



ARTÍCULO ESPECIAL

Imaginando el futuro



Laia Bernet<sup>a,\*</sup>, Antonio Piñero-Madrona<sup>b</sup>, Silvia Pérez<sup>c</sup>, Fernando Vidal-Vanaclocha<sup>d</sup>, Ángel Guerrero-Zotano<sup>e</sup>, Sergi Vidal-Sicart<sup>f</sup>, Javier Sanz<sup>g</sup>, Bruno Gago<sup>h</sup> y Salomón Menjon<sup>i</sup>

<sup>a</sup> Área de la Mama, Patología, Grupo Ribera Salud, Valencia, España

<sup>b</sup> Unidad de Cirugía de la Mama, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>c</sup> Radiología mamaria, MD Anderson Cancer Center, Madrid, España

<sup>d</sup> GWU-Cancer Center, Department of Biochemistry & Molecular Medicine, School of Medicine & Health Science, George Washington University, Washington, United States

<sup>e</sup> Oncología Médica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Nuclear (CDI), Hospital Clínic Barcelona, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>g</sup> Oncología Radioterápica, Unidad Funcional de Mama, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio Cirugía Plástica, Unidad de Mama, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España

<sup>i</sup> Unidad de Patología Mamaria, Hospital Vithas, Granada, España

Recibido el 3 de marzo de 2022; aceptado el 22 de junio de 2022

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2022

**PALABRAS CLAVE**

Técnicas funcionales;  
Transcriptómica;  
Inteligencia artificial;  
Teragnosis;  
Radiosensibilidad

**Resumen** Presentamos la visión futurista que de su especialidad tienen 7 líderes de opinión estrechamente comprometidos con la patología mamaria. Las especialidades incluidas fueron radiología, patología, cirugía, cirugía plástica, medicina nuclear, oncología médica y oncología radioterápica. Los autores plasman, en este artículo, sus opiniones y criterios respecto a los avances que vislumbran en su futuro profesional.

Conceptos clave como sistemas de cribado sin radiación, transcriptómica clínica, diagnóstico funcional del tumor, inteligencia artificial, navegación intraoperatoria, biopsia líquida, ADN tumoral circulante, reconstrucción con técnicas microquirúrgicas avanzadas, hipofraccionamiento extremo o teragnosis, son algunos de los conceptos presentados y discutidos.

Los autores justifican sus puntos de vista, abriendo líneas de trabajo a tener en cuenta para optimizar esfuerzos y el conocimiento futuro.

© 2022 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Functional techniques;  
Transcriptomics;  
Artificial intelligence;

**Looking to the future**

**Abstract** We present the futuristic vision of their specialty of seven opinion leaders closely involved in breast pathology. The specialties were radiology, pathology, surgery, plastic surgery,

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [mebernet@riberasalud.es](mailto:mebernet@riberasalud.es) (L. Bernet).

Theragnostics;  
Radiosensitivity

nuclear medicine, medical oncology, and radiation oncology. In this article, the authors express their opinions and criteria regarding the advances they foresee for their professional future. Key concepts such as radiation-free screening systems, clinical transcriptomics, functional tumor diagnosis, artificial intelligence, intraoperative navigation, liquid biopsy, circulating tumor DNA, reconstruction with advanced microsurgical techniques, extreme hypofractionation or theragnosis are some of the concepts presented and discussed.

The authors justify their points of view, suggesting lines of work to optimize efforts and future knowledge.

© 2022 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los grandes avances tecnológicos de las últimas 4 décadas, en el ámbito de la patología mamaria, han permitido un diagnóstico más precoz, una notable desescalada quirúrgica, una mayor individualización en la terapia oncológica, la monitorización de la enfermedad a lo largo de su evolución y el establecimiento de protocolos de seguimiento individualizado, lo que empieza a notarse en las estadísticas de supervivencia del cáncer.

Sin embargo, seguimos sin conseguir mejoras significativas en la supervivencia tras una enfermedad avanzada, lo que constituye la verdadera medida de nuestra capacidad para curar eficazmente el cáncer, y seguimos a la espera de los grandes avances prometidos en la época de la «revolución genómica». La terapia dirigida sigue siendo solo aplicable a pequeños subconjuntos de pacientes, y los resultados del tratamiento no son siempre los esperados.

Por todo ello, hemos creído de interés hacer un esfuerzo de imaginación hacia el futuro desde una óptica multidisciplinar para replantear de manera razonada hacia dónde dirigir nuestros esfuerzos a nivel de práctica clínica e investigación en los próximos años.

En este artículo resumimos la idea que de su futuro como profesionales tienen distintos líderes de opinión en sus respectivas especialidades y proponemos unas conclusiones que puedan servirnos de punto de partida para una visión avanzada de nuestro trabajo cotidiano.

## Radiología

Se producirán grandes cambios en:

El desarrollo tecnológico: nuevos dispositivos con intención tanto diagnóstica como terapéutica:

1. *Agujas de biopsia asistida por vacío de mayor calibre (actualmente hasta 7G):* permiten obtener gran cantidad de material, mayor precisión diagnóstica y menor infraestimación, así como extirpar lesiones benignas y de riesgo de forma sencilla, rápida y cómoda para la paciente. Se utilizarán también para extirpar algunos tipos de cáncer en los pacientes seleccionados que podrán evitar la cirugía<sup>1</sup>.
2. *Desarrollo de otros sistemas de tratamiento percutáneo:* emplean frío y calor para destruir el tumor. Es el caso de la crioablación, la radiofrecuencia, los microondas o el HIFU (high intensity focused ultrasound).

