

Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del **cáncer mamario**

Sexta revisión
Colima 2015

Coordinadores:

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha

Dra. Aura Erazo Valle

Dra. Adela Poitevin Chacón

Dr. Vicente Valero Castillo

Dr. Víctor Pérez Sánchez



ISSSTE

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

SALUD



SECRETARÍA
DE SALUD





ELSEVIER

© 2015 Masson Doyma México S.A. **Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.**

Los contenidos son aportación científica y académica de los participantes en el **Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.**

Reservados todos los derechos. Ninguna parte puede ser reproducida, guardada en un sistema de recuperación o transmitida en forma alguna por ningún medio electrónico, mecánico, de fotocopia, de grabación o de otro tipo, sin el permiso previo del propietario del Copyright.

El editor no asume responsabilidad alguna por los posibles perjuicios y daños a personas o propiedades como consecuencia de responsabilidades de productos, instrucciones o ideas contenidos en la publicación. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, el editor recomienda que se realice una verificación independiente de los diagnósticos, las dosis y formas de administración de los fármacos.

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Insurgentes Sur 1388 piso 8, Col. Actipan, CP 03230.

México, D.F. Delegación Benito Juárez,

Tel: 5524 4920, 5524 5223

5524 1069, 5524 5329

Fax: 55 24 04 68

Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del **cáncer mamario**

Sexta revisión

Colima 2015

Coordinadores:

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha

Dra. Aura Erazo Valle

Dra. Adela Poitevin Chacón

Dr. Vicente Valero Castillo

Dr. Víctor Pérez Sánchez

Consenso Mexicano de Cáncer Mamario

| | | |
|-------|--|-----------|
| I. | Introducción..... | 6 |
| II. | Epidemiología del cáncer mamario en México..... | 6 |
| III. | Información y educación..... | 9 |
| IV. | Prevención primaria del cáncer mamario..... | 11 |
| V. | Diagnóstico temprano..... | 12 |
| | Evaluación por imagen | |
| | • Mastografía | |
| | • Clasificación BIRADS | |
| | • Ultrasonido | |
| | • Resonancia magnética | |
| | • Tomografía por emisión de positrones | |
| VI. | Lesión sospechosa no palpable..... | 18 |
| | • Indicación de biopsia | |
| | • Tipos de biopsias | |
| VII. | Estudio histopatológico..... | 19 |
| | • Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario infiltrante | |
| | • Recomendaciones para el reporte de especímenes post-tratamiento | |
| | • Reporte histopatológico de lesiones precursoras de alto grado y carcinoma mamario <i>in situ</i> | |
| | • Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela | |
| | • Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tumor mamario | |
| | • Recomendaciones para el reporte de BAAF de ganglio axilar con posible metástasis | |
| | • Recomendaciones para inmunohistoquímica | |
| | • Cáncer de mama triple negativo y tipos especiales | |
| | • Biología molecular en la clasificación del carcinoma ductal <i>in situ</i> | |
| | • Firmas moleculares del carcinoma mamario invasor | |
| VIII. | Clasificación TNM..... | 38 |
| IX. | Carcinoma <i>in situ</i>..... | 43 |
| | • Carcinoma ductal <i>in situ</i> | |
| | • Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> | |
| X. | Estudio de los estadios I y II..... | 46 |
| XI. | Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II..... | 47 |
| | • Tratamiento conservador | |
| | • Tratamiento radical (mastectomía) | |
| | • Cirugía oncoplástica | |
| | • Tratamiento quirúrgico de la axila | |
| | • Reconstrucción mamaria | |
| | • Mastectomía reductora de riesgo | |

XII. Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables.....57

Definición, indicaciones y objetivos

Elección del tratamiento sistémico adyuvante

- Tratamiento adyuvante con quimioterapia
- Tratamiento adyuvante con hormonoterapia
- Tratamiento adyuvante con terapias blanco

Toxicidad a mediano y largo plazos derivada del tratamiento médico de cáncer mamario

- Cardiotoxicidad
- Leucemia y síndrome mielodisplásico
- Neuropatía
- Fatiga
- Disfunción cognitiva
- Síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico
- Insuficiencia ovárica por quimioterapia

XIII. Radioterapia adyuvante.....66

- Radioterapia posoperatoria en el manejo conservador
- Indicaciones de radioterapia adyuvante a cadenas ganglionares
- Radioterapia a la pared torácica posterior a mastectomía
- Radioterapia asociada a quimioterapia y a terapias blanco

XIV. Tratamiento neoadyuvante del cáncer mamario etapas II y III incluyendo el localmente avanzado.....68

Tratamiento neoadyuvante en pacientes con estadios operables e inoperables

- Quimioterapia neoadyuvante
- Terapias blanco en la neoadyuvancia
- Hormonoterapia neoadyuvante
- Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante
- Tratamiento posterior a neoadyuvancia
- Cáncer de mama inflamatorio
- Cirugía en enfermedad localmente avanzada
- Aspectos de radioterapia
- Toxicidad por radioterapia

XV. Tratamiento del cáncer de mama metastásico.....75

Introducción

Tratamiento de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama

- Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo
- Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu positivo
- Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo no candidato a hormonoterapia
- Cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo

Cirugía en cáncer de mama metastásico

Resección de enfermedad metastásica

Resección del tumor primario en enfermedad metastásica

Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica

Papel de la radioterapia en enfermedad metastásica

Bifosfonatos e inhibidores del ligando del receptor RANKL en metástasis óseas, adyuvancia y con inhibidores de aromatasas

- Metástasis óseas
- Bifosfonatos en la terapia adyuvante
- Pérdida ósea relacionada con los inhibidores de aromatasas

| | |
|---|------------|
| XVI. Cáncer de mama en mujeres jóvenes..... | 86 |
| XVII. Tratamiento en pacientes de edad avanzada..... | 88 |
| XVIII. Cáncer de mama en el hombre..... | 90 |
| XIX. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia..... | 91 |
| • Lineamientos generales | |
| • Cirugía | |
| • Radioterapia | |
| • Tratamiento sistémico | |
| XX. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa.... | 93 |
| XXI. Terapia hormonal de reemplazo..... | 93 |
| XXII. Genética y cáncer mamario..... | 94 |
| XXIII. Aspectos psico-oncológicos en cáncer mamario..... | 98 |
| XXIV. Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama..... | 101 |
| XXV. Cuidados paliativos en cáncer de mama..... | 103 |
| Conclusiones..... | 106 |
| Participantes en la sexta revisión del consenso..... | 106 |
| Bibliografía..... | 113 |

I. Introducción

En 1994, en Colima, se llevó a cabo por primera vez el Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, cuyas conclusiones fueron difundidas ampliamente,¹ habiendo sido útiles desde entonces como guía para oncólogos y otros médicos de especialidades afines. Posteriormente, en los años 2000, 2005, 2008, 2011 y 2013,²⁻⁶ se llevaron a cabo sendas reuniones de revisión que actualizaron los conocimientos y la información disponibles; además, se ampliaron las participaciones de otras subespecialidades y disciplinas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Las conclusiones fueron publicadas en revistas especializadas y están disponibles por vía electrónica en la página del consenso (www.consensocancermamario.com) y en las de otras instituciones y sociedades de oncología.

Dichas publicaciones se han difundido exitosamente y debido a su constante actualización, prácticamente todos los oncólogos del país las conocen y las utilizan como una herramienta de apoyo para la toma de decisiones en la práctica oncológica diaria. Forman parte además, de las guías de varias instituciones oncológicas nacionales así como de la documentación en la cual se basa la Norma Oficial Mexicana en la materia.⁷

En esta ocasión nos reunimos de nuevo en Colima, en enero de 2015, con el fin de revisar los avances recientes en el campo de la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Fueron convocados más de 70 médicos reconocidos a nivel nacional de todas las instituciones y especialidades relacionadas con esta enfermedad, quienes en grupos de trabajo previos, analizaron la información actualizada de cada área a fin de presentarla al pleno para su aprobación. Esta vez se agregaron los temas de Cáncer de mama en mujeres jóvenes y el de Cuidados paliativos en pacientes con cáncer mamario.

Esperamos que las conclusiones de esta sexta revisión presentadas a continuación, sirvan como guía para la comunidad médica en general y para los oncólogos en particular, con el fin de ofrecer a los pacientes con esta enfermedad un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo y actualizado

II. Epidemiología del cáncer mamario en México

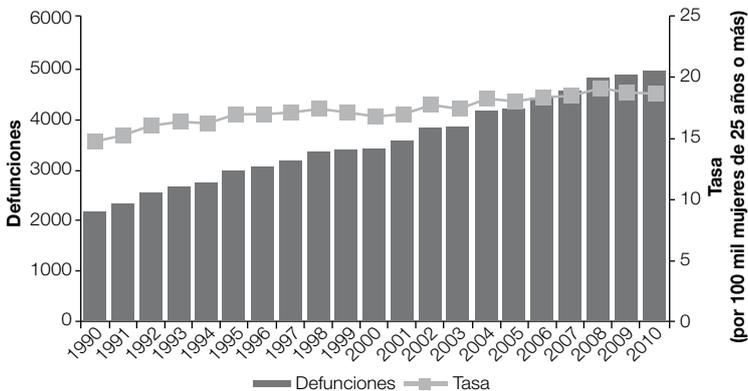
El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial con cerca de 500 mil decesos cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo.¹ El riesgo de padecer esta enfermedad es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir por ella es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.²

Un programa de detección y control efectivo del cáncer de mama implica un modelo de atención que asegure el diagnóstico temprano y adecuado de todas las mujeres con síntomas clínicos o imágenes anormales en la mastografía. En una evaluación de la capacidad de detección en México, realizada en el año 2010 en varias instituciones de salud, la mayor deficiencia identificada es el diagnóstico tardío relacionado con la ausencia de servicios especializados y dedicados a la evaluación diagnóstica. Sin estos servicios, las acciones de detección por datos clínicos o mastografía no tendrán un efecto en la reducción de la mortalidad.

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años,³ desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en las últimas 2 décadas (**figura 1**).

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del centro y norte.⁴ Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), Estado de México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%). En el periodo de 1990 a 2010, la tasa de mortalidad por cáncer de mama aumentó en todos los estados, principalmente en Chihuahua, Coahuila y Guerrero (en este último la tasa de mortalidad incrementó de 1.8 en 1980 a 11.1 en 2009), con aumentos de más

Figura 1. Tasas estandarizadas con la población femenina mundial de 25 años o más.



Fuente: CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales 1990-2010

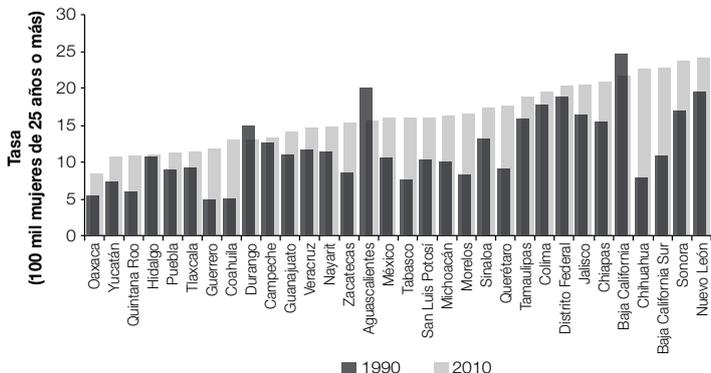
de 200%; en contraste, aquellos con menor elevación fueron Aguascalientes, Durango y Baja California (este último tenía 20.2 en 1980 y para 2009 la tasa registrada fue de 26.7, por lo que se mantiene con la tasa más alta del país) (**figura 2**).

Realizando un compilado de los casos reportados al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) abarcando el periodo de 1993 a 2002, se reportaron 767,464 nuevos casos de cáncer en general, de los cuales 83,579 fueron de cáncer de mama (11% del total). El mayor número de casos correspondió a los estados del norte del país (31%), seguidos por los del centro (21%) y la parte sur de la República Mexicana (14%). El Distrito Federal, por contar con mayor infraestructura hospitalaria oncológica y tener los centros de referencia nacional, mostró cifras superiores (34%).⁴ En el último informe del RHNM, en 2011 se informaron 13,648 nuevos casos y se reportaron 5142 muertes por cáncer de mama en México.⁵

El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con la etapa clínica, de una muestra representativa de mujeres con cáncer de mama tratadas por el Seguro Popular en una institución del Distrito Federal (IEM-FUCAM) se muestra en la **tabla 1**, donde se puede observar que 45% del total se diagnosticaron en estadios III y IV.

En México, el cáncer de mama se diagnostica en promedio a los 53 años de edad, lo que representa casi una década menor en comparación con los Estados Unidos de América (EUA), Canadá y algunos países de Europa,

Figura 2. Tasas estandarizadas con la población femenina mundial de 25 años o más.



Fuente: CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales, 1990 y 2010

Tabla 1. Mujeres con cáncer de mama 2008-2014 tratadas en el IEM-FUCAM (N = 3767).

| Etapa clínica | No. Casos | % |
|---------------|-------------|------------|
| 0 | 167 | 4.4 |
| I | 547 | 14.5 |
| II | 1354 | 35.9 |
| IIA | 753 | 19.9 |
| IIB | 601 | 15.9 |
| III | 1334 | 35.4 |
| IIIA | 636 | 16.8 |
| IIIB | 505 | 13.4 |
| IIIC | 193 | 5.1 |
| IV | 365 | 9.6 |
| TOTAL | 3767 | 100 |

en donde el promedio está alrededor de los 60 años.^{6,7} Hasta 11% de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama son menores de 40 años, lo cual representa una proporción significativamente mayor que en países desarrollados.

El cáncer de mama es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en mujeres de 45 años o menores y la tasa de supervivencia para este grupo es más baja comparada con su contraparte de mayor edad.^{8,9}

En resumen, el cáncer mamario se ha convertido para México en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año, se han incrementado paulatinamente, siendo impostergable el control de los factores de riesgo conocidos y la implementación de un programa de detección organizado que incluya la garantía de calidad en todos los procesos, desde la detección hasta el tratamiento y seguimiento de las pacientes.

III. Información y educación^{1,2}

Los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:

A) Biológicos:

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: A mayor edad mayor riesgo.

- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia.
- Vida menstrual mayor a 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

B) Iatrógenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente al tórax.^{3,4}

C) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

- Nuligesta.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años.

D) Factores de riesgo relacionados con estilo de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad, principalmente en la posmenopausia.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor a 15 g/día.
- Tabaquismo.

La obesidad se ha convertido en un importante problema de salud pública en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo. Es una enfermedad crónica que requiere estrategias de tratamiento como parte de un modelo de atención.⁵ La obesidad y el cáncer de mama constituyen 2 patologías de extrema prevalencia en la actualidad y con un alto impacto en la sociedad.⁶

Las mujeres obesas poseen mayor riesgo de padecer cáncer de mama después de la menopausia que las no obesas. Esto parece tener explicación en los altos niveles de estrógenos circulantes, los cuales están elevados en más de 50% que entre mujeres de peso normal. Se sabe también que el riesgo de padecer cáncer contralateral es mayor en este grupo de mujeres.⁷ Se ha reportado incluso que la quimioterapia y la terapia endocrina pueden ser menos efectivas en pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m².¹⁰

Por otro lado, la menarquia a corta edad asociada a estados de obesidad mórbida parece ser otro de los factores de indudable importancia en la génesis temprana del cáncer de mama.

La atención de la paciente obesa debe incluir una dieta basada en vegetales, actividad física, componentes de cambios de comportamiento y seguimiento a largo plazo.⁸

Diversos estudios tienen como denominador común al ejercicio físico como terapia efectiva para disminuir el riesgo de padecer cáncer de mama y beneficiosa para las sobrevivientes del mismo. El ejercicio físico durante la vida reproductiva ha demostrado modificar las concentraciones de hormonas sexuales con alteraciones de la función lútea, reversible en la mayoría de los casos.⁹

Por todo lo anterior, la disminución de peso combinada con un programa de ejercicio puede reducir las concentraciones de estrógenos e insulina en mujeres obesas y disminuir el riesgo de cáncer de mama así como mejorar la calidad de vida de las sobrevivientes.⁹ Para conseguir un resultado óptimo en la elaboración de programas se deben considerar todas las características del ejercicio físico (tipo, frecuencia, intensidad, duración y progresión), así como las contraindicaciones del mismo y las precauciones necesarias adaptadas a cada caso.

Cabe destacar que el ejercicio como una recomendación global al atender a sobrevivientes de cáncer de mama, es una forma económica, útil y efectiva de mejorar la calidad de vida de las pacientes.

Se sugiere lo siguiente a efectuar por semana:

- 150 minutos de aeróbicos de moderada intensidad o bien caminata o bicicleta.
- 75 minutos de actividad aeróbica de vigorosa intensidad, o bien, correr, trotar, saltar, nadar, jugar básquetbol, etc. (www.cdc.gov/healthyweight/physical_activity/index.html)

La motivación y estimulación de las mujeres es fundamental para lograr la adherencia al tratamiento y mantener los efectos a largo plazo.

IV. Prevención primaria del cáncer mamario

Quimioprevención

Los criterios aplicados en los estudios para considerar mujer en alto riesgo* como candidata a quimioprevención incluyen:

- Edad > 60 años
- Edad de 35 a 59 años con riesgo en el modelo de Gail de cáncer de mama $\geq 1.66\%$ en 5 años
- Edad ≥ 35 años con antecedentes de carcinoma lobulillar o ductal *in situ*, hiperplasia atípica ductal o lobulillar
- Portadoras de mutaciones BRCA-1, BRCA-2 sin mastectomía profiláctica

Intervención farmacológica:

En mujeres en alto riesgo* se recomienda el empleo de los siguientes agentes:

- a) Tamoxifeno en pre y posmenopáusicas, y raloxifeno en posmenopáusicas, con base en los estudios P-1 (NSABP),¹ STAR,² RUTH,⁴ MORE,⁴ IBIS-I.⁷ Su uso mostró reducción en el riesgo de carcinoma ductal invasor y fueron aprobados para este fin por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EUA.
- b) Inhibidores de aromataasa (IA) en pacientes posmenopáusicas: Exemestano (estudio MAP-33) y anastrozol (IBIS-II⁶) mostraron reducción en el riesgo de cáncer de mama invasor. Estos agentes aún no han sido aprobados por la FDA para esta indicación.

