjørge T, Gissler M, Grotmol T, Kitahara CM, Myrtveit Saether SM, et al. The role of pregnancy, perinatal factors and hormones in maternal cancer risk: a review of the evidence. *J Intern Med*. 2018 May;283(5):430–45.

30. Aguilar Cordero M^a J, González Jiménez E, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Mur Villar N, García López PA, et al. Lactancia materna: un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. *Nutr Hosp*. 2010 Dec;25(6):954–8.
31. Yu HH, Cheung PS, Leung RC, Leung TN, Kwan WH. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. 2017 Aug;23(4):387–94.
32. Podcast: Losing Weight Lowers Breast Cancer Risk [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://www.breastcancer.org/podcast/weight-loss-risk>
33. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):17–35.
34. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Medica E Chir Med Surg Pediatr*. 2017 Jun 28;39(2):155.
35. Acevedo Villafañe C, Latorre Latorre F, Cifuentes Cifuentes L, Díaz-Martínez LA, Garza Acosta O. Influencia de la lactancia materna y la alimentación en el desarrollo de alergias en los niños. *Aten Primaria*. 2009 Dec 1;41(12):675–80.
36. Moltó Puigmartí C. Estudio de la leche materna: factores fisiológicos, genéticos y tecnológicos que condicionan su composición [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universitat de Barcelona; 2010 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=254107>
37. Medela [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Componentes de la leche materna: ¿Qué contiene la leche materna? Available from: <https://www.medela.es/lactancia/viaje-de-las-madres/componentes-de-la-leche-materna>
38. M1T4-Texto.pdf [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: https://aula.campuspanamericana.com/_Cursos/Curso01417/Temario/Experto_Lactancia_Materna/M1T4-Texto.pdf
39. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients*. 2020 Apr 9;12(4):1039.
40. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Feb;60(1):49–74.
41. Iglesias EP, Saurí MM. MATERNA Y SU IMPACTO EN EL LACTANTE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.
42. Gómez Gallego C, Pérez Conesa D, Bernal Cava MJ, Periago Castón MJ, Ros Berruezo G. Compuestos funcionales de la leche materna. *Enferm Glob*. 2009 Jun;(16):0–0.
43. Calatayud GÁ. Live-Med. 100AD [cited 2024 Mar 13]. ¿Qué relación tiene la microbiota intestinal con el sistema inmunitario? Available from: <https://www.livemed.in/es/blog/que-relacion-tiene-la-microbiota-intestinal-con-el-sistema-inmunitario/>
44. Cáncer AEC el. La leche materna y el cáncer de mama - Contra el Cáncer [Internet]. Blog de la Asociación Española Contra el Cáncer. 2023 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://blog.contraelcancer.es/investigacion-leche-materna-cancer-mama>