3. *Desarrollo de sistemas de navegación y sistemas de realidad aumentada:* con fusión de imágenes radiológicas con el paciente que servirán de soporte y ayuda al cirujano en el momento quirúrgico.
4. *Sistemas de cribado sin radiación que obtengan la misma eficacia que la mamografía, pero con menor radiación:* ya se están desarrollando prototipos y realizando ensayos clínicos para demostrar su viabilidad. Son ejemplos el Mammowave con certificado CE, que no emplea radiación ionizante sino microondas y el Frontwave, que utiliza el ultrasonido.

Se implementarán y fomentarán técnicas de 2 tipos:

1. **3D:**
  - 1) *Uso de la Mamografía 3D o tomosíntesis como técnica de cribado.* Evita la superposición del tejido mamario con las lesiones, especialmente en las mamas densas.
  - 2) *Ecografía automática 3D.* Adquisición protocolizada y reproducible para adquirir planos coronales axiales y transversales, así como volúmenes completos. Posibilita el informado remoto, modificando la necesidad de radiólogo presencial.
  - 3) *Resonancia Magnética (RM) mamaria* con secuencias como la difusión que aumenta la especificidad mejorando el rendimiento diagnóstico.
2. **Funcionales:** evalúan el comportamiento de la lesión y no solo su morfología. Requieren administración de contraste intravenoso (CIV).
  - 1) *Mamografía con CIV:* tasas de eficacia similares a las de la RM con mayor disponibilidad y más facilidad de manejo.
  - 2) *RM con contraste intravenoso:* alta sensibilidad. Los protocolos abreviados de aprox. 10 minutos revolucionarán el problema de la disponibilidad de máquina y del tiempo para el paciente<sup>2</sup>.

La Inteligencia artificial (IA) ocupará un papel protagonista y destacado en la radiología a varios niveles.

- *Personalización del cribado:* realizará una primera lectura seleccionando pacientes con mayor probabilidad por imagen de tener un cáncer. Disminuirá el tiempo del radiólogo (leyendo mamografías sin patología) que completará la «doble lectura» y dará prioridad a aquellas que la tienen. El software incluirá información clínica, estudios previos, alteraciones o mutaciones genéticas, antecedentes y realizará un cálculo del riesgo. En Andalucía, se están realizando ensayos en los que el sistema de IA da un score o puntuación a cada mamografía. Si la puntuación es menor de 7, la

probabilidad de tener un cáncer es tan baja y fiable que no es necesario que ningún radiólogo vuelva a leerla. Si la puntuación es mayor, entonces la probabilidad de enfermedad es mayor. Esto permite utilizar este software de IA en programas de cribado, ya sea como lectura única o como segundo lector. También existen softwares de IA en ecografía que ofrecen un grado de sospecha de la lesión o lesiones que queremos evaluar. Todo ello permite aumentar la especificidad de las lesiones y centrar los esfuerzos en los pacientes que realmente tienen probabilidad de malignidad, con lo que logramos disminuir el número de biopsias<sup>3,4</sup> con resultado benigno, disminuyendo por tanto los falsos positivos que tanta ansiedad y tantos costes generan.

- En el ámbito diagnóstico, el «machine learning» permitirá que el programa aprenda a interpretar los hallazgos con datos a los que nosotros le permitamos acceder, con lo que aumenta su capacidad diagnóstica de forma exponencial y cuantos más datos tenga, más preciso será. Las bases de datos serán cada vez mayores y, solventado el problema de protección de datos, dispondremos de bases de datos compartidas a nivel mundial<sup>5</sup>. Así mismo, la radiogenómica o relación o asociación entre las características radiológicas<sup>6</sup> de la lesión y el genoma tumoral o subtipo molecular, podrá en un futuro llegar a sustituir las pruebas genómicas obtenidas a partir del análisis histológico permitiendo tomar decisiones importantes en cuanto a tratamientos o la necesidad de otras pruebas diagnósticas sin necesidad de realizar estudios agresivos o invasivos.

El radiólogo trabajará más en remoto, y la telerradiología será posible para informar la mamografía, la ecografía y la RM mamaria. Las imágenes evolucionarán a hologramas o figuras en 3D y 4D que se manejarán manualmente. El procesado de imágenes se automatizará y los cálculos de curvas dinámicas, coeficientes de difusión y segmentación y volúmenes se realizarán de forma automática e inmediata.

La relación con el paciente y con los compañeros evolucionará hacia una comunicación directa del plan de trabajo diagnóstico y terapéutico personalizado para cada paciente.

## Patología

Habrà una transición radical desde el «patólogo de apoyo» que confirma sospechas diagnósticas al «patólogo líder» en medicina personalizada que aporta información funcional de la lesión integrando los hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos con la expresión de genes driver y de genes reguladores de la interrelación entre la lesión propiamente dicha, el medio en que se desarrolla y cada paciente individual<sup>7</sup>.