Para decidir el uso de medicamentos como quimioprevención, en el caso de tamoxifeno debe tomarse en cuenta la historia de eventos tromboembólicos o de hiperplasia atípica de endometrio como factores de riesgo y contraindicación para su empleo. Para el uso de un IA, osteopenia importante u osteoporosis.

En mujeres pre y posmenopáusicas se deben considerar los factores de riesgo que pueden ser modificados:⁵

- Evitar o disminuir la obesidad
- Practicar actividad física
- Limitar el consumo de alcohol
- Evitar el tabaquismo

V. Diagnóstico temprano

Recomendaciones generales:

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (7 días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.
- El US mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria.¹

Evaluación por imagen

Con el uso de los estudios de imagen como la mastografía, el ultrasonido (US), la resonancia magnética (RM) y más recientemente los estudios moleculares, es posible detectar y evaluar lesiones mamarias. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la biopsia con estudio histopatológico; por las ventajas que representan, las biopsias percutáneas con aguja de corte y sistemas corte

aspiración con guía por imagen son el método indicado para la evaluación de lesiones no palpables con sospecha de malignidad y más recientemente de las lesiones palpables.

1. Mastografía. Es el único método de imagen que ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama de un 29 a 30% en la población tamizada,^{2,3} al permitir un diagnóstico temprano, lo que ocurre siempre y cuando se realice con periodicidad y un estricto control de calidad (*FDA Mammography quality standards; final rule September 25, 2007*).

Para las mastografías de escrutinio debe emplearse un equipo diseñado con ese fin denominado mastógrafo; pueden efectuarse con:

- Adquisición convencional. El mastógrafo es análogo y la adquisición de imágenes se realiza con el sistema pantalla-película, lo que requiere además un equipo dedicado de revelado automático.
- Adquisición digital a través de detectores integrados al propio mastógrafo (digital) o detectores externos (digitalizada, CR). La impresión del estudio se realiza con un equipo láser de alta resolución. La mastografía digital contribuye a incrementar la detección del cáncer de mama en pacientes con mamas densas,⁴ lo cual se considera un factor de riesgo independiente para cáncer de mama.⁵

El equipo debe cumplir con un estricto control de calidad para garantizar una buena resolución de imagen y baja dosis de radiación. De preferencia, el control de calidad debe ser realizado por un físico médico con experiencia en el área.⁶

La interpretación de las imágenes se efectúa, en el caso de la técnica digital, idealmente en monitores de uso clínico de 5 MPX, directamente en la radiografía. Para la mastografía análoga o la digital impresa en película, la interpretación debe realizarse con negatoscopios con 3000 cd/m². En ambas técnicas debe establecerse idealmente doble lectura mastográfica.

El personal técnico (de preferencia femenino) que efectúa los estudios debe contar con capacitación en su realización y conocimiento en el control de calidad de las imágenes y protección radiológica.¹ Por su parte, el médico radiólogo que interpreta los estudios debe estar certificado por el Consejo Mexicano de Radiología e Imagen (CMRI) y contar con calificación adicional en mama por el mismo Consejo.¹

Mastografía de escrutinio o tamizaje. Se realiza en mujeres asintomáticas. Escrutinio anual a partir de los 40 años.⁷

- Debe incluir 2 proyecciones para cada mama:
 - Cefalocaudal.
 - Mediolateral oblicua.

- El resultado se reporta con la clasificación de BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology. Mammography, 5th ed. 2013*)

Mastografía diagnóstica. Se efectúa en caso de una mastografía de tamizaje anormal y en las siguientes situaciones:

- Mama densa.
- Masa o tumor que requieran caracterización.
- Antecedente personal de cáncer mamario.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción sanguinolenta por el pezón.
- Cambios en la piel del pezón o la areola.
- Hallazgos en mamografía de detección como:
 - Asimetría en la densidad.
 - Distorsión de la arquitectura.
 - Microcalcificaciones sospechosas.
 - Ectasia ductal asimétrica.

La mastografía diagnóstica incluirá proyecciones convencionales, US y en caso necesario radiografías adicionales, RM o estudios moleculares (ver indicaciones).

Indicaciones especiales de mastografía:

- Mujer joven con sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad.
- Historia de cáncer familiar en edades más tempranas de presentación, mastografía anual iniciando a los 30 años, o 10 años antes de la edad del familiar más joven con cáncer, nunca antes de los 25 años y deberá considerarse RM como complemento en este grupo de riesgo.
- Antecedentes de biopsia mamaria con reporte histológico de riesgo para cáncer de mama.

El reporte mastográfico debe concluirse con BIRADS incluyendo tipo de patrón mamario así como las recomendaciones (**tabla 1**).

Mastografía digital

Representa un avance tecnológico⁸ ya que utiliza un detector digital, en lugar del sistema pantalla película de la mastografía análoga; debe incluir monitores de alta resolución que permitan una adecuada interpretación.

La adquisición, el procesamiento y la visualización de la imagen se manejan de forma independiente, lo cual representa una mayor ventaja en relación con el sistema análogo; asimismo se reduce el porcentaje de repeticiones debido al constante control de la calidad de la imagen, lo cual reditúa en una mayor productividad y menor dosis de radiación ionizante.⁹

Otra de las ventajas de la mastografía digital es la capacidad de aplicaciones avanzadas como la telemastografía, la sustracción digital con aplicación de medio de contraste y la tomosíntesis que consiste en una serie de imágenes obtenidas en diferentes ángulos de la glándula mamaria, originando una imagen tridimensional (3D); es útil en mama densa, áreas de distorsión de la arquitectura y asimetrías, ya que evita la superposición de estructuras y delimita mejor los bordes de una lesión con disminución de falsos positivos

Tabla 1. Clasificación BIRADS.

| Categoría | | Recomendaciones |
|-----------|---|--|
| 0 | Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad | Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (ultrasonido y resonancia magnética), así como la comparación con estudios previos. |
| 1 | Negativo Ningún hallazgo que reportar | Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años. |
| 2 | Hallazgos benignos | Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años. |
| 3 | Hallazgos probablemente benignos. Menos del 2% de probabilidad de malignidad | Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos, de manera semestral por 2 o 3 años. |
| 4 | Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: 4a - Baja sospecha de malignidad 4b - Sospecha intermedia de malignidad 4c - Hallazgos moderados de sospecha de malignidad pero no clásicos | Requiere biopsia. |
| 5 | Clásicamente maligno | Requiere biopsia. |
| 6 | Con diagnóstico histológico de malignidad | En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento. |

y de biopsias innecesarias así como el rellamado en programas de tamizaje. Actualmente es posible realizar biopsias a través de este sistema.^{10,11}

En resumen, los beneficios de la tomosíntesis incluyen una mejor detección de lesiones malignas, sus dimensiones y caracterización así como para valorar la respuesta al tratamiento. En esta última indicación, la mastografía con tomosíntesis tiene una sensibilidad similar a la RM y superior a la mastografía digital sola y el US.¹²

2. Ultrasonido mamario. Valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica, no útil como método de tamizaje para cáncer. Se requieren equipos de alta resolución, además de experiencia y conocimiento de la anatomía y la patología de la glándula mamaria y su evaluación por ecografía.¹³

El US debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, mayor a 7.5 MHz, banda ancha y zona focal variable (*ideal entre 12 y 18 MHz*).

Indicaciones de ultrasonido:

- Mujeres menores de 35 años con signos o síntomas de patología mamaria (dolor, nódulo palpable, secreción, eritema o retracción de pezón y piel).
- Mujeres menores de 35 años y aquellas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia (método de imagen inicial de estudio).
- Mama densa por mastografía, ya que disminuye la sensibilidad radiográfica.
- Caracterización de una tumoración visible en la mastografía y determinación de su naturaleza, sólida o líquida.
- Implantes mamarios y sus complicaciones.
- Valoración de lesiones palpables no visibles en la mastografía.
- Procesos infecciosos (mastitis, abscesos, etc.) y su seguimiento.
- Lesiones sospechosas en la mastografía, o bien en caso de primario conocido, para descartar lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales.
- Guía de procedimientos invasivos: Aspiración de quistes, drenaje de abscesos, biopsias con aguja fina o de corte en lesiones sospechosas mamarias y ganglios; marcaje con arpón previo a biopsia escisional y para tratamiento con radiofrecuencia, crioterapia, terapia térmica, etc.

La elastografía es una técnica que evalúa la consistencia o dureza de los tejidos. Su aplicación clínica fundamental se centra en las lesiones BIRADS 3 (probablemente benignas), en las que puede detectar aquellas que se beneficiarán de una biopsia por sus características de compresibilidad.¹⁴

Doppler color. Otra herramienta del US mamario que permite evaluar los trayectos vasculares, así como medir las velocidades y los índices de resistencia;

tiene una utilidad notable en el sistema circulatorio, pero limitada en la valoración de lesiones mamarias

3. Resonancia magnética. Método de imagen complementario de la mastografía y el US mamario, que no utiliza radiación ionizante y proporciona información no solo morfológica sino también funcional, a través de la inyección endovenosa de una sustancia paramagnética (gadolinio); es necesario contar con un resonador de por lo menos 1.5 tesla y antena dedicada a la glándula mamaria. Para la obtención de las imágenes se manejan múltiples secuencias y curvas de perfusión (dinámico).

La curva tipo IA es de lento ascenso y representa patología benigna en el 100% de los casos; la curva IB es una variante de la anterior en la que 94% de las lesiones son benignas. La curva II o en meseta es de tipo indeterminado y se relaciona con malignidad en más de la mitad de los casos (64%). La curva tipo III tiene rápido ascenso y lavado inmediato, está presente en la mayoría de los cánceres mamarios (87%).^{15,16}

La RM tiene mayor número de falsos negativos en tumores menores de 3 mm, así como en el carcinoma *in situ* de bajo grado y en el lobulillar, por lo que para un diagnóstico certero es fundamental la integración de las características morfológicas y funcionales, aunadas a los hallazgos de la mastografía y el US; la conclusión y recomendaciones deben efectuarse con el sistema BIRADS.¹⁷

La especificidad de este método se incrementa con la técnica de la espectroscopia (biopsia virtual), que permite la cuantificación de colina, marcador tisular de proliferación celular, que brinda información bioquímica del tejido.¹⁸

Otra técnica es la difusión, la cual se basa en el movimiento de las moléculas de agua en los tejidos y es útil en la diferenciación de lesiones benignas y malignas.

Indicaciones de la resonancia magnética contrastada:^{19,20}

- El uso preoperatorio de la RM de mama para evaluar la extensión de la enfermedad no ha demostrado mejorar la supervivencia global o disminuir las tasas de rescisión ni reduce los costos, por lo que no se recomienda para este fin.
- Valoración de márgenes después de la escisión de un tumor primario, recurrencia local, respuesta al tratamiento, búsqueda de primario oculto con metástasis axilares, embarazo y sospecha de cáncer mamario, tamizaje en paciente con alto riesgo y mama densa, alternando con mastografía y US; guía de biopsias en caso de lesiones visibles sólo a través de este método y no corroboradas en la segunda revisión intencionada por US.

- La RM no contrastada está indicada en la valoración de la integridad de los implantes mamarios, particularmente con sospecha de ruptura intracapsular u otras complicaciones.

4. Tomografía por emisión de positrones (PET). Imagen diagnóstica que combina tomografía computarizada (TC) con medicina nuclear (PET) y permite en forma simultánea un estudio no solo morfológico sino también molecular (metabólico) con la localización precisa de una lesión metastásica, previa inyección endovenosa de un radiotrazador, generalmente 18-fluorodesoxiglucosa (FDG).

La PET/TC es una alternativa en la detección de recurrencia locorregional y metástasis a distancia, evaluación de respuesta a la terapia y seguimiento de pacientes con cáncer.

VI. Lesión sospechosa no palpable

Es un hallazgo mastográfico, sonográfico o de RM sospechoso de malignidad (BIRADS 4 o 5) en una mujer asintomática o en quien el examen físico de las glándulas mamarias es normal,¹ requiriéndose correlación histológica. Hasta hace algunos años, la biopsia escisional, previo marcaje con aguja percutánea, era la única herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente no palpables.

La biopsia con aguja de corte en lesiones no palpables de la mama se ha convertido en una herramienta de evaluación diagnóstica que evita biopsias escisionales en los casos benignos,¹ abatiendo costos y reduciendo riesgos para la paciente, con mínimos cambios del tejido mamario que puedan alterar el seguimiento en mastografías posteriores. En los casos de neoplasias malignas permite al cirujano planear en conjunto con la paciente las alternativas terapéuticas. Debe elegirse el método guía en el cual la lesión se visualice mejor (microcalcificaciones mediante rayos X, masa o nódulo por US y RM).

La biopsia guiada por imagen aumentará la precisión diagnóstica, incluidos aquellos casos de tumor palpable.

Indicación de biopsia. Lesiones categorizadas como BIRADS 4 y 5

1. *Tumor o masa.*
2. *Microcalcificaciones.*
3. *Asimetría en la densidad mamaria.*
4. *Neodensidad o cambios en una ya existente detectada en el seguimiento mastográfico.*
5. *Distorsión arquitectónica.*

Biopsias con aguja

- 1. Biopsia por aspiración (citología).** La citología por aspiración con aguja fina tiene grandes limitantes; se requiere una gran experiencia tanto del radiólogo que la realiza como del citólogo que la interpreta. Sin embargo, es importante considerar la utilidad del resultado para la decisión en un enfoque multidisciplinario, ya que se trata de un procedimiento que puede ayudar en la evaluación de ganglios con morfología sospechosa.
- 2. Biopsia con aguja de corte y corte aspiración (histológica).** Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza bajo anestesia local; además de contar con el equipo necesario y el entrenamiento adecuado, es importante mencionar que su principal aplicación se encuentra en la biopsia de calcificaciones.

En las lesiones de categorías BIRADS 4 y 5, sean nódulos o microcalcificaciones, existe la alternativa de biopsia guiada por US o estereotaxia con pistola automática con aguja de corte o de corte asistido por vacío, este último indispensable en microcalcificaciones; en caso de reseca toda la lesión es necesario colocar un clip metálico en el sitio de la biopsia. La corroboración de la extracción de las microcalcificaciones se lleva a cabo con la radiografía de los fragmentos, previamente al estudio histopatológico.

Se requiere biopsia quirúrgica con fines diagnósticos y terapéuticos cuando en el resultado histopatológico de la biopsia con aguja de corte y/o sistema de corte aspiración no exista correlación de imagen con patología o el estudio histopatológico considere la escisión. Es necesario efectuar un control radiológico de la mama intervenida en un lapso de 6 meses.

En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología debe ser la pauta para el tratamiento; los grupos multidisciplinarios de manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistemático, que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo. En la **tabla 2** se describen los criterios para la elección del tipo de biopsia.

VII. Estudio histopatológico

1. Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario infiltrante

- a) Tipo de procedimiento realizado: Diagnóstico o terapéutico y localización anatómica.^{1,2}
- b) Parámetros macroscópicos; tamaño del espécimen y peso del espécimen:

Tabla 2. Criterios de elección de biopsia.

| Tipo de biopsia | Tipo de lesión | Calibre de aguja |
|--|---|--|
| BAAF | Quistes. Ganglios axilares. No se recomienda en tumor primario de mama | 22-25 g |
| Aguja de corte | Lesiones sólidas | 11 y 14 g son las más utilizadas |
| Corte aspiración automático, MammotomoVacora, Surus, etc. | La principal aplicación es en biopsia de calcificaciones | 9, 11 y 14 g. Incisión en la piel, 5 a 8 muestras requeridas |
| Biopsia quirúrgica | Lesiones que no pueden ser biopsiadas de manera percutánea (limitación técnica), presencia de lesiones múltiples. Biopsias previas con aguja de corte no concordantes | |

- Tamaño del tumor en sus 3 dimensiones.
 - Tipo de bordes: Infiltrantes y no infiltrantes.
 - Distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico referidos por el cirujano.
- c) Parámetros microscópicos
- » Tipo histológico
 - Canalicular / ductal infiltrante sin patrón específico
 - Tubular
 - Medular
 - Mucinoso
 - Secretor
 - Carcinoma papilar encapsulado

| Indicaciones | Limitaciones |
|--|--|
| Método rápido y fácil de realizar con mínimas complicaciones, no deja cicatrices | Dependiente del operador. Se requiere un alto grado de entrenamiento en la toma y lectura de la muestra. Cuando se trata de una lesión sólida, el material es de un área muy reducida, lo que puede dar lugar a diagnósticos incorrectos |
| Permite establecer diagnósticos histológicos. Mínima cicatriz | Múltiples inserciones, aunque con el uso de las agujas coaxiales el número disminuye |
| Muestras de mayores dimensiones con una sola inserción de la aguja. Mínima cicatriz | Se encuentra limitada en pacientes con lesiones muy superficiales o muy posteriores cercanas a pared del tórax y mama pequeña. Deben colocarse marcadores en la lesión (clip), ya que es posible extraerla en su totalidad |
| Es el método diagnóstico más certero, cercano al 100% | Requiere anestesia general. Alto costo. Deja cicatriz. |

- Papilar infiltrante
- Adenoideo quístico
- Metaplásico
- Cribiforme infiltrante
- Apocrino
- Lobulillar no pleomórfico
 - Clásico (especificar porcentaje de células en anillo de sello)
 - Alveolar, sólido, túbulo-lobular
- Lobulillar pleomórfico
- Otros tipos histológicos

En caso de encontrar diferentes patrones, especificar el porcentaje de cada uno de ellos.