45. Prolactin-induced protein in breast cancer. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://europepmc.org/article/med/25472539>
46. Marchese S, Polo A, Ariano A, Velotto S, Costantini S, Severino L. Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development. *Toxins*. 2018 May 24;10(6):214.
47. Maternal Cancer and breastfeeding. Is Maternal Cancer compatible with breastfeeding? | E-lactation [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://www.e-lactation.com/en/maternal-cancer-pr/>
48. GCCC. Centro 360 de Excelencia Oncológica GCCC - Cáncer de mama y lactancia [Internet]. Centro 360 de Excelencia Oncológica GCCC. 2023 [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://corachan.genesisicare.com/cancer-de-mama-y-lactancia/>
49. Helewa M, Lévesque P, Provencher D, Lea RH, Rosolowich V, Shapiro HM, et al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2002 Feb;24(2):164–80; quiz 181–4.
50. Bothou A, Zervoudis S, Iliadou M, Pappou P, Iatrakis G, Tsatsaris G, et al. Breastfeeding and Breast Cancer Risk: Our Experience and Mini-review of the Literature. *Mater Socio-Medica*. 2022 Mar;34(1):28–32.
51. Damoiseaux D, Calpe S, Rosing H, Beijnen JH, Huitema ADR, Lok C, et al. Presence of Five Chemotherapeutic Drugs in Breast Milk as a Guide for the Safe Use of Chemotherapy During Breastfeeding: Results From a Case Series. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Aug;112(2):404–10.
52. Consejería de Salud de Cantabria - Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://saludcantabria.es/index.php?page=PCancerDeMama>
53. Embarazo y cáncer de mama [Internet]. [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/embarazo-cancer-mama>
54. Díaz AL, Mejías L. Estudio PET/CT con F18-Fluorodesoxiglucosa en oncología: una herramienta eficaz para una indicación responsable. *Acta Médica Cuba* [Internet]. 2017 [cited 2024 Mar 13];18(2). Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=78615>
55. Folleto Informativo 13^a Vuelta.pdf [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://saludcantabria.es/uploads/Folleto%20Informativo%2013%20%C2%AA%20Vuelta.pdf>
56. Gobierno [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Detalle - Gobierno - cantabria.es. Available from: https://www.cantabria.es/detalle/-/journal_content/56_INSTANCE_DETALLE/16413/17240997
57. Desmedt C, Voet T, Sotiriou C, Campbell PJ. Next-generation sequencing in breast cancer: first take home messages. *Curr Opin Oncol*. 2012 Nov;24(6):597–604.
58. Calabria I, Pedrola L, Berlanga P, Aparisi MJ, Sánchez-Izquierdo D, Cañete A, et al. El nuevo reto en oncología: la secuenciación NGS y su aplicación a la medicina de precisión. *An Pediatría*. 2016 Nov 1;85(5):273.e1-273.e7.

59. Next-Generation Sequencing (NGS) | Explore the technology [Internet]. [cited 2024 Mar 13]. Available from: <https://emea.illumina.com/science/technology/next-generation-sequencing.html>
60. Droplet Digital PCR (ddPCR) Technology | Bio-Rad [Internet]. [cited 2024 Mar 14]. Available from: <https://www.bio-rad.com/es-es/life-science/learning-center/introduction-to-digital-pcr/what-is-droplet-digital-pcr>
61. Hou Y, Chen S, Zheng Y, Zheng X, Lin JM. Droplet-based digital PCR (ddPCR) and its applications. *TrAC Trends Anal Chem.* 2023 Jan 1;158:116897.
62. xa47jM_7. VHIO. 2023 [cited 2024 Mar 14]. La biopsia líquida de leche materna podría ser útil en el futuro para el diagnóstico precoz del cáncer de mama. Available from: <https://vhio.net/es/2023/09/14/la-biopsia-liquida-de-leche-materna-podria-ser-util-en-el-futuro-para-el-diagnostico-precoz-del-cancer-de-mama/>
63. R A, D C, Kf A, Cc D. Proteomics analysis of human breast milk to assess breast cancer risk. *Electrophoresis* [Internet]. 2018 Feb [cited 2024 Mar 14];39(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29193311/>
64. Arechederra M, Ávila MA, Berasain C. La biopsia líquida en el manejo del cáncer: una nueva herramienta revolucionaria de la medicina de precisión, aún con limitaciones. *Adv Lab Med.* 1(3):2020038.
65. Cáncer AEC el. El impacto económico y psicológico del cáncer de mama - Blog [Internet]. Blog de la Asociación Española Contra el Cáncer. 2022 [cited 2024 Mar 17]. Available from: <https://blog.contraelcancer.es/testimonios-pacientes-cancer-mama/>

ANEXOS

Anexo 1: Esquema del proceso seguido durante el estudio realizado por el VHIO para la detección precoz del cáncer de mama a través de la leche materna.

Fuente: VHIO. Vall D'Hebron. Institute of Oncology.

DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE MAMA EN LECHE MATERNA

Fuente: Vall d'Hebron Instituto de Oncología