Los avances técnicos conseguidos para el estudio y la manipulación del genoma, junto con los nuevos métodos computacionales, permiten analizar en profundidad enormes cantidades de datos genómicos y auguran el descubrimiento definitivo de las causas del cáncer y, por lo tanto, su curación. Sin embargo, las correlaciones sencillas entre genes, mutaciones y cáncer con valor diagnóstico o terapéutico no se encuentran exclusivamente a nivel de la

secuencia del ADN y existe una enorme heterogeneidad genómica entre diferentes cánceres, diferentes pacientes y entre células individuales dentro de un mismo tumor, en un mismo paciente, generando una «crisis de complejidad». La *transcriptómica clínica*, es decir, el estudio de las moléculas de ARN mensajero (ARNm) y de ARN no codificante presentes en una células o tejido concreto, a través de paneles multianalíticos, será imprescindible en la tipificación funcional de las lesiones con respecto a su mecanismo inmunocarcinogénico y a su relación fisiopatológica con la paciente, sus comorbilidades, su estilo de vida y sus circunstancias psicosociales. A pesar de la asunción de que el cáncer está causado por mutaciones en determinados genes, la epigenómica y otros tipos de -ómica, ya posibles técnicamente, se introducirán, si los costes lo permiten, como herramientas diagnósticas en la «era postgenómica» para una mejor individualización terapéutica<sup>8</sup>.

La comprensión simplista del papel causal de los genes individuales para explicar el cáncer se abrirá a una visión más sistémica y la visión «lineal» de la cancerogénesis dejará paso a una visión mucho más compleja que requerirá de la evolución de los «comités de tumores» clásicos a reuniones multidisciplinares donde el patólogo interrelacionará la información histopatológica y molecular no solo de la biopsia sino también de muestras menos invasivas en cada momento de la enfermedad.

Ello producirá un cambio sustancial en la relación del patólogo con el paciente quien, probablemente, requerirá de una consulta especializada entre el patólogo como «oncólogo diagnóstico» y el «oncólogo clínico» para comprender su enfermedad y el por qué de su tratamiento<sup>9</sup>.

La interpretación sistemática y rigurosa de esta nueva genética funcional contribuirá a mejorar las correlaciones radio-patológicas y diagnóstico-terapéuticas de las lesiones tumorales benignas y malignas. En estos 2 ámbitos hay mucho margen de mejora hasta llegar a la práctica de una medicina de precisión coste/efectiva que disminuya el sufrimiento de la paciente y mejore la supervivencia de la enfermedad metastásica. El rol del patólogo, en este proceso, va a ser crítico y determinante<sup>10-12</sup>.

Aunque se ha relativizado la importancia de las grandes cantidades de datos acumulados sobre el cáncer, a menudo utilizadas para explicar los fracasos de nuevos fármacos, persiste la idea de que el análisis por medio de IA conducirá a importantes avances en un futuro próximo.

## Cirugía

La tendencia al tratamiento de precisión y al «mínimo tratamiento eficaz» engloban la denominada «desescalada terapéutica», condicionada por el desarrollo del resto de disciplinas con las que interacciona y el desarrollo tecnológico y diseño de nuevos abordajes basados en resecciones selectivas más específicas con resultados más efectivos y eficientes<sup>13</sup>.

El futuro de la cirugía: evolución hacia actitudes más conservadoras (o no), matizadas por variables predictivas (de imagen, analíticas, moleculares y genómicas) que modulen el uso de la cirugía<sup>14</sup> aportando información para:

- *Evitar la cirugía*, sustituyéndose por terapias locoregionales (radioterapia o ni siquiera). Es el caso de los pacientes post-terapia sistémica primaria con respuesta patológica completa (pCR) por imagen y por histología de biopsia percutánea del lecho tumoral.
- *Definir el tipo de cirugía* y cuándo realizarla, basándose en la respuesta a tratamientos administrados antes y en función de marcadores específicos, que estableciesen la posibilidad de reconstrucciones con implantes, con técnicas autólogas o no, o integrando radioterapia intraoperatoria en su secuencia de tratamiento;
- *Indicar la cirugía*, bien de la mama (cirugía reductora de riesgo determinada por marcadores genéticos (más sensibles y específicos que los actuales), de las metástasis o la recidiva, detectada precozmente con métodos analíticos (biopsias líquidas basadas en sondas génicas con información específica, por ejemplo); o
- *Completar la información diagnóstica* con mayor precisión de los tratamientos sistémicos como tipo de inmunoterapia, a partir del estudio del ganglio centinela (GC) como elemento de encuentro entre el sistema inmunitario y el tumor. El GC pasaría de ser un procedimiento para la indicación de linfadenectomía axilar a un marcador pronóstico y predictivo para terapias sistémicas<sup>15</sup>.

La cirugía del futuro, no como consolidación de la relación con otras disciplinas diagnósticas y terapéuticas, sino como el avance técnico y tecnológico propiamente dicho, integraría el concepto anglosajón de la denominada «automated surgery»<sup>16</sup>, basada en la tecnología robótica, la aplicación de la realidad aumentada y de la IA. La aplicación clínica de las técnicas robóticas, sobre las que ya existe experiencia preliminar, dependerá de demostrar su eficiencia en la enfermedad mamaria. Su mayor desarrollo e implantación dependerá de lograr instrumentos más adaptados y específicos a las peculiaridades anatómicas y morfológicas de los campos quirúrgicos en la cirugía mamaria.