➤ Grado histológico

El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes con excepción del carcinoma medular, deberán ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) descrito a continuación:

- Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: 10% a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: Menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.
- Grado nuclear:
 - Calificación de 1: Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
 - Calificación de 2: Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucléolo poco aparente.
 - Calificación de 3: Núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, 2 o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.
- Número de mitosis:
 - Calificación de 1: Menos de 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
 - Calificación de 2: De 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
 - Calificación de 3: Más de 20 mitosis en 10 campos de gran aumento.

Se deberán reportar por separado los 3 parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

- GRADO I: 3 a 5 puntos.
- GRADO II: 6 a 7 puntos.
- GRADO III: 8 a 9 puntos.

El carcinoma lobulillar debe evaluarse con la escala de SBR modificada:³

- Ante la presencia de carcinoma canalicular *in situ* o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y porcentaje.⁴
- Permeación linfovascular valorada en el tejido peritumoral.
- Infiltrado linfoplasmocitario peritumoral o intratumoral
- Infiltración a piel, pezón y areola (dermis papilar, reticular, ulcerada), músculo.
- Otras entidades asociadas (hiperplasia, células columnares, adenosis microglandular, etc.).
- Disección axilar:
 - Especificar el total de ganglios disecados.
 - Número de ganglios con metástasis.

- Tamaño de los ganglios disecados.
- Ruptura capsular e infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares.

2. Recomendaciones para el reporte de especímenes post-tratamiento

Se recomienda reportar los especímenes post-tratamiento con el índice de carga tumoral residual (RCB)⁵ que ha demostrado ser un buen predictor de supervivencia libre de enfermedad. Para determinarlo se requiere la siguiente información:

- Tamaño del tumor residual (2 dimensiones en mm).
- Densidad celular del carcinoma invasor.
- Número de ganglios linfáticos positivos.
- Diámetro (mm) de la metástasis mayor en ganglios linfáticos.

La información se integra a una fórmula matemática en línea (www.mdanderson.org/breastcancer_RCB) para calcular un valor numérico que determina 4 categorías (**tabla 1**).

Tabla 1. Clases de respuesta al tratamiento según índice RCB (Residual Cancer Burden) M.D. Anderson Center.

| CLASE | RESPUESTA |
|--------------|--|
| RCB 0 | Respuesta patológica completa (no carcinoma invasor ni metástasis a ganglios linfáticos) |
| RCB 1 | Respuesta parcial, enfermedad residual mínima |
| RCB 2 | Respuesta parcial, enfermedad residual moderada |
| RCB 3 | Quimiorresistente, respuesta mínima o ausencia de respuesta |

Para realizar una evaluación completa y guiar el muestreo de los especímenes post-tratamiento, el patólogo debe tener la siguiente información: tamaño del tumor previo al tratamiento, multifocalidad o multicentricidad, localización, signos clínicos de carcinoma inflamatorio, relación con la piel y pared torácica, resultados de la biopsia previa incluidos los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ), así como la evaluación clínica y radiológica secundaria al tratamiento.

Se recomienda colocar un clip metálico antes del tratamiento con el fin de asegurar la identificación del lecho tumoral.

3. Reporte histopatológico de lesiones precursoras de alto grado y carcinoma mamario *in situ*

- Recomendaciones para el reporte histopatológico de carcinoma papilar intraquístico y neoplasias papilares relacionadas⁶
 - a) Los criterios de diagnóstico se establecen en la **tabla 2**.
 - b) Cuando existan focos de invasión en el carcinoma papilar intraquístico se debe reportar únicamente el tamaño del componente infiltrante para fines de etapificación.
 - c) Está contraindicado emitir diagnósticos definitivos de neoplasias papilares en transoperatorio, biopsia con aguja de corte y biopsia por aspiración.
- El carcinoma lobulillar *in situ* se puede asociar a carcinoma tubular y lesiones de células columnares (tríada de Rosen)⁷.
 - a) El diagnóstico de células columnares como lesión precursora se puede realizar siguiendo el diagrama de flujo expresado en la **figura 1**.⁸
- Carcinoma triple negativo y asociación con adenosis microglandular.

La adenosis microglandular (AMG) se considera una proliferación ductal benigna, pero en el 27% de los casos existe un riesgo significativo para el desarrollo de carcinoma invasor o *in situ* de tipo basal (triple negativo). Por lo anterior, la detección y el diagnóstico de certeza de AMG son importantes e incluyen el siguiente panel de IHQ: S-100 positivo, RE negativo y p63 negativo.^{9,10}

- Recomendaciones para el reporte de carcinoma ductal *in situ*
 - I. Correlación anátomo-radiológica
 - Mastografía del espécimen (microcalcificaciones, alteración en la densidad).

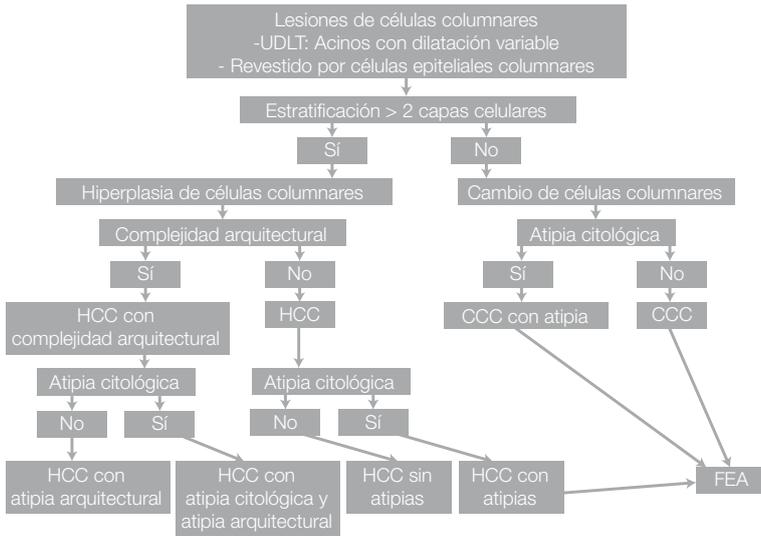
Tabla 2. Recomendaciones para el reporte histopatológico de neoplasias papilares.

| | CK 5/6 |
|---|--|
| CARCINOMA PAPILAR ENCAPSULADO O INTRAQUÍSTICO | Negativa |
| CARCINOMA PAPILAR SÓLIDO - <i>In situ</i> - Invasor | Negativa |
| PAPILOMA INTRADUCTAL - Atípico (área de atipia ≤ 3 mm, foco ≥ 3 mm se considera papiloma asociado a CDIS) - Con CDIS - Con CLIS | Positiva (patrón en mosaico) Negativa en áreas de carcinoma |

II. Tamaño del tumor

- Multiplicar el número de laminillas con tumor por 4 mm.^{11,12}
- Medir el diámetro mayor.
- Se tomará como tamaño del tumor la medida que resulte mayor de las 2 anteriores.^{12,13}

Figura 1. Algoritmo para diagnóstico de lesiones de células columnares papilares.



| RE | p63, AML o calponina |
|------------------------|--|
| Positivo intenso | Ausentes en la periferia y al centro del tumor |
| Positivo intenso | Ausentes en la periferia y en el centro del tumor |
| Positivo débil y focal | Presente en la periferia y en el centro de la lesión Negativo en áreas de carcinoma |

III. Grado histológico^{14,15}

a) Grado nuclear

» **Grado 1:**

- Núcleos monótonos.
- De 1.5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.
- Cromatina difusa.
- Nucléolos y mitosis ocasionales.
- Polarización celular.

» **Grado 2:**

- Pleomorfismo moderado.
- De 2 a 2.5 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.
- Cromatina fina a gruesa.
- Nucléolo evidente y mitosis escasas.

» **Grado 3:**

- Marcado pleomorfismo.
- Más de 2.5 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.
- Nucléolos prominentes.
- Abundantes mitosis.

b) Necrosis ausente o presente.

c) Patrones arquitecturales:

- Comedo
- Cribiforme
- Papilar
- Micropapilar
- Sólido

Variantes poco frecuentes:

- Células apocrinas
- Quístico hipersecretor
- Tipo mucocele
- Células en anillo de sello
- Células pequeñas
- Tipo escamoso

Lesiones papilares:

- Papiloma complejo o atípico
- Papiloma complicado con carcinoma *in situ*

IV. Márgenes quirúrgicos:

Especificar la distancia entre el foco más próximo de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y el margen tintado. En caso de ser positivos reportar si son focales o difusos.¹⁶

V. Microcalcificaciones:

- I. Asociadas a carcinoma *in situ*.
- II. Adyacentes al área de carcinoma *in situ*.

VI. El reporte debe incluir la suma de las variables utilizadas en el índice pronóstico de Van Nuys.¹⁷

VII. Otros parámetros:

Determinación de receptores hormonales con reporte que deberá incluir porcentaje de células neoplásicas positivas. En el consenso no se consideró relevante la determinación de HER-2 neu para carcinoma ductal *in situ*; sin embargo, se puede realizar con fines de investigación.

VIII. Carcinoma microinvasor:^{18,19}

El término de carcinoma microinvasor se refiere a la presencia de CDIS en el cual existe ruptura de la membrana basal y un foco microscópico de infiltración hasta de 1 mm, foco único de carcinoma invasor < 2 mm, o bien 3 focos de invasión cada uno < 1 mm.

3. Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela

La evaluación del ganglio centinela (GC) incluye:

1. *Procedimiento en el transoperatorio.*^{20,21}
 - a) Cortes seriados longitudinales del ganglio cada 2 mm.
 - b) Evaluación citológica por aposición o impronta de cada cara.
2. *Diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras²² e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte #5, sólo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.*
3. *Informe histopatológico:*
 - a) Ganglio negativo a metástasis por hematoxilina-eosina (H-E) y por IHQ.
 - b) Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores a 2 mm).
 - c) Ganglio positivo con micrometástasis de 0.2 mm hasta 2 mm de dimensión mayor. Consignar si fueron detectadas por H-E o IHQ.
 - d) Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm). Consignar si fueron detectadas por H-E o IHQ.²²

4. Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tumor mamario

El consenso no recomienda tomar decisiones terapéuticas basadas en el diagnóstico citopatológico del tumor primario.

5. Recomendaciones para el reporte de BAAF de ganglio axilar con posible metástasis

- A) Positivo para metástasis.
- B) Negativo para metástasis.
- C) Insuficiente para diagnóstico.

6. Recomendaciones para inmunohistoquímica

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER-2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este diagnóstico.^{23,24}

1. Manejo de tejido mamario neoplásico

- a) Se debe utilizar formol amortiguado al 10%.
- b) El tejido debe ser colocado lo más rápido posible en el fijador, máximo 30 minutos después de la cirugía.
- c) El tejido debe estar seccionado en cortes de 0.5 a 1.0 cm de espesor y en el caso de biopsia Tru-cut se recomienda incluirla máximo en 2 cápsulas, debido a la reconocida heterogeneidad del cáncer de mama en la expresión de marcadores.
- d) La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 20 a 1.
- e) Se recomienda la fijación mínima de 6 horas y máxima de 48 horas; para evitar la fijación prolongada es deseable que antes de alcanzar las 48 horas se cambie a solución amortiguadora.
- f) Está indicado determinar receptores hormonales, HER-2 neu en el tumor primario, tumor residual y metástasis. La evaluación de Ki67 para este consenso no se consideró necesaria; sin embargo, se puede realizar como protocolo de investigación.

2. Criterios de interpretación

- a) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:²⁵
 - Se deben emplear clonas de anticuerpos validadas.
 - I. Clonas para receptores de estrógeno: 1D5, 6F11, SP1, 1D5+ER.2.123.²¹

II. Clonas para receptores de progesterona: 1A6, 1294, 312.

III. Clonas para HER-2: 4D5, CB11, A085.²⁵

- Siempre se deben revisar controles positivos y negativos. No debe haber tinción inespecífica ni en el control ni en el caso problema (por ejemplo, tejido sano positivo para HER-2 neu).
- Interpretar cada tinción sólo en muestras que tengan más de 50% de tejido bien conservado. El área mínima de tumor recomendado para la evaluación confiable de marcadores es equivalente a 2 cilindros de biopsia Tru-cut con al menos 60% de tejido neoplásico viable.

b) Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RPr) son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de las células neoplásicas.²³ Se sugieren los sistemas H-score y Allred,²⁶⁻²⁸ especificando porcentaje de células positivas.

➤ Sistema H-score:

% de células positivas x 3 (tinción nuclear intensa), más
% de células positivas x 2 (tinción nuclear moderada), más
% de células positivas x 1 (tinción nuclear débil).

El resultado es el índice H-score que va de 0 a 300.

➤ Sistema Allred:

Área positiva con más intensidad de la tinción calculada de la siguiente manera:

Área positiva:

0: Sin células positivas

1: < 1% de células positivas

2: 1 a 10% de células positivas

3: 11 a 33% de células positivas

4: 34 a 66% de células positivas

5: 67% o más de células positivas

Intensidad de la tinción: 1 - débil, 2 - moderada y 3 - intensa.

El resultado es el índice Allred que va de 0 a 8.

c) Sobreexpresión de HER-2:^{29,30}

- *Positivo* (3+): Tinción de membrana intensa y uniforme en > 10% de células neoplásicas.
- *Indeterminado* (2+): Tinción de membrana completa y débil en > 10% de células neoplásicas.
- *Negativo* (0-1+): No se identifica tinción o ésta es débil e incompleta en al menos
- 10% de las células neoplásicas.

En HER-2 la clasificación sólo aplica en carcinoma invasor, no para carcinoma *in situ*. Los casos que presenten positividad de HER-2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse.

3. *Formato de reporte*

- El reporte de IHQ debe ser vinculado al reporte principal de patología para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final.
- Para garantizar que los resultados sean reproducibles, el reporte debe incluir la clona y marca del anticuerpo, el estatus (positivo o negativo), así como los criterios y sistema utilizados.

4. *Control de calidad rutinario*

El control de calidad de rutina es esencial para el éxito de la reacción de IHQ.

- Se deben incluir controles positivo y negativo en la misma laminilla donde se analice el tejido problema. Si estos controles están en una laminilla separada, se debe asegurar que sean sometidos a procedimientos simultáneos e idénticos a la muestra problema.
- Los controles deben ser fijados y procesados de manera idéntica al tejido estudiado y sometidos al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción.
- Para obtener una tinción adecuada, es necesario el uso de controles que tengan 3 niveles de tinción (negativa, débil/moderada, intensa).

5. *Control de calidad externo*³¹

- Los laboratorios de patología que realizan pruebas de IHQ deben participar en un programa de control de calidad externo.
- Se considera que para tener adecuado control de calidad en IHQ, es necesario que el laboratorio procese como mínimo las muestras de 200 casos por año.

7. Recomendaciones para biología molecular

Amplificación de HER-2

En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER-2; la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se considera el estándar de oro. Otras variantes de la técnica son la hibridación *in situ* cromogénica (CISH) y la hibridación *in situ* con plata (SISH), técnicas que pueden ser sencillas (basándose solamente en la detección de HER-2) o duales (basándose en la relación de HER-2 y el centrómero del cromosoma 17).^{24,32}

- Se debe buscar la amplificación de HER-2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por IHQ.

- Se pueden emplear las técnicas de CISH o SISH siempre y cuando se haya realizado un proceso de validación de las mismas en paralelo con la técnica de FISH y se haya demostrado una concordancia de al menos 95% entre la FISH y otra metodología.³²

Criterios de interpretación de las reacciones de hibridación para HER-2:

- I. I) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de errores en la interpretación:²⁴
 - a. En el corte del tumor con H-E se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor; el estudio no se realizará en áreas de carcinoma *in situ*.
 - b. Inicialmente se evalúa el control; si no es adecuado, se debe repetir la prueba.
 - c. Se debe hacer una evaluación global del caso y contar un mínimo de 20 células neoplásicas para SISH o CISH y 40 para FISH en al menos 2 campos diferentes de carcinoma invasor. En caso de haber áreas con y sin amplificación se deben contar por separado. Se debe informar como amplificado con una nota que especifique que hay zonas sin amplificación.^{29,30}
- II. Puntos de corte para FISH y SISH dual:^{29,30}
 - Positivo: Razón HER-2/CEP 17 > 2.0
 - HER-2/CEP 17 < 2 pero con una cuenta absoluta de HER-2 por núcleo > 6.
 - Indeterminado: Razón HER-2/CEP 17 < 2 y con una cuenta absoluta de HER-2 por núcleo ≥ 4 y < 6.
 - Negativo: Razón HER-2/CEP 17 < 2 y una cuenta absoluta < 4.
- III. Puntos de corte para CISH sencilla:
 - Positivo: > 6 copias/núcleo.
 - Indeterminado: De 4 a 6 copias/núcleo (en 2 conteos).
 - Negativo: < 4 copias/núcleo.

Nota: Se recomienda usar preferentemente sistemas duales.^{29,30}

Clasificación molecular del carcinoma mamario y su aproximación con inmunohistoquímica

El trabajo de medicina traslacional sobre los 4 fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y *normal breast-like*) definidos inicialmente mediante genómica,³³⁻³⁷ ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles como la IHQ, empleando marcadores rutinarios como RE, RPr, HER-2. En población mexicana la frecuencia en promedio de subgrupos definidos por estos

marcadores es la siguiente: Receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4%, y triples negativos 23.1%.^{38,39} En la **figura 2** se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este Consenso.

Para fines de protocolo, además de los marcadores rutinarios antes comentados es posible realizar citoqueratinas basales, EGFR y receptores de andrógenos porque favorece el avance en la identificación de biomarcadores y subgrupos de pacientes.

Cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) y el *basal-like* no se deben considerar sinónimos ya que sólo 49% a 71% de los CMTN son *basal-like*, y el 77% de los *basal-like* son triples negativos.^{40,41} Los CMTN se han subclasificado por expresión génica de diferentes maneras: 1) HER-2 neu enriquecido, *basal-like* y *Claudin low*⁴² y 2) basal 1, basal 2 (BL1 y BL2), inmunomodulador y tipo luminal asociado a andrógenos (LAR).⁴³

Tipos especiales

Grupo de carcinomas con características morfológicas, conducta biológica y evolución clínica diferentes al carcinoma ductal infiltrante NOS que además representan el 25% de todos los carcinomas de mama.^{44,45} En las **tablas 3 y 4** se muestran en correlación con el subtipo molecular. En el carcinoma secretor y el carcinoma adenoideo quístico se han identificado alteraciones genéticas características y actualmente es requisito demostrarlas para tener un diagnóstico de certeza en estas entidades.