Las tecnologías de realidad aumentada e IA, pueden tener importantes repercusiones tanto a nivel diagnóstico como terapéutico:

- Diseño de avanzados sistemas de toma de decisión en diagnóstico y tratamiento, aplicables tanto en el proceso intraoperatorio como en tratamientos y seguimiento<sup>17</sup>.
- Asistencia en la planificación quirúrgica, mediante tecnología para la navegación intraoperatoria y los abordajes selectivos guiados por «marcadores biológicos» que eviten problemas inherentes a la subjetividad del marcaje de las lesiones, que no tendrían que «marcarse» sino que se revelarían de manera evidente y extraordinariamente específica con métodos de luminiscencia, biofluorescencia, etc., basados en marcadores «ultraespecíficos» desarrollados de la combinación de componentes genéticos del propio tumor, que administrados de forma sistémica, endovenosa, localizarían las lesiones para su tratamiento<sup>18</sup>.

## Oncología médica

La biopsia líquida para evaluar enfermedad mínima residual (EMR) puede cambiar el paradigma del tratamiento del

cáncer de mama en estadios iniciales y puede ser útil, especialmente en tumores HER2 y triple negativo, para:

- Identificar precozmente tumores con baja probabilidad de respuesta patológica completa (pCR), permitiendo modificaciones terapéuticas, e identificar precozmente tumores con alta probabilidad de alcanzar pCR permitiendo estrategias de desescalado terapéutico.
- Al finalizar el tratamiento neoadyuvante, antes de la cirugía, para identificar tumores en pCR en los cuales se podría evitar la cirugía de la mama y/o la axila<sup>19,20</sup>.

Será necesario estudiar si la EMR tiene valor predictivo por sí sola o se complementa con otros métodos de evaluación de respuesta como la RM o la tomografía por emisión de positrones (PET).

También se empleará la EMR para monitorizar el curso de la enfermedad en adyuvancia donde estudios retrospectivos evidencian que se asocia con el riesgo de enfermedad metastásica y anticipa en torno a 12 meses su detección radiológica, abriendo una ventana de oportunidad terapéutica (segunda línea de tratamiento adyuvante).

El coste de las tecnologías de secuenciación se reducirá, y en 10–15 años será práctica clínica habitual la secuenciación del exoma completo y el ARN tanto en fases avanzadas como en estadios iniciales. La heterogeneidad del cáncer de mama será más evidente, conduciendo a una atomización de la enfermedad que impedirá reunir el suficiente número de pacientes para participar en ensayos clínicos y generar la evidencia necesaria para la toma de decisiones en situaciones muy particulares. Los hospitales serán una fuente de generación de datos de gran valor, imposibles de capturar con los métodos de investigación actualmente disponibles. Los datos de las historias clínicas electrónicas, almacenados de forma no estructurada, deberán someterse a un procesamiento natural del lenguaje para capturar el curso evolutivo de un paciente y reducirlo a variables codificadas. Será necesario adoptar un lenguaje común entre las distintas entidades sanitarias a la hora de codificar las variables. Esto permitirá la agregación de datos generando cohortes de pacientes muy grandes. El gran tamaño muestral de estas cohortes permitirá generar la evidencia necesaria para la toma de decisiones para cada caso de cáncer de mama<sup>21</sup>.

## Cirugía plástica

Los cambios recientes incluyen la participación de especialistas en cirugía plástica en unidades multidisciplinares, lo que ha permitido consensuar y optimizar la planificación de los tratamientos quirúrgicos oncológicos y reconstructivos. El desarrollo e implementación de herramientas como la mejora en los medios de magnificación óptica y el estudio anatómico de la vascularización de angiosomas entre otros, han posibilitado el empleo de técnicas reconstructivas microquirúrgicas avanzadas que mejoran los resultados de las cirugías reconstructivas, disminuyendo la morbilidad de las técnicas clásicas<sup>22-24</sup>.

Las secuelas que precisen reconstrucción con toda probabilidad disminuirán cuantitativamente y cualitativamente. Ante esta situación, la cirugía reconstructiva deberá abrir nuevas vías de colaboración e investigación.

Estas sinergias no deben circunscribirse en exclusiva al ámbito sanitario, debiendo explorarse nuevos horizontes en campos como la ingeniería o la IA. La ingeniería tisular, empleo de células madre, impresión 3D, fabricación aditiva o la optimización de dispositivos protésicos, son algunas de las áreas en las que en la actualidad la cirugía plástica y reconstructiva participa<sup>25,26</sup>.

## Oncología radioterápica

La evolución de la radioterapia va dirigida a una mayor individualización. Se están acortando los tratamientos mediante el hipofraccionamiento diario moderado con sobreimpresión integrada o el hipofraccionamiento extremo que permite realizar el tratamiento en solo 5 días<sup>27</sup>. Esta contracción del tratamiento puede ser incluso más marcada con sistemas de radioterapia de alta precisión, como la radioterapia estereotáxica corporal en apenas 3 o incluso una única sesión, como ya se está haciendo con la radioterapia intraoperatoria como modalidad de irradiación parcial<sup>28</sup>. Es previsible que aumenten los tratamientos combinados de irradiación junto a tratamientos dirigidos que aumenten la radiosensibilidad o mejoren la respuesta inmunológica antitumoral. Será crucial disponer de test predictivos para realizar una mejor selección de los pacientes en cuanto a la sensibilidad individual a la irradiación. Otra posibilidad de cambio de paradigma es la modificación del orden del tratamiento como es la irradiación preoperatoria que, además de realizar de entrada todo el tratamiento local previo al sistémico, nos permitirá conocer la respuesta de los diferentes tumores a la irradiación<sup>29,30</sup>. La mejora del tratamiento local y la respuesta podría propiciar la desaparición de la cirugía en algunos casos. Otro aspecto que debe mejorar en el futuro es la combinación de las técnicas de reconstrucción mamaria con la irradiación, para lo que ya están en marcha diversos ensayos prospectivos<sup>31</sup>. Las mejoras tecnológicas en marcha permitirán una radioterapia guiada por la imagen de mucha más calidad en sistemas que combinan las unidades de acelerador lineal con sistemas integrados de resonancia magnética. Además la incorporación de la IA aplicada a diversos aspectos del proceso radioterápico incluirá el contorno automático de los volúmenes de tratamiento y de los órganos de riesgo, la incorporación de la radiómica en la definición de volúmenes, la automatización de los cálculos dosimétricos y el ajuste de dosis según el perfil genético individualizado de respuesta, la modelización de los riesgos de recidiva local y regional y su topografía, así como la integración de los *big data*<sup>32</sup>. La expansión de los aceleradores de protones han de permitir el acceso a estos tratamientos en casos complejos de cáncer de mama que se pueden beneficiar de las características físicas de estos haces, si bien es previsible que vean reducido su tamaño de forma que puedan ser instalados en espacios similares a los que se usan actualmente con los aceleradores lineales. Existen además prototipos de unidades de irradiación en formato de anillo o de corona sin partes móviles y varias unidades aceleradoras integradas que permitirán un depósito de la dosis de mucha más precisión<sup>32</sup>. Ello irá ligado también a sistemas de micro-haces que permitan modular todavía más las dosis de irradiación. Por último, se

está desarrollando una nueva tecnología de irradiación con tasas de dosis que permiten administrar la dosis en fracciones de tiempo mucho más pequeñas (terapia FLASH)<sup>33</sup> que tal y como se está demostrando en ensayos preclínicos y clínicos tiene un efecto biológico diferencial de mantener la respuesta tumoral, pero de disminuir drásticamente la toxicidad radioinducida<sup>34</sup>. Si bien estos nuevos sistemas están probados en aceleradores de electrones modificados o incluso en aceleradores móviles de intraoperatoria, también están en desarrollo en sistemas de protones, partículas cargadas y más recientemente en sistema de fotones de baja y de alta energía, siendo una promesa de futuro para una radioterapia que, para el control de la enfermedad, pero sin impacto clínico deletéreo en las pacientes.

## Medicina nuclear

Existen, como mínimo, 4 campos de crecimiento para el futuro que comprenden la cirugía radioguiada, la imagen híbrida (esencialmente la tomografía por emisión de positrones, combinada con tomografía computadorizada (PET/TC) o con RM (PET/RM), la teragnosis y el desarrollo de la IA aplicada a procesos diagnósticos en el cáncer de mama.

*Cirugía radioguiada:* la metodología clásica para el GC, a pesar de su eficacia, plantea numerosos retos, especialmente en centros médicos pequeños o en países subdesarrollados, para su extensión a toda la población. Ello ha generado el aumento de trazadores alternativos (fluorescencia, contrastes ecográficos, partículas ferromagnéticas, trazadores híbridos, nuevos radiotrazadores como el <sup>99m</sup>Tc-Tilmanocept o <sup>99m</sup>Tc-Rituximab) así como posibilidades de tecnologías basadas en la realidad aumentada y la navegación virtual. Sin embargo, deben refinarse todavía para, mejorar el tiempo de rastreo para una imagen óptima y asegurar la identificación de ganglios cercanos al sitio de inyección y evitar errores de navegación cuando se altera la posición de los tejidos durante el acto quirúrgico. La tendencia futura es la multimodalidad de las técnicas intentando simplificar protocolos<sup>35</sup>.

La posibilidad de reducir las linfadenectomías en los pacientes con ganglios infiltrados previamente a la terapia neoadyuvante y que negativizan tras neoadyuvancia, recomienda la biopsia del GC para re-estadificar la axila mediante la colocación de un clip en el ganglio biopsiado y localizarlo durante la biopsia del GC<sup>36</sup>. El uso de semillas radioactivas, magnéticas y otros dispositivos constituyen el futuro, especialmente si se colocan previamente a la neoadyuvancia (evitando el clip y nuevas punciones), aunque se encuentran restringidas a la legislación de cada país. El estudio AXSANA arrojará luz sobre estas posibilidades<sup>37</sup>.