- El carcinoma secretor debe tener la t(12;15)(p13;q25) con el gen de fusión
- ETV6-NTRK3.⁴⁴
- El carcinoma adenoideo-quístico debe tener la t(6;9)(q22-23;p23-24) con el gen de fusión MYB-NFIB.⁴⁴

Biología molecular en la clasificación del carcinoma ductal *in situ*

El estudio molecular del carcinoma ductal *in situ* y otras lesiones precursoras de cáncer de mama ha evidenciado la existencia de 2 vías moleculares en la oncogénesis mamaria (**tablas 5 y 6**). La primera da origen a carcinomas invasores de bajo grado e involucra el cambio y la hiperplasia de células columnares con atipia citológica, la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma ductal *in situ* de bajo grado. La segunda vía da origen a carcinomas invasores de alto grado que involucra carcinomas *in situ* de alto grado sin otros precursores bien identificados.^{46,47}

Figura 2. Tipos especiales y subtipos moleculares.

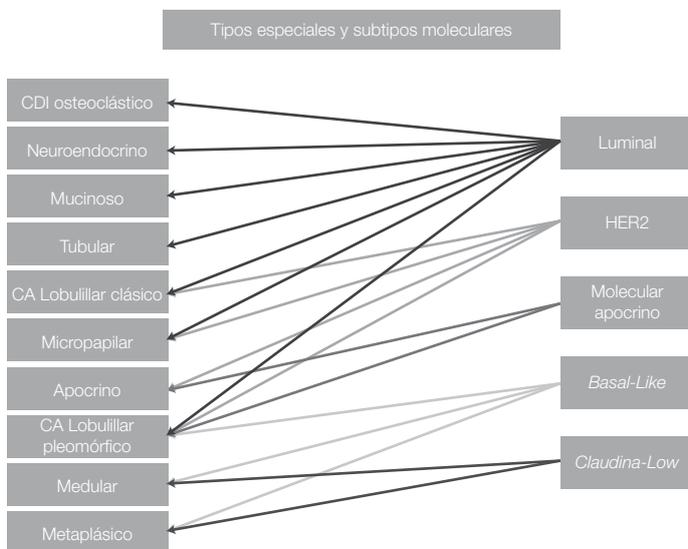


Tabla 3. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este consenso.

| Subtipo de acuerdo al Consenso de Colima 2015 | Aproximación por inmunohistoquímica |
|---|-------------------------------------|
| Luminal A | RE +, RP > 20%, GH 1 o 2, y HER2 |
| Luminal B | RE +, RP < 20%, GH 3 y HER2 + o - |
| HER-2 | HER2 +, RE y RP - |
| Triple negativo | RE -, RP - y HER2 - |

Tabla 4. Características de los subtipos moleculares y asignación de los tipos histológicos especiales de cáncer de mama.

| Subtipo molecular | ER, PR, HER2 | Marcador adicional | |
|---------------------------|------------------------------------|---|--|
| <i>BASAL-LIKE</i> | ER - PR - HER-2 - | CK5/6 + EGFR + | |
| HER/ER- | ER - PR - HER-2 + | CK5/6 +/- EGFR +/- | |
| <i>NORMAL BREAST-LIKE</i> | ER -/+ PR desconocido HER - | CK5/6 EGFR + | |
| LUMINAL | ER + (-) PR +/- HER - (+) | | |
| MOLECULAR APOCRINO | ER - PR - HER0 +/- | AR + CK5/6 +/- EGFR +/- | |
| BAJO CLAUDINA | ER - PR - HER-2 - | CLDN bajo/- CDH1 bajo/- CK5/6 +/- EGFR +/- | |
| RELACIONADO-INTERFERÓN | ER -/+ PR desconocido HER-2- | STAT1 | |

AR: Receptor de andrógenos; CDH1: E-caderina; CLDN: Claudina; CK: Citoqueratina; EGFR: Receptor del factor epidérmico; ER: Receptor de estrógeno; PR: Receptor de progesterona; STAT1: Trasductor de señal y activador de transcripción 1; -: Negativo; +: Positivo; +/-: Positivo ocasional; -/+: Raramente positivo.

| | Micro arreglos de proliferación | Tipo histológico especial |
|--|---------------------------------|---|
| | Alto | Adenoideo quístico Células acinares Medular Metaplásico Lobular pleomorfo Secretor |
| | Alto | Apocrino Lobulillar Micropapilar Lobulillar pleomórfico |
| | Bajo | Medular Metaplásico |
| | Bajo/alto | Apocrino Carcinoma ductal Osteoclástico Lobulillar Micropapilar Mucinoso Neuroendocrino Lobulillar pleomorfo Tubular |
| | Alto | Apocrino Lobulillar Pleomorfo |
| | Alto | Metaplásico Medular (?) |
| | Alto | Medular (?) |

Tabla 5. Vías oncogénicas en carcinoma ductal *in situ*.

| Grado | Alteraciones citogenéticas | Datos histopatológicos | Evolución | |
|------------|---|--|---|-------------------------------------|
| Bajo grado | Patrón simple de alteraciones genómicas Pérdida 16q Ganancias 1q | Núcleos pequeños grado I Ausencia de necrosis Receptores hormonales positivos | Periodo largo de tiempo 10 a 20 años | Carcinoma invasor bien diferenciado |
| Alto grado | Patrón complejo de alteraciones genómicas Pérdidas 16q, 11q, 14q, 8p, 13q y 18q Ganancias 1q, 17q, 8q, 20q y 5p Amplificaciones 17q12, 17q22-24, 6q22, 8q22, 11q13 y 20q13 | Grado nuclear alto Presencia de comedonecrosis Receptores hormonales negativos, HER-2 neu positivo |  Periodo corto de tiempo 2 a 5 años  | Carcinoma invasor poco diferenciado |

Tabla 6. Pronóstico de carcinoma ductal *in situ* de acuerdo a las alteraciones genéticas.

| Genética | Análisis de expresión genética | Pronóstico |
|---------------------|--|------------|
| Ganancia de 6p21-25 | Mal pronóstico Riesgo de metástasis | Malo |
| Ganancia 17q21 | | Malo |
| Pérdida de 16q | Buen pronóstico | Bueno |
| Ganancia de 17q21 | | Intermedio |

Firmas moleculares del carcinoma mamario invasor

La utilización de las firmas moleculares es una herramienta útil para la elección más personalizada del tratamiento sistémico en un grupo seleccionado de

pacientes con enfermedad temprana. Esto permite tener mayor certeza de la utilidad del tratamiento indicado, evitando la toxicidad de una terapia sin beneficio.

La firma genómica Oncotype DX (Genomic Health)

Oncotype DX es una prueba que: i) cuantifica la probabilidad de recurrencia de la enfermedad en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano, con ganglios negativos, RE positivo, HER-2 normal (significado pronóstico) y ii) evalúa el posible beneficio de cierto tipo de tratamiento, quimioterapia u hormonoterapia (significado predictivo).^{1,2} Oncotype DX analiza un panel de 21 genes del tumor para determinar una puntuación de recurrencia (RS \leq 18 baja, de 18 a 30 intermedia y \geq 31 alta).

Recomendaciones de tratamiento:³

- Puntuación de recurrencia baja: Tratamiento hormonal adyuvante (sin quimioterapia)
- Puntuación de recurrencia intermedia: Tratamiento hormonal adyuvante \pm quimioterapia
- Puntuación de recurrencia alta: Tratamiento con quimioterapia adyuvante y hormonoterapia adyuvante

Los resultados del estudio TAILORx proveerán información definitiva, en pacientes con ganglios negativos receptores hormonales positivos y HER-2 negativo con riesgo de recurrencia intermedio (RS 10-25), sobre el beneficio en adyuvancia de la quimioterapia + hormonoterapia vs. hormonoterapia.

En la actualidad no se recomienda de rutina el empleo del Oncotype Dx para pacientes con ganglios positivos. Se encuentra en marcha el estudio RxPONDER que proveerá información en pacientes con 1 a 3 ganglios positivos, receptores hormonales positivos y HER-2 normal con riesgo de recurrencia bajo a intermedio (RS 0-25), sobre el beneficio en adyuvancia de la quimioterapia + hormonoterapia vs. hormonoterapia.

Firma genómica MammaPrint (Agendia)

MammaPrint es una prueba de genómica para evaluar el riesgo de metástasis de un tumor de mama. Se basa en la firma genómica de 70 genes utilizando tejido fresco para el análisis de microarreglos y tejido en parafina.⁴⁻⁶ La prueba es pronostica más no predictiva. En la actualidad no debe emplearse para la elección del tratamiento médico o locorregional.³ Se encuentra en evaluación en el estudio MINDACT en comparación con marcadores clinicopatológicos para la selección de quimioterapia adyuvante en pacientes con 0 a 3 ganglios positivos.

Se han desarrollado otras firmas genéticas que se han evaluado en estudios retrospectivos pequeños. Hasta el momento, el Consenso considera que el

uso de otras firmas no está suficientemente validado como para justificar su inclusión en esta guía.

Participación del patólogo en los estudios de firmas genómicas

En la actualidad, la realización de las firmas genómicas se hace de forma centralizada en los laboratorios que las desarrollaron. Esto restringe la participación del patólogo para la selección del material más adecuado para su realización. Se recomienda observar los siguientes aspectos en la selección de la muestra:^{7,8}

- Emplear únicamente muestras que en su proceso hayan sido fijadas en formol al 10% amortiguado.
- Anexar diagnóstico completo y adecuado incluyendo marcadores de IHQ de acuerdo a la firma que se realizará.
- No se dispone de suficiente información con respecto a los criterios de extensión mínima del tumor. En general, serán adecuadas las muestras con tumor que cubra por lo menos un campo 40x.
- No son adecuadas para su procesamiento:
 - MammaPrint: muestras con menos de 30% de tumor.⁸
 - Oncotype: muestras con sólo focos tumorales menores a 1 mm.⁷
- Evitar seleccionar bloques que contengan áreas extensas de necrosis o hemorragia.
- Seleccionar bloques con menos de 5 años de antigüedad.⁹

VIII. Clasificación TNM¹

La última modificación a la clasificación TNM se efectuó en el año 2010.¹ En ese documento se hace énfasis en el uso de imagenología, incluidos mastografía, US y RM como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. También se hace una clara recomendación para que la medición microscópica sea la utilizada para carcinomas invasores pequeños que pueden ser incluidos en un solo bloque de parafina, además de que la medida macroscópica sea la usada en carcinomas de mayor tamaño que requieren 2 o más bloques de parafina.

Por otra parte, se hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia *in situ* o invasora subyacente debe clasificarse como Tis (Paget). La enfermedad de Paget vinculada con un carcinoma subyacente debe clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor. Esta revisión recomienda también estimar el tamaño de las neoplasias *in situ* (ductales y lobulillares) porque el parámetro puede influir en la decisión terapéutica.

Finalmente, la etapa I ha sido dividida en IA y IB; la etapa IB incluye los tumores pequeños (T1) que tienen exclusivamente micrometástasis en ganglios linfáticos (N1m1) (**tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación TNM.

| | Tumor primario |
|-------------|--|
| TX | No se puede evaluar el tumor primario. |
| T0 | No existe prueba de tumor primario. |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> . |
| Tis (CDIS) | Carcinoma ductal <i>in situ</i> . |
| Tis (CLIS) | Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> . |
| Tis (Paget) | Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar. |
| T1 | El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión. |
| T1mi | El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión. |
| T1a | El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión. |
| T1b | El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión. |
| T1c | El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión. |
| T2 | El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión. |
| T3 | El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión. |
| T4 | Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos). |
| T4a | Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales. |
| T4b | Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio. |
| T4c | Ambos, T4a y T4b. |
| T4d | Carcinoma inflamatorio. |

| N | Ganglios linfáticos regionales (clínica) |
|----------|--|
| NX | No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente). |
| N0 | Sin ganglios linfáticos regionales palpables. |
| N1 | Metástasis palpables a 1 o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles. |
| N2 | Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables. |
| N2a | Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras. |
| N2b | Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares. |
| N3 | Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios. |
| N3a | Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares. |
| N3b | Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales. |
| N3c | Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales. |

| pN | Ganglios linfáticos regionales (patológico) |
|-----------|--|
| pNX | No se estudiaron los ganglios regionales. |
| pN0 | Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas definidas como células aisladas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de IHQ o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal. |
| pN0(i-) | Sin metástasis histopatológicas y con IHQ negativa. |

| | |
|-----------|---|
| pN0(i+) | Sin metástasis histopatológicas pero con IHQ positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm. |
| pN0(mol-) | Sin metástasis por histopatología ni estudios de reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR). |
| pN0(mol+) | Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn). |
| pN1 | Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o ganglios mamaríos internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de GC pero que no son clínicamente aparentes. |
| pN1mi | Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm). |
| pN1a | Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares. |
| pN1b | Metástasis en ganglios mamaríos internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica. |
| pN1c | Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de GC pero que no son clínicamente aparentes. |
| pN2 | Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares. |
| pN2a | Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares con al menos 1 con diámetro mayor a 0.2 mm. |
| pN2b | Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares. |
| pN3 | Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral. |
| pN3a | Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III). |

| | |
|-------------------------------|---|
| pN3b | Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de GC pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen). |
| pN3c | Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales. |
| Metástasis a distancia | |
| MX | No evaluable. |
| M0 | Sin metástasis a distancia. |
| M1 | Con metástasis a distancia. |

Estadificación

| Estadio | T | N | M |
|---------|--------------------|-------------|-------------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1 (incluye T1 mi) | N0 | M0 |
| IB | T0 | N1mi | M0 |
| | T1 (incluye T1 mi) | N1mi | M0 |
| IIA | T0 | N1 | M0 |
| | T1 (incluye T1 mi) | N1 | M0 |
| IIB | T2 | N0 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1 (incluye T1 mi) | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| IIIB | T3 | N2 | M0 |
| | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| IIIC | T4 | N2 | M0 |
| | Cualquier T | N3 | M0 |
| | IV | Cualquier T | Cualquier N |

Tratamiento del cáncer mamario y manejo interdisciplinario

El tratamiento del cáncer mamario es complejo y requiere la participación de un equipo multidisciplinario para poder ofrecerles a las pacientes con ese diagnóstico un tratamiento óptimo. El manejo debe ser interdisciplinario aun en etapas tempranas. Tanto los cirujanos como los oncólogos médicos, los radiooncólogos y los restantes especialistas presentes en la reunión coincidieron en hacer hincapié en la importancia de este trabajo conjunto.

IX. Carcinoma *in situ*

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal, identificadas por microscopia de luz. Adopta diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presenta características citológicas y de necrosis variables; generalmente es unifocal. Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal.

Estos carcinomas son inicialmente sospechados por un hallazgo mastográfico anormal (microcalcificaciones, masa o un área densa asimétrica), o por la existencia de un tumor palpable, o secreción por el pezón; una forma de presentación poco frecuente puede ser la enfermedad de Paget.

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión (tamaño) son indispensables para la selección de la terapia adecuada por lo que muchas veces, sobre todo en lesiones pequeñas, el tratamiento se efectuará en 2 tiempos. La radiografía de la pieza operatoria es un método útil para verificar la escisión completa de la lesión. Siempre deberá marcarse la pieza operatoria resecada para conocer con precisión cada uno de los bordes (superior, inferior, interno, externo, superficial y profundo). Se reconoce que el carcinoma intraductal crece frecuentemente dentro de los ductos de manera discontinua y que la extensión es a menudo mayor a la visualizada en la mastografía o calculada por la clínica.

Para seleccionar el tratamiento locorregional en el carcinoma ductal *in situ* se recomienda la utilización del índice pronóstico de Van Nuys, modificado en 2003.¹ Dicho índice incluye el análisis de 4 variables que son:

- A) Tamaño tumoral.
- B) Margen tumoral.
- C) Clasificación histopatológica.
- D) Edad del paciente.

- A. *Tamaño tumoral:*
 - 1 a 15 mm: calificación 1
 - 16 a 40 mm: calificación 2
 - > 40 mm: calificación 3
- B. *Margen tumoral:*
 - > 10 mm: calificación 1
 - 1 a 10 mm: calificación 2
 - < 1 mm: calificación 3
- C. *Clasificación histopatológica:*
 - Grado nuclear 1 o 2 sin necrosis: calificación 1 (bajo grado)
 - Grado nuclear 1 o 2 con necrosis: calificación 2
 - Grado nuclear 3 con o sin necrosis: calificación 3 (alto grado)
- D. *Edad de la paciente:*
 - > 60 años de edad: calificación 1
 - De 40 a 60 años de edad: calificación 2
 - < 40 años de edad: calificación 3

Recomendación de tratamiento de acuerdo con la clasificación de Van Nuys (2003)

La suma de las 4 variables suministra una calificación numérica de 4 a 12. En general son una herramienta útil en la decisión de tratamiento, considerando el riesgo para la recaída local:

- Calificación de 4-5 y 6: BAJO.
- Calificación de 7-8 y 9: MEDIANO.
- Calificación de 10-11 y 12: ALTO.

Obtener un margen quirúrgico amplio parece ser el factor pronóstico más importante para evitar la recurrencia local sin considerar otros factores patológicos o el uso de radioterapia. Márgenes patológicos menores a 3 mm se consideran subóptimos y para ampliarlos deberá contemplarse una nueva intervención quirúrgica cuando sea posible. En caso de lecho quirúrgico con fascia, se considera óptimo. En caso de no lograr un margen adecuado se realizará mastectomía.^{2,3}

En los casos tratados con cirugía conservadora, la radioterapia se administrará a la mama solamente, a dosis de 50 Gy.⁴⁻⁶ El beneficio de la radioterapia no es de la misma magnitud en todas las pacientes, por lo que deberán de ser informadas de riesgos y resultados. No está indicada la radioterapia a zonas ganglionares.^{4,5}

Recomendaciones para mastectomía total:

- Enfermedad multicéntrica.
- Relación mama-tumor desfavorable.

- Imposibilidad de conseguir márgenes de 3 mm.
- Microcalcificaciones difusas, visibles en mastografía.
- Deseo de la paciente.
- Imposibilidad para administrar radioterapia.

Ganglio centinela en el carcinoma in situ

En general, no se requiere disección axilar o procedimiento de mapeo linfático con búsqueda de GC; sin embargo, en aquellas pacientes que requerirán mastectomía total para su manejo o que tengan sospecha de invasión, se deben realizar el procedimiento de mapeo linfático, la localización y estudio histológico del GC y actuar conforme al resultado.

Los casos en los que se identifique en el estudio histológico definitivo microinvasión o invasión se tratarán de acuerdo con los lineamientos de etapa I.

Tratamiento con tamoxifeno e inhibidores de aromataasa

- Se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por 5 años como terapia reductora de riesgo ipsilateral y contralateral en pacientes con cirugía conservadora de mama y como terapia reductora de riesgo contralateral en pacientes sometidas a mastectomía.
- En pacientes posmenopáusicas que no son candidatas a recibir tamoxifeno o en quienes este agente esté contraindicado, con base en el estudio MAP-3, se recomienda exemestano (25 mg/día) por 5 años como terapia reductora de riesgo ipsilateral y contralateral en pacientes con cirugía conservadora de mama y como terapia reductora de riesgo contralateral en pacientes con mastectomía^{6,7} (ver sección de quimioprevención).

Seguimiento

La evaluación de la glándula mamaria en casos de CDIS tratados con cirugía conservadora, deberá incluir una mastografía posterior al tratamiento quirúrgico y antes del tratamiento con radioterapia para verificar la escisión completa de la lesión. En los casos en que no se considere radioterapia posoperatoria, se realizará tan pronto se considere que el estudio es tolerado por la paciente. Posteriormente se efectuará una mastografía anual. En los centros especializados, un equipo interdisciplinario podrá valorar y en casos especiales proponer la mastectomía profiláctica bilateral, la cual ha demostrado ser segura y eficaz al reducir la posibilidad de un cáncer en el futuro en mujeres asintomáticas con alto riesgo.⁸

Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

Es una lesión poco frecuente y su diagnóstico histológico y diferencial con hiperplasia atípica requiere la intervención de patólogos expertos. En general, no se relaciona con masa palpable o cambios mastográficos específicos.

Se considera un marcador de riesgo y no un cáncer que evolucione hacia la forma invasora de manera directa. Alrededor de 10% a 15% de las pacientes presentará durante su vida un carcinoma invasor en cualquiera de las mamas, generalmente de tipo ductal infiltrante. El riesgo de aparición de cáncer de mama invasor es de aproximadamente 0.5% por año de seguimiento y cuando se vincula con carga genética de primer grado aumenta a 1% por año.

El tratamiento de elección es la escisión de la zona afectada tras verificar que no existe lesión clínica, radiológica o histológica residual o adicional. No están indicadas la radioterapia o la terapia médica adyuvantes. Se ha considerado que el subtipo pleomórfico de CLIS es de mayor riesgo para desarrollar enfermedad invasora y en este subgrupo especial podría ser una lesión que evoluciona a carcinoma invasor y no sólo un marcador de riesgo. Todas las pacientes con CLIS deberán incluirse en un programa de seguimiento y vigilancia estrecho, además de recibir asesoramiento en relación con quimioprevención o mastectomía bilateral profiláctica.

X. Estudio de los estadios I y II

El estudio de estos casos (excepto T3 N0 M0) debe incluir:

- Historia clínica completa dirigida. Se deberá hacer énfasis en antecedentes familiares de cáncer mamario, ovario, páncreas y colon; factores de riesgo para cáncer mamario; interrogatorio cuidadoso sobre síntomas que denoten metástasis viscerales u óseas. La exploración debe hacer notar el tamaño, la localización y las características del tumor, así como otros signos mamarios, además de presencia o ausencia de adenomegalias en regiones linfoportadoras. Deben mencionarse las condiciones de la mama contralateral.
- Estadificación del tumor por el sistema TNM y pTpNpM.
- Exámenes de laboratorio generales.
- Radiografía posteroanterior de tórax.
- Mastografía bilateral en proyecciones cefalocaudal y lateral oblicua.

En mujeres menores de 40 años y en aquellas con mamas muy densas, puede ser útil o necesario incluir US mamario o RM con objeto de evaluar multicentricidad y bilateralidad. Se investigarán metástasis óseas y hepáticas si hay síntomas sugestivos de diseminación o alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático o de la química sanguínea.

En una lesión sospechosa se recomienda de preferencia realizar una biopsia preoperatoria antes del tratamiento definitivo, con mínima invasión o por marcaje, de tal manera que se documente el diagnóstico histológico, el cual también se puede obtener a través de un estudio transoperatorio.

La biopsia con aguja de corte (tipo *Tru-cut*) tiene la ventaja de permitir un estudio histológico más completo y con menos posibilidades de error. No se recomienda la biopsia con aguja delgada (BAAF).

Es de suma importancia evitar biopsias escisionales fragmentadas, formación de hematomas, canalizaciones por contrabertura e incisiones distantes al sitio del tumor. Todo lo anterior complica el manejo subsecuente y disminuye la posibilidad de cirugía conservadora.

XI. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II

El manejo quirúrgico en estas etapas (excepto T3 N0 M0) puede ser el siguiente:¹⁻³

A. Tratamiento conservador: Implica una resección tridimensional del tumor primario y tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo el control local del tumor primario preservando la estética de la mama.

B. Tratamiento radical: Mastectomía radical modificada.⁴⁻⁶

Estas opciones deben ofrecerse en un lenguaje sencillo y objetivo a la paciente.

A. Tratamiento conservador

Incluye cirugía, radioterapia y, en la mayoría de los casos, terapia adyuvante sistémica. El éxito de este manejo se basa en la selección óptima de las pacientes y la participación multidisciplinaria del equipo tratante. Con este tipo de cirugía, aunado a la radioterapia posoperatoria, se ofrecen similares posibilidades de supervivencia y control locorregional respecto de la mastectomía radical, pero con la importante ventaja de preservar la mama.

1. Indicaciones:

- Pacientes en estadios I y II con tumor primario ≤ 3 cm que deseen conservar la mama, aceptando el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.
- En casos muy seleccionados con tumores > 3 cm e incluso > 5 cm (T3) es posible iniciar tratamiento sistémico neoadyuvante para disminuir el tamaño del primario y realizar una cirugía conservadora, o con patrón oncoplástico de inicio.

Contraindicaciones

- Imposibilidad de obtener márgenes negativos. Multicentricidad clínica o radiológica.
- Incapacidad de obtener un resultado cosmético adecuado por la relación mama-tumor y localización. Sin embargo, puede considerarse

la aplicación de técnicas de cirugía oncoplástica que permiten el desplazamiento de tejidos fibroglandulares con resultados cosméticos adecuados.

- No contar con radioterapia o tener contraindicación para recibirla.
- Rechazo explícito de la paciente

Condiciones para efectuar el tratamiento conservador:

- El tratamiento debe realizarlo un cirujano oncólogo con entrenamiento y experiencia en el manejo conservador del cáncer mamario.
- Contar con un patólogo calificado que conozca y utilice los marcadores histopronósticos.
- Tener acceso a tratamiento con radioterapia.

Si la paciente es candidata y acepta la quimioterapia neoadyuvante con fines de efectuar tratamiento conservador, es obligatorio delimitar el sitio y tamaño del tumor original. Esto se realiza con clip metálico, de preferencia en el centro del tumor, dado que la respuesta a la quimioterapia puede dificultar la localización original de la neoplasia.⁵

El cirujano tiene la obligación de obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor ya que esto se asocia a una tasa baja de recurrencia local. La presencia de células tumorales en el borde quirúrgico obliga a la reescisión o a la mastectomía.⁸

Técnica quirúrgica:

1. Se deberá efectuar la resección tridimensional del tumor con un margen periférico adecuado, buscando obtener margen libre de tinta. El marcaje de los bordes quirúrgicos es indispensable para una adecuada valoración de los límites de resección, además de la evaluación radiográfica del espécimen en el mamógrafo y/o con US así como por patología durante el acto quirúrgico. En forma obligada debe efectuarse concomitantemente el tratamiento quirúrgico de la axila.
2. Para facilitar el trabajo del radiooncólogo es obligatorio dejar grapas metálicas que delimiten el área de resección en la glándula mamaria, puesto que la dosis adicional de radiación puede ser más precisa de esta manera.
3. Debe buscarse un adecuado resultado cosmético de la mama sin comprometer el tratamiento oncológico.
4. Existen nuevas técnicas de cirugía oncoplástica que han permitido resecciones de tumores de mayor tamaño con resultado cosmético apropiado. Para ello se utilizan procedimientos de cirugía plástica realizados por cirujanos con experiencia o con el apoyo de cirujanos plásticos sin repercutir en el control oncológico, considerando como dato importante el marcaje previo a la manipulación o rotación de colgajos.

B. Tratamiento radical (mastectomía)

1. La mujer que es sometida a una mastectomía debe ser informada de la posibilidad de reconstrucción mamaria.
2. El momento adecuado y la técnica de reconstrucción deben ser discutidos con la paciente y el cirujano plástico reconstructor que hace parte del equipo multidisciplinario.

Recomendaciones para mastectomía:

- A. Preferencia de la paciente posterior a una información completa de sus opciones quirúrgicas.
- B. Enfermedad multicéntrica sin posibilidad de márgenes libres.
- C. Relación mama-tumor desfavorable.
- D. Dificultad para un seguimiento adecuado.
- E. Sin posibilidades de administrar radioterapia posoperatoria.

Mastectomía preservadora de piel

Esta técnica, que requiere mayor experiencia, consiste en la práctica de la mastectomía radical modificada pero preservando la mayor cantidad de piel posible, resecao o conservando según sea el caso el complejo areola-pe-zón y respetando el surco mamario.^{1-3,9}

La disección axilar podrá realizarse mediante incisiones separadas. Se deben planear las incisiones y la resección del sitio de biopsia previa y programar a la paciente para reconstrucción inmediata mediante tejido autólogo o material protésico. Esto redundará en un mejor resultado cosmético, reducción de costos y un menor efecto psicológico, sin disminuir el control oncológico.

Cirugía oncoplástica

La cirugía oncoplástica de mama es un abordaje del tratamiento conservador que permite efectuar la escisión amplia del tumor sin comprometer la imagen natural de la glándula mamaria. Se basa en la integración de técnicas de cirugía plástica para la inmediata remodelación de la mama después de la escisión amplia del cáncer, ya que el éxito de la cirugía conservadora se fundamenta en la extirpación completa del tumor, con márgenes adecuados, pero preservando la apariencia natural. El factor limitante es la cantidad del tejido extirpado, no sólo en términos absolutos, sino en relación a la localización del tumor y al tamaño de la mama.¹

Clough y colaboradores proponen clasificar las técnicas oncoplásticas en 2 grupos:

- a) Cuando el volumen de tejido a escindir es menor a 20%. Estas técnicas las puede efectuar un cirujano oncólogo, sin entrenamiento específico en cirugía plástica.

- b) Cuando se prevé escindir de 20% a 50% del volumen mamario y se requiere reseca el exceso de piel para remodelar la mama. Estas técnicas se basan en las de mamoplastia y requieren un entrenamiento específico en cirugía oncoplástica, ya que además debe efectuarse la simetrización de la mama contralateral, en forma simultánea o diferida.

Estos procedimientos oncoplásticos han permitido ampliar las indicaciones del tratamiento conservador de la mama en pacientes que eran sometidas a mastectomía por no poder obtener un resultado estético adecuado después de la escisión del tumor.²⁻⁶ Los resultados óptimos se obtienen en el contexto de equipos multidisciplinarios que incluyan cirujanos acreditados en cirugía de mama y en cirugía reconstructiva, enfocados no sólo en lograr resultados oncológicos adecuados sino en el resultado estético, en línea con los deseos de la paciente para lograr una óptima calidad de vida.⁷⁻⁹

En la cirugía oncoplástica, el lecho tumoral debe marcarse con grapas después de la resección y antes de la reconstrucción, para facilitar al radiooncólogo la identificación del área que deberá recibir dosis adicional.⁸⁻¹⁰

Tratamiento quirúrgico de la axila

Las pacientes con cáncer de mama invasor en etapas clínicas I y II requieren una evaluación histopatológica del estado ganglionar. Se recomienda la realización del mapeo del GC y su resección para la etapificación quirúrgica de la axila clínicamente negativa.¹⁻⁴

La recomendación se basa en los resultados de estudios aleatorizados que han demostrado menor morbilidad (dolor, linfedema y pérdida sensorial) tanto en el hombro como en la extremidad superior en pacientes con cáncer de mama sometidas al procedimiento del GC frente a disección axilar convencional.³⁻⁶ En ninguno de estos estudios se documentaron diferencias en la efectividad del procedimiento en comparación con la disección axilar de los niveles I y II para determinar la presencia o ausencia de metástasis.

En relación con la técnica del GC, varios estudios han demostrado una elevada concordancia independientemente del sitio de inyección, ya sea del radioisótopo o del colorante.⁷ La técnica de localización preferida es con doble marcador (radiomarcador y colorante); sin embargo, varios estudios han documentado que en sitios donde no se cuente con un departamento de medicina nuclear, la realización del GC con colorante es una técnica válida, con tasas de identificación similares a las logradas con doble marcador.^{8,9}

Se requiere un equipo experimentado para la realización de la técnica del GC.¹⁰ En caso de no existir un equipo con experiencia, las pacientes con cáncer

de mama invasor en estadios clínicos I y II deben ser referidas a instituciones donde exista la posibilidad de etapificar la axila mediante GC. Se recomienda asimismo la realización de GC en los casos de carcinoma ductal *in situ* extenso que va a ser tratado con mastectomía, dado que de documentar carcinoma invasor en la pieza quirúrgica no es posible realizar GC.

No todas las pacientes son candidatas a la realización de un GC. El procedimiento exige axila clínicamente negativa o bien corroboración (mediante biopsia por aguja de corte o aspiración con aguja delgada) de que los ganglios sospechosos son negativos para enfermedad metastásica.

La realización del GC antes o después de quimioterapia neoadyuvante es un tema controvertido. Algunos estudios han reportado tasas de falsos negativos superiores al 20% cuando se realiza GC en este contexto clínico;^{11,12} otros por lo contrario, informan tasas de detección y exactitud similares a las del GC realizado en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia.^{12,13} En este contexto, algunos autores plantean que el GC sólo es exacto después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes que al inicio presentan axila clínicamente negativa.¹⁴

La tasa de identificación del GC después de quimioterapia neoadyuvante ha sido invariablemente más baja en pacientes con axila clínicamente positiva en comparación con aquellas con axila negativa antes de la quimioterapia; sin embargo, algunos reportes no han hallado diferencia estadísticamente significativa (88.6% vs. 97.6%). Algunos autores recomiendan la realización del GC antes del inicio de la quimioterapia neoadyuvante; el tratamiento axilar post-tratamiento se basa en el resultado del mismo.

El significado clínico de un GC negativo por H-E y positivo mediante tinción de IHQ para citoqueratina no es claro. Dado que todos los estudios basan sus decisiones de tratamiento en la tinción con H-E, no se recomienda la tinción rutinaria con IHQ y las decisiones deben tomarse solamente con base en la tinción con H-E. La recomendación se ve forzada por un estudio aleatorizado reciente de pacientes con ganglios negativos por H-E quienes fueron evaluadas con IHQ para citoqueratina y no se documentó ventaja en la supervivencia a 5 años.^{15,16} En la situación poco frecuente en la que la tinción con H-E es equívoca puede recurrirse a tinciones de IHQ.

Aunque se han realizado muchos intentos para identificar cohortes de pacientes con GC positivos que tengan un riesgo suficientemente bajo de compromiso de ganglios no centinela y en quienes se pueda evitar completar la disección axilar, esto hasta el momento no ha sido posible.¹⁷

Un estudio aleatorizado (ACOSOG Z0011) comparó GC exclusivamente vs. GC seguido de disección axilar cuando era positivo en mujeres mayores de 18 años de edad, con tumores T1/T2, menos de 3 GC positivos y sometidas a

cirugía conservadora seguida de irradiación mamaria completa. No hubo en el estudio diferencia en recurrencia locorregional, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global entre los 2 grupos de tratamiento. Sólo el estado de RE negativos, la edad menor de 50 años y la ausencia de terapia adyuvante sistémica se asociaron con una reducción en la supervivencia global.¹⁸

Con base en estos resultados, posterior a la escisión del GC, si la paciente tiene un tumor T1 o T2, 1 o 2 GC positivos, no ha sido tratada con quimioterapia neoadyuvante y será sometida a cirugía conservadora con radioterapia adyuvante, puede existir la opción de no realizar la disección axilar.¹⁸

En el estudio AMAROS menciona que la disección axilar y la radioterapia a axila en presencia de 1 GC positivo dan un control excelente y comparable en caso de tumores T1 y T2 con ganglios axilares no palpables, teniendo la radioterapia menor morbilidad.¹⁹⁻²¹

La disección axilar de los niveles I y II se recomienda para el tratamiento de pacientes con ganglios clínica o citológicamente positivos. En caso de contar con el recurso, en pacientes con ganglios clínicamente positivos se recomienda confirmación citológica guiada por US. En caso de ser negativo, la paciente es candidata a mapeo linfático con GC. Si se documenta enfermedad axilar antes de la quimioterapia neoadyuvante por cualquier método (biopsia por aspiración, GC), se recomienda disección axilar al término del tratamiento.