*Imagen híbrida multimodalidad:* se implementarán nuevos radiotrazadores PET y se integrarán los equipos PET/RM. Actualmente, la [18F]-Fluorodesoxiglucosa (FDG) es el trazador más utilizado para el diagnóstico con PET/TC en el cáncer de mama y se recomienda para la estadificación inicial en estadios IIB, así como la reestadificación en estadios avanzados y ante la sospecha de recidiva o en casos donde las técnicas de imagen convencionales muestran resultados dudosos. Existe una pléyade de nuevos

radiotrazadores para el cáncer de mama, destacando el  $^{16}\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroestradiol ([ $^{18}\text{F}$ ]-FES) para el estudio de tumores con receptores estrogénicos y el [ $^{89}\text{Zr}$ ]-trastuzumab. Sin embargo, su implementación generalizada está limitada por las regulaciones de las agencias de medicamento y la falta de estudios multicéntricos colaborativos que apoyen su utilidad clínica<sup>38</sup>.

Aunque actualmente escasamente disponible, se prevé que la PET/RM pueda constituir la técnica a considerar en ciertos supuestos clínicos ya que muestra resultados similares a la RM pero mejores que la PET/TC para el diagnóstico del tumor primario; tanto PET/TC como PET/RM presentan mejor sensibilidad que la RM en la detección de metástasis axilares y extraaxilares (aunque no pueden competir con la técnica del GC). En las metástasis a distancia, la PET/TC es superior en el pulmón, pero la PET/RM presenta mejores resultados en el hígado y el hueso<sup>39</sup>.

La aplicación de agentes de imagen molecular para la evaluación y localización de la captación del trazador, su biodistribución, la dosis del trazador terapéutico y la respuesta a la terapia constituyen el concepto de teragnosis (terapia+ diagnóstico), que implica la combinación de ligandos marcados con radionúclidos emisores de partículas gamma-( $\gamma$ ) or positrones-( $\beta^+$ ) con fines diagnósticos y el mismo ligando con radionúclidos terapéuticos (emisores de partículas alfa- $[\alpha]$  o beta- $[\beta^-]$ ) para realizar una terapia personalizada sobre tejidos diana. Para el cáncer de mama, existen diversos estudios centrados en el trastuzumab que han mostrado avances en la imagen diagnóstica (marcando esta molécula con diversos radionúclidos como  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{124}\text{I}$  y  $^{89}\text{Zr}$ <sup>40</sup>.

La vertiente terapéutica vendría de la mano de unir el trastuzumab con  $^{177}\text{Lu}$  o  $^{67}\text{Ga}$ .

La IA para el desarrollo de algoritmos aplicados a la calidad de imagen, diagnóstico, flujos de trabajo y toma de decisiones clínicas es un área de creciente interés en los últimos años<sup>41</sup>. La European Association of Nuclear Medicine está elaborando un documento de posicionamiento. Ejemplo de sus potenciales aplicaciones, son la posibilidad de refinar y predecir la respuesta a terapia neoadyuvante y la predicción de la infiltración ganglionar mediante IA<sup>42-44</sup>.

## Conclusiones

1. En radiología, se prevé un gran desarrollo tecnológico que modificará la práctica actual tanto en el ámbito diagnóstico, como del cribado y cálculo de riesgos, modificando la relación tanto con el paciente como con el resto de miembros de la Unidad de Mama.
2. El diagnóstico microscópico será solo una parte del diagnóstico patológico, que incorporará en la práctica clínica habitual tanto la transcriptómica clínica por medio de paneles multi-analíticos como el resto de «-ómicas», permitiendo el diagnóstico funcional del tumor en cada momento de su evolución. Ello aplicará tanto a biopsias convencionales como a otras muestras menos invasivas facilitando información a lo largo de la evolución. La patología «clásica» dará paso a «la patología avanzada genómica y molecular» y el patólogo dejará de ser el «patólogo de apoyo» para liderar la «oncología diagnóstica» en comités de tumores

multidisciplinares en los que el diagnóstico morfológico y funcional del tumor constituirá la base para la toma de decisiones terapéuticas.

3. La cirugía evolucionará hacia actitudes más conservadoras basadas en el diagnóstico de factores pronósticos y predictivos. Se incorporará la cirugía robótica y el marcaje selectivo de las lesiones con biomarcadores «ultra-específicos» de mayor sensibilidad y especificidad.
4. La oncología médica incorporará en rutina la biopsia líquida para evaluar la EMR. Se desarrollarán herramientas de procesamiento natural del lenguaje que permitirán capturar, a partir de la historia clínica electrónica, el curso evolutivo de un paciente y reducirlo a variables codificadas que modificarán el esquema actual de investigación, constituyendo la base de nuevas evidencias a gran escala.
5. La cirugía plástica avanzará en técnicas reconstructivas micro-quirúrgicas avanzadas y creará nuevas sinergias con la ingeniería o la IA, facilitando la implementación en rutina de la ingeniería tisular, el empleo de células madre, la impresión 3D, la fabricación aditiva o la optimización de dispositivos protésicos.
6. La oncología radioterápica instaurará sistemas de radioterapia de alta precisión, que aumentarán la eficacia de los tratamientos e integrarán la IA en diversas fases del proceso radioterápico. Aumentarán los tratamientos combinados de irradiación junto a tratamientos que aumenten la radio-sensibilidad o mejoren la respuesta inmunológica antitumoral y será crucial disponer de test predictivos de sensibilidad individual a la irradiación. Mejorará la combinación de las técnicas de reconstrucción mamaria con la irradiación y se implementarán sistemas de micro-haces que permitan modular todavía más las dosis de irradiación, así como la terapia FLASH, para administrar la dosis necesaria en fracciones de tiempo mucho más pequeñas manteniendo la respuesta tumoral, pero disminuyendo drásticamente la toxicidad radio-inducida.
7. En el ámbito de la cirugía radio-guiada, la medicina nuclear avanza hacia el uso de trazadores alternativos y de tecnologías basadas en la realidad aumentada y la navegación virtual. También hacia el uso semillas radioactivas, magnéticas u otras para el marcaje y la evaluación post-terapia sistémica primaria de ganglios previamente afectos. La PET/RM puede llegar a ser la técnica diagnóstica de elección para el tumor primario. Se aplicarán agentes de imagen molecular para la evaluación y localización de captación del trazador, su bio-distribución, la dosis del trazador terapéutico y la respuesta a la terapia. La IA facilitará el proceso de datos y permitirá refinar y predecir la respuesta a terapia neoadyuvante y la infiltración ganglionar.
8. En el contexto de «des-escalada» terapéutica del cáncer de mama, se vislumbra, en un futuro próximo y para casos seleccionados y bien estudiados, la posibilidad de omitir no solo de la cirugía sino también del cribado diagnóstico tal como lo conocemos en la actualidad, la radioterapia o los tratamientos sistémicos. Incorporar al diagnóstico morfológico el diagnóstico funcional de cada tumor es, sin duda, la base de ensayos clínicos que nos proporcionarán la evidencia necesaria para llegar a ello.

## Financiación

El trabajo no ha sido financiado por ninguna entidad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses que puedan afectar el contenido, resultados o conclusiones del artículo.