En la disección axilar tradicional de los niveles I y II se recomienda evaluar al menos 10 ganglios para una correcta etapificación de la axila. En caso de tener menos de 10 ganglios, el manejo se realizará en forma individualizada de acuerdo a las características de la paciente. La disección de los ganglios del nivel III solamente está indicada si existe enfermedad macroscópica a ese nivel.

En casos seleccionados (pacientes que tengan tumores de histología particularmente favorable por ejemplo mucinosos y tubulares menores a 2 cm, pacientes en quienes la selección de la terapia adyuvante no se vea afectada por el procedimiento), puede obviarse el manejo axilar.

Reconstrucción mamaria

La reconstrucción mamaria debe ofrecerse a toda paciente que va a ser sometida a una mastectomía. Puede realizarse en forma inmediata o tardía.

Las ventajas de la reconstrucción inmediata son:

1. Gran beneficio psicológico.
2. Un procedimiento quirúrgico menos.
3. Menor formación de fibrosis y retracción cicatricial.

Métodos disponibles para la reconstrucción mamaria

- a. Reconstrucción con materiales aloplásticos
- b. Reconstrucción con tejidos autólogos
- c. Combinación de ambos métodos

El método para elegir el tipo de reconstrucción mamaria debe contemplar:

- a. Tipo de mastectomía.
- b. Terapia adyuvante (si la paciente va a recibir o ya recibió radioterapia).
- c. Tejidos disponibles para la reconstrucción.
- d. Tamaño y forma de la mama contralateral.
- e. Existencia o no de enfermedades asociadas.
- f. Expectativas de la paciente
- g. Familiaridad con las diferentes técnicas de reconstrucción

Las pacientes deben considerar:

- a. Técnica deseada (hay quienes solicitan una técnica conocida).
- b. Número de procedimientos que cada técnica quirúrgica conlleva.
- c. Cicatrices resultantes del procedimiento.
- d. Si desea o no que se modifique la mama contralateral.
- e. Deseo o rechazo del uso de implantes.
- f. Riesgos y beneficios de cada cirugía.
- g. Costo de cada procedimiento.

Técnicas de reconstrucción mamaria

Reconstrucción mamaria con expansor seguido de implante¹

Indicaciones:

- Piel suficiente en cantidad y buena calidad.
- Preservación del músculo pectoral.

Complicaciones:

- I. Expansor:
 - Infección.
 - Necrosis / exposición.
 - Dehiscencia.
 - Seroma.
 - Hematoma.
- II. Implante:
 - Contractura capsular.
 - Desplazamiento.
 - Asimetría.
 - Menor naturalidad.

Reconstrucción mamaria con tejidos autólogos (colgajos)²

Indicaciones:

- Piel insuficiente para expansión.
- Piel con daño por radioterapia.
- Ausencia de músculo pectoral mayor.
- Depresión infraclavicular.
- Rechazo de implantes.

Ventajas de la reconstrucción de mama con tejido autólogo vs. materiales aloplásticos³⁻⁵

Ventajas:

- Mejores resultados estéticos a largo plazo.
- Reconstrucción de apariencia más natural.
- Consistencia casi idéntica a la de una mama normal.

Desventajas:

- Tiempo quirúrgico más prolongado.
- Mayor tiempo de recuperación.
- Complicaciones del sitio donador.

Opciones de reconstrucción con tejido autólogo:

1. Colgado dorsal ancho.
2. Colgajo TRAM pediculado y colgajos libres de abdomen.
3. Colgajos libres no TRAM.

Reconstrucción mamaria con colgajo dorsal ancho⁶

Ventajas:

1. Confiabilidad del colgajo.
2. Coloración y textura muy similares a las de la mama.

Desventajas:

1. Se requiere un implante para dar volumen hasta en un 90% de los casos.
2. Cicatriz hipertrófica en área donadora.
3. Alto porcentaje de formación de seroma.

Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM⁷⁻⁹

Opciones vasculares:

- Pediculado en un solo músculo.
- Pediculado con ambos músculos.
- Supercargado.
- Retardado. Libre.

Opciones de colgajos libres de abdomen^{10,11}

- De perforante (DIEP).
- Preservador de músculo.

- Basado en la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA).

Ventajas de los colgajos libres de abdomen vs. TRAM pediculado^{12,13}

1. Mayor flujo sanguíneo.
2. Menor incidencia de necrosis grasa.
3. Menos cambios de coloración y atrofia.
4. Mayor versatilidad para su remodelación.
5. Menor cantidad de músculo.
6. Menor morbilidad en el área donadora.
7. Ausencia de abultamiento en epigastrio.

*Reconstrucción mamaria con colgajos libres no TRAM*¹⁴

- Glúteo superior.
- Glúteo inferior.
- Transverso de gracilis (cara interna del muslo).

Estos colgajos están indicados cuando no se cuenta con el colgajo TRAM, por una dermolipectomía previa.

Radioterapia y reconstrucción mamaria

La reconstrucción mamaria con tejidos autólogos no está contraindicada en pacientes irradiadas o con indicación de radioterapia postoperatoria, ya que el resultado cosmético y el riesgo de complicaciones es equivalente.¹⁷⁻¹⁹

Complicaciones asociadas a radioterapia

Problemas de cicatrización

- Fibrosis.
- Necrosis del colgajo.
- Contracturas capsulares.
- Desplazamiento del implante.
- Disminución del volumen mamario.
- Mala simetría y proyección.

Conclusiones

La cirugía reconstructiva juega un papel muy importante en la paciente con cáncer de mama tratada con mastectomía o cirugía conservadora.

El manejo multidisciplinario permite optimizar las posibilidades de control oncológico y en estrecha coordinación de las modalidades de tratamiento que incluyen la radioterapia, tratamiento sistémico y la cirugía. Con el conocimiento apropiado de todos estos aspectos, el cirujano reconstructor podrá ofrecerle a cada paciente opciones individualizadas para satisfacer sus expectativas.

Mastectomía reductora de riesgo

El uso de este tipo de mastectomía se ha incrementado en parte por una sobreestimación del riesgo de cáncer mamario tanto por médicos como por pacientes. Es una opción a considerar cuando el riesgo de desarrollar cáncer de mama se encuentre elevado. Dado que son pocas las pacientes que tendrán un beneficio en la supervivencia global, se recomienda una discusión multidisciplinaria para determinar el riesgo individual además de las alternativas de prevención. La discusión puede ser apropiada si la paciente la solicita y en cualquiera de las siguientes situaciones:¹⁻³

- Edad temprana de presentación.
- Antecedente familiar de cáncer de mama que sugiera patrón hereditario.
- Dificultad para el seguimiento.

La paciente deberá ser informada sobre los riesgos y beneficios, así como acerca del hecho de que el procedimiento no ofrece una protección absoluta para cáncer de mama y tiene implicaciones en la imagen corporal y efectos psicosexuales secundarios.³

Si se realiza una mastectomía reductora de riesgo, es necesario utilizar los límites anatómicos de una mastectomía terapéutica con preservación cutánea y del complejo areola-pezones, sin necesidad de estadificación axilar.^{4,5}

Indicaciones potenciales para la mastectomía reductora de riesgo sin diagnóstico de cáncer

1. Antecedente familiar evidente de cáncer sin susceptibilidad genética demostrable como:
 - Edad temprana de aparición de cáncer (< 40 años).
 - Dos cánceres primarios de mama o de ovario/trompa de Falopio/primario de peritoneo, en familiares de primer grado o 1 en primer grado con 2 en segundo grado.
 - Combinación de cáncer de mama con 1 o más de los siguientes: cáncer de tiroides, páncreas, tumores cerebrales, cáncer gástrico difuso, manifestaciones dermatológicas de leucemia/linfoma de la misma rama familiar.
 - Familiares con mutaciones conocidas de cáncer de mama.
 - Población de riesgo (mujeres judías Askenazi de cualquier edad con cáncer de mama o de ovario).
 - Antecedente de cáncer de mama en hombre.
 - Cáncer de ovario/trompas de Falopio/peritoneo
2. Mutación de genes de susceptibilidad BRCA 1 y 2.

3. Otras mutaciones que de manera menos frecuente se han asociado a cáncer de mama, como son mutaciones en los genes TP53 y PTEN (vinculados con síndromes de Li-Fraumeni y Cowden).
4. Factores de riesgo histológico (p. ej., neoplasia lobulillar *in situ*, hiperplasia atípica lobulillar y ductal).

Indicaciones potenciales para mastectomía reductora de riesgo contralateral (pacientes con diagnóstico actual o previo de cáncer de mama)

1. Reducción de riesgo.
2. Aspectos estéticos y reconstructivos (asimetría, balance).
3. Dificultad para vigilancia (densidad mamaria, microcalcificaciones difusas).
4. Biopsia de la mama contralateral con resultado histológico de neoplasia lobulillar *in situ* o hiperplasia atípica lobulillar o ductal.

XII. Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables

El oncólogo clínico deberá contar con información completa de las características del tumor; en particular, la expresión o no de los blancos terapéuticos (receptores hormonales y HER-2 neu) tiene importancia trascendental para brindar un tratamiento óptimo e individualizado.

Definición, indicaciones y objetivos

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global.¹⁻³ El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia ± quimioterapia ± trastuzumab) deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico, debido a las complicaciones y toxicidades que pueden relacionarse con el mismo.

Pacientes con ganglios positivos. Debido al alto riesgo de recaída en este grupo, todas las pacientes con ganglios positivos deberán recibir tratamiento sistémico adyuvante (quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab) cualquiera que sea el número de ganglios afectados.

Pacientes con ganglios negativos. Se recomienda el empleo de tratamiento adyuvante sistémico (quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab) cuando exista alguna de las siguientes condiciones:⁴⁻⁶

- Tumor > 1 cm (más de 3 cm para histologías favorables como cáncer tubular y mucinoso) con receptores hormonales positivos y HER negativo. (hormonoterapia)
- Tumor triple negativo > 5 mm. (quimioterapia)
- Tumor > 5 mm con sobreexpresión del oncogén HER-2 neu (quimioterapia + trastuzumab ± hormonoterapia)
- Oncotype DX con alta puntuación de recurrencia (≥ 31) si se cuenta con él. (quimioterapia + hormonoterapia)

Considerar también tratamiento sistémico (quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab) si está presente alguna de las siguientes características:

- Tumor de alto grado.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Oncotype DX con puntuación intermedia de recurrencia (18-30).
- Edad < 35 años.

Elección del tratamiento sistémico adyuvante

La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia entre la segunda y sexta semanas después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambas están indicadas, se iniciará con quimioterapia y al término de ésta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia en forma conjunta; esta última debe comenzar cuando concluya la primera.

A. Tratamiento adyuvante con quimioterapia

Lineamientos generales:

- La quimioterapia deberá ser indicada y debidamente vigilada por un oncólogo médico, en un área adecuada y con el auxilio de una enfermera especializada en oncología y aplicación de quimioterapia. Se deberá contar con los antieméticos necesarios para disminuir la toxicidad digestiva, así como con factores estimulantes de colonias para prevenir o tratar la neutropenia.
- Se recomienda el empleo de esquemas basados en antraciclinas debido al modesto beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global frente a esquemas previos como el CMF.^{1,3} Asimismo, la utilización de taxanos ha demostrado beneficio clínico moderado independientemente de la expresión de receptores hormonales, el número de ganglios axilares afectados o el estado menstrual.^{3,7,8}

- En las pacientes con tumores triple negativos se recomienda utilizar los mismos esquemas mencionados, dado que hasta el momento no hay evidencia para indicar otros regímenes o medicamentos.

La mayor evidencia de beneficio con quimioterapia adyuvante corresponde a los esquemas de tercera generación:

- FAC o FEC seguido de paclitaxel semanal.^{9-11,19}
- FEC-100 seguido de docetaxel trisemanal.^{12,19}
- EC/AC seguido de paclitaxel semanal.^{13,19}
- TAC.¹⁴
- TC.¹⁵
- Dosis densas de AC, seguido de dosis densas de paclitaxel.¹⁶
- Dosis densas de AC, seguido de paclitaxel semanal.¹⁶

Los esquemas de quimioterapia de dosis densas con AC bisemanal seguido de paclitaxel semanal más filgrastim logran una reducción de un 26% en el riesgo de recurrencia y de un 31% en la posibilidad de muerte.¹⁶

Respecto a la secuencia de aplicación entre antraciclinas y taxanos, un meta-análisis publicado recientemente apoya el uso de taxanos seguido de antraciclinas como una opción razonable en la práctica clínica diaria. Los resultados obtenidos en respuestas patológicas en algunos estudios clínicos fase III apoyan dicha sugerencia.¹⁷

La inclusión en adyuvancia de otros medicamentos como la gemcitabina, sales platinadas o capecitabina a los esquemas con antraciclinas y taxanos no se recomienda, ya que los estudios en neoadyuvancia no han demostrado beneficio clínico.¹⁸

B. Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

Premenopausia*

- El tamoxifeno (20 mg/día) por una duración mínima de 5 años es el tratamiento de elección en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos.
- En mujeres que permanecen premenopáusicas después de haber recibido quimioterapia (o que recuperan función ovárica en los primeros 8 meses posteriores al término de la quimioterapia) o con algún factor de alto riesgo (menores de 35 años, tumores mayores de 2 cm, ganglios positivos y grado histológico 3), se recomienda tratamiento por 5 años con doble bloqueo hormonal con exemestano más ablación ovárica (médica o quirúrgica).¹⁻³
- Se recomienda iniciar con ablación médica para valorar la tolerancia y los efectos adversos antes de recomendar un método ablativo

permanente. En caso de intolerancia o falta de acceso a exemestano, el uso de tamoxifeno más supresión ovárica se considera una alternativa.

***Definición de menopausia:** Pacientes con ooforectomía bilateral, edad \geq 60 años, edad \leq 60 años y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica y niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol en rangos de posmenopausia. En caso de tratamiento con tamoxifeno a edad \leq 60 años, son necesarios niveles de FSH y estradiol sérico en valores de posmenopausia. En las mujeres que al inicio de la quimioterapia sean premenopáusicas, la amenorrea no es indicador del estado de menopausia, por lo que se aconseja efectuar mediciones seriadas de estos niveles hormonales previo a la indicación de IA.⁴

Posmenopausia

- Los IA por 5 años se recomiendan como tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos.
- En las pacientes en quienes se inicie terapia con tamoxifeno por 2 a 3 años se recomienda continuar con un IA durante 2 a 3 años más.
- El tamoxifeno por una duración mínima de 5 años se recomienda en los casos de intolerancia, contraindicación o falta de acceso a IA.

Hormonoterapia adyuvante extendida

La hormonoterapia adyuvante extendida por más de 5 años se recomienda únicamente para mujeres posmenopáusicas.

Cinco años de tamoxifeno más 5 años de IA o continuar tamoxifeno por 5 años más es una opción en mujeres posmenopáusicas o en aquellas premenopáusicas al momento del diagnóstico que se han convertido en posmenopáusicas al término de los 5 años iniciales de tratamiento con tamoxifeno, especialmente en pacientes con enfermedad ganglionar positiva.⁵⁻⁷

No existe evidencia para administrar más de 5 años de un IA como tratamiento adyuvante.

C. Tratamiento adyuvante con terapias blanco (trastuzumab)

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu +++ por IHQ o FISH +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha permitido obtener beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída (HR 0.62) como en la supervivencia global (HR 0.66).¹⁻³

Se recomienda iniciar la adyuvancia con trastuzumab tempranamente junto con la quimioterapia con taxanos y posteriormente la antraciclina, ya que esta

secuencia ha logrado mejores resultados.⁴ No se recomienda el uso simultáneo de trastuzumab con antraciclinas dado que incrementa la cardiotoxicidad.

Se debe considerar el esquema TCH⁵ (docetaxel, carboplatino y trastuzumab) por 6 ciclos sin empleo de antraciclinas, en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (antecedentes de disfunción cardíaca, edad mayor, hipertensión, obesidad o uso previo de antraciclinas).

Actualmente se recomienda que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea por 1 año ya que aplicaciones por menor o mayor tiempo no han demostrado mejores resultados.^{6,7}

Las pacientes que reciban trastuzumab deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, especialmente aquellas con antecedente personal de enfermedad cardíaca o con alto riesgo. Deberá evaluarse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de comenzar este agente, cada 12 semanas y al finalizar el tratamiento. Todas las pacientes que reciban este medicamento deberán ser vigiladas por medio de ecocardiografía o gammagrama nuclear para detectar tempranamente una disminución de la función ventricular (**tabla 1**).

En la actualidad no está recomendado el tratamiento adyuvante con otras terapias blanco.

Tabla 1. Conducta a seguir para la vigilancia cardiológica y ajuste de dosis del fármaco.

| | Baja absoluta en FEVI | | |
|-----------------------------------|-----------------------|------------|------------|
| | < 10% | 10-15% | >15% |
| FEVI normal | Continuar | Continuar | Suspender* |
| 1-5% por debajo del LN de la FEVI | Continuar | Suspender* | Suspender* |
| > 5% por debajo del LN de la FEVI | Suspender* | Suspender* | Suspender* |

LN: Límite normal; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

*Repetir FEVI en 4 semanas.

Toxicidad a mediano y largo plazos derivada del tratamiento médico del cáncer mamario

El diagnóstico temprano y la implementación de los nuevos avances terapéuticos han mejorado el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama temprano, causando un incremento importante en el número de sobrevivientes. Es

por ello que conocer las toxicidades derivadas del tratamiento médico y estar familiarizado con el manejo recomendado de las mismas, resulta fundamental dado el gran impacto que producen en la calidad de vida de las enfermas.¹

a) Cardiotoxicidad

Antraciclinas

La cardiotoxicidad asociada al uso de adriamicina o epirubicina se presenta como una disfunción sistólica asintomática, con disminución de la fracción de eyección (FE) que excede incluso el 15% cuando se usan dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 240 mg/m². El riesgo de desarrollar cardiotoxicidad con epirubicina es de 1% con dosis acumuladas de 550 mg/m² y de 1.5% con dosis acumuladas de 700 mg/m², aumentando de manera importante con dosis más altas por lo que no se recomiendan dosis mayores a 900 mg/m². Un porcentaje reducido de pacientes puede presentar insuficiencia cardiaca que aumenta con la dosis acumulada y por lo general no es reversible.²

Los factores de riesgo asociados son:

- Edad mayor a 65 años.
- Historia de hipertensión o comorbilidades cardiacas.
- Dosis acumuladas altas (1% de riesgo con dosis de 240 mg/m², 5% con 400 mg/m² y un incremento notorio en el riesgo a partir de 550 mg/m² de adriamicina).
- Historia de radiación a mediastino.
- Combinación con trastuzumab.

Recomendaciones

- Realizar ecocardiograma o técnica de adquisición sincronizada múltiple (MUGA) basal en pacientes mayores de 50 años o en mujeres jóvenes con comorbilidades cardiacas.
- No exceder dosis (el riesgo es bajo con AC x 4, FAC x 4, EC x 4 o FEC x 4).
- Vigilar los síntomas clínicos y referir oportunamente a Cardiología.

Trastuzumab

La cardiotoxicidad por trastuzumab suele ser reversible, se asocia al daño causado por el bloqueo anti-HER-2 a nivel de los miocitos cardiacos. La incidencia de falla cardiaca es de 1.5% a 5%, pero la de disminución asintomática de la FE es de 4% a 20%. Los factores de riesgo son poco claros; sin embargo, se sabe que el riesgo es mayor en pacientes de edad avanzada, FE basal de 50% a 54%, comorbilidades cardiacas y uso de medicamentos antihipertensivos.^{3,4}

En pacientes tratadas con antraciclinas secuenciales el riesgo de cardiotoxicidad puede aumentar. El manejo con betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejora la FE y en muchos casos puede normalizar la función cardíaca. En pacientes seleccionadas es posible reiniciar el tratamiento con trastuzumab, lo que debe hacerse únicamente de manera conjunta con un cardiólogo.

Recomendaciones:

- Ecocardiograma o MUGA antes de iniciar el tratamiento y cada 3 meses hasta finalizarlo (es decir, meses 0, 3, 6, 9 y 12).
- Si la FE disminuye, suspender trastuzumab y tratar la falla cardíaca.
- Bajo la estrecha supervisión de cardiología es posible reiniciar el tratamiento si mejora la FE.

b) Leucemia y síndrome mielodisplásico

La leucemia mielocítica aguda y el síndrome mielodisplásico se han asociado al uso de agentes alquilantes y se presentan entre 5 y 7 años después del tratamiento.⁵ Con el uso de inhibidores de la topoisomerasa II incluyendo antraciclinas se ha reportado también incremento en el riesgo de neoplasias hematológicas secundarias, que se suelen presentar después 3 a 5 años. El riesgo asociado a taxanos no está debidamente caracterizado debido a que el uso de este tipo de fármacos es relativamente reciente.

La tasa acumulada a 5 años es de 0.24%, pero se eleva a 0.48% a los 10 años de finalizado el tratamiento. Comparadas con pacientes tratadas únicamente con cirugía, quienes reciben quimioterapia tienen un riesgo 6.8 veces mayor, y si son tratadas con quimioterapia y radioterapia el riesgo se incrementa 7.6 veces. Sin embargo, es importante recordar que el número absoluto de pacientes que desarrollan una neoplasia hematológica secundaria es pequeño con una tasa de 0.46/100 años-persona en pacientes tratadas con quimioterapia.⁶

c) Neuropatía

La neuropatía es una complicación muy frecuente en pacientes tratadas con taxanos. La incidencia es de 13% a 27% y varía dependiendo del tipo y frecuencia del taxano utilizado.⁷ En casos severos, esta complicación puede llegar a ser incapacitante y permanente. Los factores asociados con esta toxicidad son: edad avanzada, raza, obesidad, diabetes mellitus e historia de abuso de alcohol. A la fecha, no existe un método preventivo eficaz y las opciones terapéuticas tienen beneficio limitado.^{8,9}

Tratamiento:

- Duloxetina.
- Gabapentina, pregabalina: Beneficio limitado en estudios clínicos; el efecto aparece a dosis altas y después de semanas o meses de tratamiento. Su uso es limitado por la somnolencia y cansancio que ocasionan.
- Opioides (casos severos).
- Antidepresivos: Nortriptilina, venlafaxina y fluoxetina han mostrado efectos en manejo de neuropatía diabética y neuralgia posherpética. No hay datos en pacientes con neuropatía asociada con el uso de taxanos.
- Acupuntura.
- Terapia de relajación.
- Terapia ocupacional.
- Neuroestimulación eléctrica.
- Masaje.

d) Fatiga

Se denomina así a la sensación persistente de cansancio asociada de manera no proporcional a actividades físicas. Se presenta hasta en el 80% de las pacientes tratadas con quimioterapia, persistiendo por 6 a 12 meses después de la finalización de la misma en un 30% de los casos. Desafortunadamente las estrategias terapéuticas son limitadas y la mejoría de los síntomas es lenta. La evidencia ha demostrado que incrementar la actividad física es la estrategia más eficaz para mejorar la fatiga.¹⁰

Recomendaciones:

- Evaluar la presencia de fatiga a intervalos frecuentes.
- Si la fatiga es moderada a severa, descartar otras causas (recurrencia de la enfermedad, alteraciones vigilia-sueño, depresión, ansiedad, dolor, anormalidades nutricionales, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina D, etc.) y tratar según corresponda.

Intervenciones:

- Incremento de la actividad física (150 minutos de ejercicio aeróbico moderado a la semana y 2 a 3 sesiones de entrenamiento de fuerza)
- En pacientes que no se encuentren en condición de ejercitarse, se recomienda caminar o mínimamente, terapia física.
- Intervenciones cognitivas y psicosociales: Técnicas de relajación, grupos de apoyo, etc.

- Intervenciones mente-cuerpo: Yoga, acupuntura, masaje.
- Intervenciones farmacológicas: Este tipo de estrategias debe considerarse sólo cuando se han evaluado todas las alternativas mencionadas. Se puede usar modafanil o metilfenidato. Estudios aleatorizados han mostrado poca eficacia en pacientes con cáncer de mama, pero puede haber mejoría en casos de fatiga severa. La evidencia sugiere que la mejoría en los síntomas es frecuente cuando se usa modafanil durante el tratamiento, con eficacia limitada en pacientes que han concluido la terapia.^{11,12}

e) Disfunción cognitiva

Las causas de esta compleja toxicidad ocurrida a mediano y largo plazo son hasta el momento poco claras. La incidencia de daño cognitivo secundario a quimioterapia es de 20% a 30%. Existen reportes que señalan que 17% a 75% de las mujeres sufren cambios cognitivos a causa del tratamiento instituido y probablemente también por el impacto del diagnóstico. En la actualidad no existen intervenciones comprobadas para la prevención o para el manejo de las alteraciones cognitivas relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento del cáncer mamario; tampoco las guías internacionales proponen lineamientos específicos.¹³ En pacientes con deterioro cognitivo persistente, la evaluación neuropsicología resulta fundamental.

f) Síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico

La prevalencia de los síntomas climatéricos inducidos por la quimioterapia y el tratamiento hormonal (bochornos y sudoraciones nocturnas, reseca y atrofia vaginales, incontinencia, dispareunia, insomnio, irritabilidad, artralgias, fatiga), varía de acuerdo con la edad, el tipo de tratamiento y el número de ciclos de quimioterapia administrados. Estos síntomas llegan a estar presentes en más del 40% de las pacientes.

Dado que la terapia hormonal de reemplazo está contraindicada, se han utilizado múltiples medicamentos con resultados por lo general no satisfactorios.

Recomendaciones:¹⁴

- Ejercicio físico.
- Respiración pausada.
- Relajación muscular, meditación, yoga.
- Terapia cognitivo-conductual.
- Combinación de intervenciones conductuales.
- Hipnosis.

- Acupuntura.
- Venlafaxina.

g) Insuficiencia ovárica por quimioterapia

Todas las pacientes en edad fértil deben ser informadas acerca de la probable pérdida de la función ovárica y referidas a un especialista en oncofertilidad si es posible. Se han producido importantes avances en este campo pues existen clínicas de oncofertilidad que proponen criopreservación o bien protocolos de estimulación o de protección ovárica con buen margen de seguridad. Hay evidencia de que en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos, el uso de goserelina simultáneo con la quimioterapia ayuda a preservar la función ovárica. La sección sobre el cáncer de mama en mujeres jóvenes incluye una revisión más detallada sobre el tema.

Se dispone de evidencia limitada que indica que en sobrevivientes de cáncer de mama, el embarazo posterior a un tratamiento no incrementa las tasas de recurrencia y no compromete la salud del producto. Se recomienda que las pacientes que desean embarazarse, lo hagan al menos 3 o 4 años después del diagnóstico. Estas pacientes deben recibir asesoría estrecha de su oncólogo y ginecólogo.¹⁵

XIII. Radioterapia adyuvante

Radioterapia posoperatoria en el manejo conservador

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora deberán recibir radioterapia externa a la mama con 2 campos tangenciales. La dosis será de 45 a 50,4 Gy en 25 o 28 fracciones. La dosis adicional al lecho tumoral será de 10 a 16 Gy ya sea con fotones, haz de electrones o braquiterapia intersticial, según la disponibilidad de los equipos de radioterapia y la experiencia del radiooncólogo.

Se insiste en que el cirujano deje referencias radio-opacas en los márgenes quirúrgicos para una mayor precisión en la administración de la dosis adicional.^{1,2}

El hipofraccionamiento (dosis mayor por fracción, menor número de fracciones y menor tiempo total de tratamiento) tiene las siguientes indicaciones: cirugía conservadora, pacientes ≥ 50 años, tumor pT1-T2, N0, márgenes negativos.

Para realizar hipofraccionamiento se requiere una planeación en 3D. Dentro de la mama a lo largo del eje central, la dosis mínima no debe ser menor a 93% y la máxima no mayor a 107% (+/- 7%) con respecto a la dosis de prescripción. La indicación de radioterapia hipofraccionada posmastectomía o a las áreas ganglionares no está indicada.^{3,4}

Otra alternativa de tratamiento conservador en la etapa T1 N0 M0 para los tumores de menor tamaño es la radioterapia acelerada parcial de la mama. Las indicaciones recomendadas son en pacientes mayores de 65 años, sin mutación BRCA, con T < 2 cm, margen quirúrgico mayor a 2 mm del límite de corte, con receptores hormonales positivos, sin multicentricidad ni multifocalidad y ganglios linfáticos negativos.^{5,6}

En las pacientes que no recibirán tratamiento sistémico, diferir el inicio de la radioterapia más de 2 meses después de la cirugía conservadora afecta negativamente el control local de la enfermedad y aplazarla 3 meses disminuye la supervivencia, por lo que se recomienda iniciarla como máximo 2 meses después.^{1,2}

En las pacientes que reciben quimioterapia adyuvante se recomienda iniciar la radioterapia al concluir ésta y no exceder más allá de los 6 meses después de la cirugía.

Indicaciones de radioterapia adyuvante a cadenas ganglionares⁹⁻¹¹

Axila. Ya sea como parte del manejo conservador o de una mastectomía radical modificada, las pacientes deberán recibir radioterapia a la axila en el caso de invasión a 4 o más ganglios. Sin embargo, por estudios aleatorizados y retrospectivos existe evidencia de que en el grupo de 1 a 3 ganglios positivos el beneficio de la radioterapia es igual al que se obtiene en el grupo de 4 o más, por lo que se recomienda valorar la irradiación adyuvante en pacientes con este número de ganglios. Aparentemente existen subgrupos de pacientes con factores de riesgo asociados, en quienes es posible definir con mayor precisión la indicación: receptores hormonales negativos, invasión linfoscavular, tumores de alto grado (SBR III), T ≥ 5 cm inicial.

En el caso de 1 GC positivo sin disección ganglionar, se recomienda la irradiación cuando haya factores de riesgo.

Cadena mamaria interna. Las indicaciones son ganglios positivos por clínica o imagen y el cáncer inflamatorio. El beneficio es limitado y debe evaluarse la toxicidad cardíaca potencial en cada paciente en función de los factores de riesgo ya conocidos para recurrencia.^{12,13}

Supraclavicular. Deberá irradiarse cuando es clínicamente positiva, cuando haya 4 o más ganglios axilares positivos, o tumores mayores de 5 cm. Sin embargo, con 1 ganglio positivo en axila, se deberá valorar la presencia de otros factores de riesgo, así: en posmenopáusicas: > T2, márgenes estrechos o positivos o permeación vascular y en premenopáusicas 2 de estos factores.

Es obligatorio usar la técnica que produzca menor toxicidad a nivel de plexo braquial.

Radioterapia a la pared torácica posterior a mastectomía¹⁴⁻¹⁶

El volumen blanco a irradiar incluye la pared torácica, la cicatriz de mastectomía y los orificios de drenaje.

La pared torácica se irradia en caso de que exista una o varias de las siguientes condiciones:

- Lesión primaria mayor a 5 cm.
- Invasión a la piel o a la fascia del pectoral.
- Permeación tumoral de los linfáticos dérmicos.
- Invasión linfovascular y tumores de alto grado.
- Margen quirúrgico positivo o margen a 1 mm.
- Enfermedad positiva infraclavicular o supraclavicular.

Radioterapia asociada a quimioterapia y a terapias blanco

El uso de la radioterapia concomitante a la quimioterapia no se recomienda debido al incremento en la toxicidad, por lo que cuando ambas estén indicadas, la quimioterapia deberá ser el tratamiento inicial.

La indicación de la radioterapia está regida por la etapa clínica inicial, independientemente de la respuesta patológica.¹⁷

No existe en la actualidad evidencia que contraindique la radioterapia concomitante con terapias blanco en pacientes con tumores que sobreexpresan HER-2 neu; sin embargo, debido al aumento conocido de cardiotoxicidad de este medicamento, se precisa un seguimiento más prolongado de las pacientes para conocer la aparición de posibles secuelas cardiovasculares tardías por esta combinación.

Hay información reciente de que la radioterapia posmastectomía mejora la supervivencia en algunos subtipos moleculares, particularmente en el luminal A.¹⁸⁻²⁰

XIV. Tratamiento neoadyuvante del cáncer mamario etapas II y III incluyendo el localmente avanzado

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). En este grupo se incluyen los carcinomas mamarios en estado III; no obstante, para fines de tratamiento se agregan también ciertos casos en etapas IIA y B, T2-3 N0 M0 o T1-2 N1 M0.

El estudio inicial de todas estas pacientes deberá incluir evaluación clínica y de imagen del tumor primario. En pacientes con etapa III deberá incluir también imagen de los sitios potencialmente metastásicos más comunes a través de

una telerradiografía de tórax y ultrasonografía hepática o tomografía axial computarizada de tórax y abdomen, además de un rastreo óseo. La realización de estudio de RM de mama está indicada en pacientes con cáncer de mama hereditario y/o cáncer de mama asociado al embarazo. La PET-TC no está indicada como estudio de extensión de rutina.

Deberá realizarse biopsia del tumor primario con aguja de corte o biopsia quirúrgica abierta, incluyendo un segmento de piel cuando se considere útil. Se requiere un estudio histológico completo que incluya la evaluación de receptores hormonales y HER-2 neu.^{1,2}

La propuesta terapéutica la definirá el grupo médico multidisciplinario y se basará en las características de cada paciente (edad, estado menstrual, enfermedades concomitantes, preferencias, etc.), el estado clínico de la enfermedad y las variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario.

El tratamiento habitualmente incluye quimioterapia neoadyuvante y trastuzumab en tumores HER-2 neu positivos, cirugía, radioterapia y a la postre hormoterapia en caso de cáncer de mama con receptores hormonales positivos.^{2,3}

En los casos en los que la enfermedad sea técnicamente resecable y no sea factible o deseada por la paciente una cirugía conservadora de mama, o se considere que la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante será escasa (ejemplo: tumores bien diferenciados, histología mucinoso o tubular, receptores positivos con títulos altos, HER-2 neu negativo), o su toxicidad muy alta y riesgosa, se recomienda la cirugía como procedimiento inicial.^{3,4}

Tratamiento neoadyuvante en pacientes con estadios operables e inoperables

Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en estadios localmente avanzados, en el presente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en pacientes con tumores considerados inicialmente operables, mayores a 2 cm y/o con ganglios positivos. Si la paciente inicia con quimioterapia neoadyuvante, se recomienda realizar marcaje del sitio del primario para una adecuada valoración previa a la cirugía.

Las ventajas de la quimioterapia neoadyuvante son:

1. Incrementar las posibilidades de cirugía conservadora.
2. Conocer la respuesta patológica al tratamiento,⁵ ya que la respuesta patológica completa (RPC) se asocia a un mejor pronóstico.

Quimioterapia neoadyuvante

Hoy en día se considera que el estándar de quimioterapia es 3 a 4 ciclos de antraciclinas y 3 a 4 ciclos de taxanos ± trastuzumab en casos de tumores

HER-2-positivo antes de la cirugía, ya que se asocia con mayores posibilidades de RPC.⁶

Por otra parte, la posibilidad de obtener RPC posterior a una terapia neoadyuvante óptima varía de acuerdo al subgrupo: Hormono-sensible/HER-2 negativo = 7%, triple negativo = 30%, y HER-2 positivo = 45 a 65%.³

Existe evidencia de beneficio en RPC con la adición de carboplatino al esquema de antraciclinas y taxanos en las mujeres con tumores triple negativos, por lo tanto se considera una opción en este subgrupo de pacientes; sin embargo este esquema se ha asociado con mayor toxicidad hematológica y no hematológica.^{7,8} La adición de otros agentes como vinorelbina, ixabepilona, capecitabina y gemcitabina no está indicada.^{9,10}

Terapias blanco en la neoadyuvancia

La adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad HER-2 positiva aumenta la RPC, con rangos de 32% a 67%. Por lo tanto, en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo, se recomienda el uso de trastuzumab neoadyuvante concomitantemente con taxanos.¹¹⁻¹⁵ No se recomienda la administración concomitante de trastuzumab con antraciclinas.¹⁶

No se recomienda el uso de terapia con doble bloqueo HER-2 con lapatinib. El empleo de doble bloqueo HER-2 con trastuzumab y pertuzumab está asociado a un aumento significativo en RPC, y su uso está siendo evaluado por las autoridades de salud en México.