## Bibliografía

1. Srour MK, Kim S, Amersi F, Giuliano AE, Chung A. Comparison of wire localization, radioactive seed, and Savi scout® radar for management of surgical breast disease. *Breast J.* 2020;26(3):406–13.
2. Wang LC. MR imaging: future imaging techniques. *Radiol Clin N Am.* 2017;55(3):553–77.
3. Lei YM, Yin M, Yu MH, Yu J, Zeng SE, L WZ, et al. Artificial intelligence in medical imaging of the breast. *Front Oncol.* 2021;11:600557.
4. Allweis TM, Hermann N, Berenstein-Molho R, Guindy M. Personalized screening for breast cancer: rationale, present practices, and future directions. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(8):4306–17.
5. Hu Q, Giger ML. clinical artificial intelligence applications: breast imaging. *Radiol Clin N Am.* 2021;59(6):1027–43.
6. Satake H, Ishigaki S, Ito R, Naganawa S. Radiomics in breast MRI: current progress toward clinical application in the era of artificial intelligence. *Radiol Med.* 2022;127(1):39–56.
7. Cheng Z, Du Y, Yu L, Yuan Z, Tian J. Application of noninvasive imaging to combined immune checkpoint inhibitors for breast cancer: facts and future. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(2):264–79. <https://doi.org/10.1007/s11307-021-01688-9>.
8. Bitencourt A, Daimiel Naranjo I, Lo Gullo R, Rossi Saccarelli C, Pinker K. AI-enhanced breast imaging: where are we and where are we heading? *Eur J Radiol.* 2022;142:1–12.
9. Hammerl D, Smid M, Timmermans AM, Sleijfer S, Martens JWM, Debets R. Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Pt 2):178–88.
10. Nicolini A, Ferrari P, Duffy MJ. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol.* 2018;52(Part 1):56–73.
11. Allison KH. Prognostic and predictive parameters in breast pathology: a pathologist's primer. *Mod Pathol.* 2021;34(Suppl 1):94–106.
12. Badoual C, Bibeau F. La pathologie augmentée, futur o présent? *Ann Pathol.* 2019;39(2):71–2.
13. Vidya R, Leff DR, Green M, McIntosh SA, St John E, Kirian CC, et al. Innovations for the future of breast surgery. *Br J Surg.* 2021;108:908–16.
14. Magnoni F, Alessandrini S, Alberti L, Polizzi A, Rotili A, Veronesi P, et al. Breast cancer surgery: new issues. *Curr Oncol.* 2021;28:4053–66.
15. Noguchi M, Inokuchi M, Noguchi M, Morioka E, Ohno Y, Kurita T. Axillary surgery for breast cancer: past, present and future. *Breast Cancer.* 2021;28:9–15.
16. Rimmer L, Howard C, Picca L, Bashir M. The automaton as a surgeon: the future of artificial intelligence in emergency and general surgery. *Our J Trauma Emerg Surg.* 2021;47:757–62.
17. Lou SJ, Hou MF, Chang HT, Chiu CC, Lee HH, Yeh SCJ, et al. Machine learning algorithms to predict recurrence within 10 tears after breast cancer surgery: a prospective cohort study. *Cancers (Basel).* 2020;12:3817–33.
18. Cwalinski T, Polom W, Marano L, Roviello G, D'Angelo A, Cwalina N, et al. Methylene blue: current knowledge, fluorescent properties, and its future use. *J Clin Med.* 2020;9:3538–50.
19. Alimirzaie S, Bagherzadeh M, Akbari MR. Liquid biopsy in breast cancer: a comprehensive review. *Clin Genet.* 2019;95(6):643–60.
20. Tay TKY, Tan PH. Liquid biopsy in breast cancer: a focused review. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(6):678–86.
21. Ibrahim A, Gamble P, Jaroensri R, Abdelsamea MM, Mermel CH, Chen PC, et al. Artificial intelligence in digital breast pathology: techniques and applications. *Breast.* 2020;49:267–73.
22. Ribeiro J, Pirraco RP, Horta R. Tissue engineering in plastic surgery- what has been done. *Acta Chir Plast.* 2020;62(3–4):103–10.
23. Tarassoli SP, Jessop ZM, Al-Sabah A, Gao N, Whitaker S, Doak S, et al. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: an evolving research field. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71(5):615–23.
24. Bauermeister AJ, Zuriarrain A, Newman MI. Three-dimensional printing in plastic and reconstructive surgery: a systematic review. *Ann Plast Surg.* 2016;77(5):569–76.
25. Lee KT, Kim S, Jeon BJ, Pyon JK, Mun GH, Ryu JM, et al. Association of the implant surface texture used in reconstruction with breast cancer recurrence. *JAMA Surg.* 2020;155(12):1132–40.
26. Riveiro A, Maçon ALB, del Val J, Comesaña R, Pou J. Laser surface texturing of polymers for biomedical applications. *Front Phys.* 2018;6:1–17.
27. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-year results of FAST: A randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:3261–72.
28. Jardel P, Kammerer E, Villeneuve H, Thariat J. Stereotactic radiation therapy for breast cancer in the elderly. *Transl Cancer Res.* 2020;9(Suppl 1):S86–96.
29. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ.* 2020;370, m2836.
30. Lightowlers SV, Boersma LJ, Fourquet A. Preoperative breast radiation therapy: indications and perspectives. *Eur J Cancer.* 2017;82 e184-e192.
31. Ho AY, Hu ZI, Mehrara BJ, Wilkins EG. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques, and timing. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e742–53.
32. Poortmans PMP, Takanen S, Marta GN, Meattini I, Kaidar-Person O. Winter is over: The use of Artificial Intelligence to individualise radiation therapy for breast cancer. *Breast.* 2020;49:194–200.
33. Luo W, Ali YF, Liu C. Particle therapy for breast cancer: benefits and challenges front. *Oncol.* 2021;11, 662826.
34. Maxim PG, Tantawi SG, Loo Jr BW. PHASER: a platform for clinical translation of FLASH cancer radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2019;139:28–33.
35. de Kruijff RM. Flash radiotherapy: ultra-high dose rates to spare healthy tissue. *Int J Radiat Biol.* 2019;96(4):419–42.
36. Cykowska A, Marano L, D'Ignazio A, Marrelli D, Swierblewski M, Jaskiewicz J, et al. New technologies in breast cancer sentinel lymph node biopsy; from the current gold standard to artificial intelligence. *Surg Oncol.* 2020;34:324–35.
37. Brackstone M, Baldassarre FG, Perera FE, Cil T, Chavez Mac Gregor M, Dayes IS, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39:3056–82.

38. Banys-Paluchowski M, Gasparri ML, de Boniface J, Gentilini O, Stickeler E, Hartmann S, et al. The Axsana Study Group. surgical management of the axilla in clinically node-positive breast cancer patients converting to clinical node negativity through neoadjuvant chemotherapy: current status, knowledge gaps, and rationale for the eubreast-03 axsana study. *Cancers (Basel)*. 2021;13:1565.
39. Boers J, de Vries EFJ, Glaudemans AWJM, Hospers GAP, Schröder CP. Application of pet tracers in molecular imaging for breast cancer. *Curr Oncol Rep*. 2020;22:85.
40. Ming Y, Wu N, Qian T, Li X, Wan DQ, Li C, et al. Progress and Future Trends in PET/CT and PET/MRI Molecular Imaging Approaches for Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:1301.
41. Vahidfar N, Aghanejad A, Ahmadzadehfar H, Farzanehfar S, Eppard E. Theranostic advances in breast cancer in nuclear medicine. *Int J Mol Sci*. 2021;22:4597.
42. Visvikis D, Cheze Le Rest C, Jaouen V, Hatt M. Artificial intelligence, machine (deep) learning and radio(gen)omics: definitions and nuclear medicine imaging applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2630–7.
43. Dodington DW, Lagree A, Tabbarah S, Mohebpour M, Sadeghi-Naini A, Tran WT, et al. Analysis of tumor nuclear features using artificial intelligence to predict response to neoadjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2021;186:379–89.
44. Song BI. A machine learning-based radiomics model for the prediction of axillary lymph-node metastasis in breast cancer. *Breast Cancer*. 2021;28:664–71.