El bevacizumab no tiene una indicación actual en el tratamiento neoadyuvante.^{17,18}

Hormonoterapia neoadyuvante

La hormonoterapia neoadyuvante está indicada solamente para incrementar la posibilidad de cirugía conservadora. La hormonoterapia neoadyuvante con IA se recomienda en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos y etapas II; también en aquellas pacientes con etapas III y en quienes la toxicidad de la quimioterapia no sea aceptable o que padecen múltiples comorbilidades.^{24,25}

Tras iniciar la hormonoterapia, si se obtiene respuesta objetiva se recomienda continuar el tratamiento por al menos 4 a 6 meses²⁶ seguido del tratamiento quirúrgico local. Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante conforme a la respuesta patológica y las condiciones de la paciente.

Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante

Después de cada ciclo de quimioterapia deberá valorarse la respuesta al tratamiento clínicamente; tras la administración de 3 a 4 ciclos, se recomienda

evaluar la respuesta clínica y radiológicamente (mediante mastografía y/o US). Si existe respuesta objetiva se continuará el tratamiento neoadyuvante hasta completarlo.

Por otra parte, si no hay respuesta o bien en presencia de datos de progresión pueden realizarse las siguientes acciones dependiendo de la resecabilidad del tumor:

1. Considerar cambio de esquema de quimioterapia (taxanos ↔ antraciclina) por 2 a 4 ciclos más. Posteriormente:
 - a. Si es operable, realizar cirugía radical y radioterapia adyuvante.
 - b. Si no es operable, se puede emplear tratamiento con radioterapia.
 - Si se obtiene respuesta y se puede reseca, se debe proceder a la cirugía.
 - Si no hay respuesta, se administrará quimioterapia de segunda línea.

Tratamiento posterior a neoadyuvancia

De acuerdo con la respuesta,^{1,2} una vez concluida la quimioterapia neoadyuvante se podrá recurrir a una de las siguientes opciones:

- a. Respuesta clínica completa/parcial: Se evaluará la posibilidad de tratamiento conservador; los lineamientos para cirugía conservadora son similares a los del tratamiento inicial.³⁻⁶ Si no es elegible o deseado por la paciente, se realizará mastectomía radical modificada. El procedimiento de GC posquimioterapia neoadyuvante es en algunos casos una opción de manejo (ganglios negativos por clínica y/o imagen).^{7,8}
2. En caso de enfermedad estable, si el tumor es resecable deberá efectuarse tratamiento quirúrgico; en caso contrario, se administrará radioterapia a la mama y a las áreas linfoportadoras y, dependiendo de la respuesta, podrá valorarse tratamiento quirúrgico o continuar manejo sistémico de segunda línea, incluidos hormonoterapia o trastuzumab si están indicados.
3. En caso de pacientes con receptores hormonales positivos se indicará hormonoterapia por al menos 5 años y en tumores HER-2 neu positivos se continuará el trastuzumab hasta completar 1 año.
4. No está indicado continuar con quimioterapia adyuvante si la paciente recibió las dosis completas en la neoadyuvancia de antraciclina y taxanos independientemente de la respuesta obtenida. En lo que respecta a la radioterapia, se recomienda que todas las pacientes con enfermedad localmente avanzada la reciban.

Cáncer de mama inflamatorio

El cáncer de mama inflamatorio debe tratarse con quimioterapia con o sin trastuzumab (HER-2 positivo) neoadyuvante según se ha descrito. Si hay respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, se debe realizar mastectomía radical y después administrar radioterapia. En caso de no ser resecable, se administrará radioterapia preoperatoria y se valorará cirugía radical. La dosis puede alcanzar 66 Gy.^{3,4}

Cirugía en enfermedad localmente avanzada

El tratamiento locoregional completo en el que se logra la extirpación y control de la enfermedad se relaciona con una mejor supervivencia. Por lo tanto, la cirugía y la radioterapia son trascendentales en el tratamiento del paciente con cáncer localmente avanzado. Con la quimioterapia neoadyuvante por otra parte, se pretende lograr un mayor número de cirugías conservadoras y de procedimientos quirúrgicos con menor complejidad.

Los criterios tradicionales de inoperabilidad inicial son:

- Tumor mamario fijado a la parrilla costal.
- Invasión extensa de la piel.
- Conglomerado ganglionar fijo a la pared o a una estructura irreseccable (vascular) (N2).
- Metástasis supraclaviculares ipsilaterales (N3).
- Carcinoma inflamatorio.
- Edema de brazo relacionado a un conglomerado ganglionar.

En algunos casos será factible realizar un procedimiento conservador inicial, bajo criterios de selección muy específicos (p. ej., T4b pequeños con N0 o N1). Aun siendo técnicamente resecables, no se recomienda con N2 o N3.

Criterios de manejo quirúrgico conservador después de un tratamiento sistémico primario:

- Previo al manejo neoadyuvante debe efectuarse el marcaje de la localización y extensión del tumor primario.
- Posterior al tratamiento sistémico primario se recomienda realizar estudios de imagen para evaluar la respuesta tumoral.
- En la cirugía se debe extirpar el segmento previamente afectado así como marcar y orientar la pieza quirúrgica para el estudio histopatológico cuidadoso. Deberá demostrarse la extirpación completa con márgenes negativos.
- En caso de un hallazgo de enfermedad tumoral en algún borde, deberá ampliarse para asegurar margen negativo; en caso contrario se realizará la mastectomía.

- Se recomienda marcar el sitio del tumor extirpado con grapas metálicas para que el tratamiento de radioterapia pueda ser más preciso.

El manejo ideal de la región axilar es aún controvertido. Tradicionalmente ha consistido en la disección axilar completa o al menos de los niveles 1 y 2, bien sea antes o después de la quimioterapia. Sin embargo, con base en la experiencia actual, en casos inicialmente considerados quirúrgicos, cuando tengan axila homolateral clínicamente negativa (N0) antes del tratamiento sistémico, es factible considerar el mapeo linfático axilar, que deberá realizarse con doble técnica (colorante y tecnecio 99 [Tc 99]) con el fin de tener un porcentaje de identificación aceptable.

Con la evidencia actual, el mapeo linfático después del tratamiento sistémico parece una opción razonable sin impacto en el control local.

La reconstrucción mamaria es una opción que deberá analizarse en todos los casos tratados con mastectomía, aun cuando sean localmente avanzados. El grupo quirúrgico y el de cirugía plástica deberán evaluar la mejor técnica y el momento adecuado para la reconstrucción. Estrictamente no existe contraindicación para que ésta sea inmediata, aunque debe considerarse que el índice de complicaciones puede incrementarse en los casos que requieran radioterapia posterior a la cirugía. También las técnicas de cirugía oncoplástica permiten resecciones más complejas y con mejores resultados estéticos.

Aspectos de radioterapia

La radioterapia en enfermedad localmente avanzada se utiliza generalmente en forma posoperatoria, siguiendo las recomendaciones mencionadas para pared torácica y ganglios linfáticos.¹⁻³

Las indicaciones actuales incluyen:

- En tumores T3 o T4 iniciales o márgenes quirúrgicos positivos se recomienda radioterapia a la pared torácica.
- Con 4 o más ganglios axilares positivos se recomienda radioterapia a la pared torácica y a las áreas axilar y supraclavicular; radioterapia a la cadena mamaria interna cuando esté indicado. Con 1 a 3 ganglios axilares positivos posmastectomía, la radioterapia se debe valorar con base en factores pronósticos de recurrencia.
- En caso de cirugía conservadora se indicará radioterapia de la manera habitual.
- Se deberá valorar radioterapia en casos de edad temprana, receptores hormonales negativos y escasa respuesta a la quimioterapia.

La dosis recomendada de radioterapia a la pared torácica y zonas linfoportadoras es de 50 Gy.

Enfermedad inflamatoria

Se recomienda radioterapia a pared torácica y a áreas axilares y supra e infra-claviculares. Se utilizan dosis mayores a 50 Gy. La dosis de 66 Gy se requiere en pacientes con alto riesgo de recurrencia (poca respuesta a quimioterapia, márgenes quirúrgicos cercanos, > 4 ganglios positivos posterior a quimioterapia neoadyuvante y edad < 45 años); quienes no presenten estos factores adversos para recurrencia pueden tratarse con 60 Gy.⁴⁻⁶

Toxicidad por radioterapia

Las dosis de tolerancia para los órganos a riesgo no se deben rebasar para evitar toxicidad. Estas dosis pueden medirse de acuerdo a la posibilidad de complicaciones en el 50% de pacientes a 5 o 10 años o de acuerdo a las restricciones de dosis según RTOG (Grupo de radioterapia oncológica de EUA); por ejemplo, el volumen del pulmón que recibe 20% de la dosis no debe rebasar el 20%.

Toxicidad aguda

La mayoría de las pacientes desarrollarán radioepitelitis a partir de la tercera semana de tratamiento. No hay terapia específica para prevenirla. Un 10 a 15% de las pacientes desarrollará radioepitelitis húmeda en pliegues cutáneos, lo cual no es causa de suspensión de tratamiento.¹

Toxicidad subaguda y crónica

Toxicidad pulmonar

El infiltrado radiográfico y la fibrosis intersticial localizada son comunes cuando se irradia el campo supraclavicular, sin repercusión clínica. La neumonitis subaguda se presenta en menos del 3% manifestada por tos que cede con antiinflamatorios.

Cuando los síntomas son severos el tratamiento consiste en cursos cortos de esteroide. El volumen de pulmón irradiado es un factor predictivo para el desarrollo de neumonitis.²

Toxicidad cardíaca

La complicación aguda es la pericarditis; a nivel coronario la toxicidad tiene un periodo de latencia mayor a 10 años. La muerte de origen cardíaco en pacientes radiadas se documentó antes de 1980 con el uso de técnicas 2D antiguas.^{3,4} Los volúmenes establecidos para prescripción se presentan en la

tabla 7.

Tabla 7. Restricciones dosis/volumen según RTOG*.

| ÓRGANO EN RIESGO | V20 | V10 | V5 |
|----------------------------------|-------|-------|-------|
| Pulmón | < 20% | < 35% | < 50% |
| Corazón Mama izquierda | < 5% | < 3% | |
| Corazón Mama derecha | 0% | < 10% | |

*Los valores se interpretan de la siguiente manera: V20 < 20% indica que el volumen del pulmón que recibe 20 Gy debe ser inferior a 20% y V10 < 35% indica que el volumen del pulmón que recibe 10 Gy debe ser menor a 35%.

Segundos primarios

Si bien el riesgo absoluto es relativamente bajo (1.13 RR), el número cada vez mayor de sobrevivientes a largo plazo subraya la necesidad de mejorar las técnicas de radiación para evitar rebasar las dosis de tolerancia a los tejidos normales.⁵

XV. Tratamiento del cáncer de mama metastásico

Introducción

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea, hasta el momento incurable, con manifestaciones clínicas variables. Su tratamiento depende del sitio y número de metástasis, así como de las características de la paciente, el fenotipo tumoral y la sensibilidad o la resistencia a los tratamientos médicos oncológicos previos.¹

En esta etapa la enfermedad no es curable; sin embargo, en coincidencia con la introducción de novedosos y más eficaces tratamientos sistémicos se ha observado en las 2 últimas décadas una mejoría en la supervivencia.^{2,3}

Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

- Prolongar el intervalo libre de progresión y la supervivencia global.
- Paliar los síntomas relacionados con la enfermedad.
- Mantener una adecuada calidad de vida con buen estado funcional.

Los factores clinicopatológicos más importantes para decidir la mejor estrategia terapéutica son:^{4,5}

- Edad.
- Síntomas relacionados con la enfermedad y estado funcional.
- Enfermedades concomitantes.
- Intervalo libre de enfermedad.

- Número y localización de metástasis.
- Tratamiento previo y respuesta al mismo.
- Receptores hormonales y HER-2.
- Preferencia de la paciente.

En pacientes con recurrencia tumoral, se recomienda realizar una biopsia de un sitio metastásico para confirmar el diagnóstico y determinar el estado de receptores hormonales y HER-2, ya que se ha demostrado que alrededor del 30% de los casos cambia su inmunofenotipo. Lo anterior significa que en una proporción importante de pacientes se deberá modificar el tratamiento evitando terapias insuficientes o excesivas.^{6,7}

Tratamiento de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama

A. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, y HER-2 neu negativo

En general, el tratamiento de elección en este subgrupo es la hormonoterapia dependiendo del estado menstrual. Sin embargo, en las pacientes con síntomas importantes y/o metástasis viscerales de progresión rápida, la quimioterapia de combinación deberá ser la primera opción ya que produce mayores porcentajes de respuesta y paliación.

Tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas

El tamoxifeno y/o la terapia combinada de tamoxifeno con supresión/ablación ovárica es el tratamiento de elección de primera línea en pacientes sin hormonoterapia previa. En caso de progresión con tamoxifeno, pero con respuesta inicial objetiva a éste, o cuando las pacientes hayan recibido terapia adyuvante previa reciente con este fármaco o exhiban intolerancia al mismo, se podrá indicar la ablación o supresión ovárica.¹⁻³

Tratamiento hormonal en pacientes posmenopáusicas

El tratamiento recomendado de primera línea son los IA o tamoxifeno.^{4,5} La elección dependerá de la disponibilidad de los fármacos y condiciones comórbidas de las pacientes; en caso de haber utilizado previamente tamoxifeno, lo indicado en segunda línea son los IA.

En primera línea también es una opción la combinación de anastrozol y fulvestrant, especialmente en mujeres recién diagnosticadas con enfermedad metastásica.⁶

Si las pacientes ya han recibido tamoxifeno o IA no esteroideos (anastrozol o letrozol), son varias las opciones de tratamiento:

- a. IA esteroideos (exemestano).^{7,8}
- b. Antiestrógeno puro (fulvestrant), a dosis de 500 mg por vía intramuscular mensualmente.^{9,10}
- c. Exemestano más everolimus.^{11,12}

En las pacientes con respuesta o claro beneficio clínico inicial con hormonoterapia y que progresan con una primera línea, deberán intentarse una segunda, tercera e incluso cuarta líneas hormonales dependiendo del fármaco utilizado previamente, dado que a menudo se obtiene de nuevo respuesta tumoral,¹³ lo que significa la posibilidad de supervivencia libre de quimioterapia con mejor calidad de vida. En el caso de resistencia comprobada al manejo hormonal, se deberá cambiar a quimioterapia. Para las pacientes con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta el máximo beneficio, se sugiere continuar con hormonoterapia de mantenimiento y el fármaco elegido se administrará hasta la progresión.

B. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu positivo

El tratamiento recomendado en este grupo de pacientes es quimioterapia más terapia anti-HER-2 (ver apartado de cáncer de mama HER-2 positivo y receptores hormonales negativos).

En pacientes posmenopáusicas en quienes no está indicada la quimioterapia, se recomienda el uso de un IA más lapatinib o trastuzumab.^{1,2}

En aquellas que reciben tratamiento con quimioterapia más terapia anti-HER-2 posterior a finalizar o suspender la quimioterapia se considera adecuado continuar el tratamiento con terapia anti-HER-2 más hormonoterapia.

C. Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo no candidato a hormonoterapia

Para elegir el tratamiento adecuado se deberán considerar varios factores entre los que figuran el tratamiento adyuvante previo (**tabla 8**) y el intervalo de terminación de la adyuvancia (menor o mayor a 1 año), ya que en aquellas pacientes que recayeron después de 1 año, la primera línea de quimioterapia puede incluir medicamentos suministrados previamente a menos que el fármaco utilizado haya condicionado toxicidad limitante. Las pacientes con tumores triple negativos tienen como única opción de tratamiento la quimioterapia, sin que sea posible recomendar en la actualidad un esquema específico.

Quimioterapia de primera línea: ¿en combinación o secuencial?

Se prefiere quimioterapia secuencial más que en combinación, a menos que la enfermedad atente contra la vida de manera inmediata (ver definición de crisis visceral*) y que la expectativa de vida permita sólo una oportunidad de tratamiento.¹

El beneficio más importante es menor toxicidad y mejor calidad de vida con monodroga secuencial comparada con la combinación.²

La piedra angular de la quimioterapia de primera línea comprende antraciclina y taxanos;^{3,4} sin embargo, si estos fármacos se administraron en adyuvancia se puede elegir capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, ixabepilona¹⁵⁻¹⁹ o eribulina.

En el caso de que se elija una combinación, se recomienda un taxano y capecitabina o gemcitabina ya que ambos esquemas se han asociado a mayores respuestas e intervalo libre de progresión comparados con el taxano solo.⁵⁻⁸ Los 2 esquemas exhiben igual eficacia por lo que la decisión sobre cuál elegir depende de los recursos de cada institución y de las características de las pacientes.

***Crisis visceral:** Disfunción orgánica grave manifestada por síntomas y signos, estudios de laboratorio y enfermedad rápidamente progresiva. No se refiere exclusivamente a la presencia de metástasis viscerales, sino que implica compromiso visceral importante que indica una terapia eficaz y de acción rápida, particularmente si otra opción de tratamiento después de una ulterior progresión no es potencialmente factible.¹

Tabla 8. Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo no candidato a hormonoterapia.

| Tratamiento adyuvante previo | Ninguno o sin antraciclina | Con antraciclina | Con antraciclina y taxanos |
|------------------------------|----------------------------|--|---|
| | FAC, FEC, AC, EC | Taxanos ± capecitabina ± gemcitabina | - Capecitabina* - Vinorelbina* - Gemcitabina* - Ixabepilona* - Eribulina* - Sales platinadas** |

* Dependiendo de los tratamientos administrados previamente, disponibilidad y características de las pacientes.

** Únicamente en tumores triple negativos.

En los casos en los que no existan síntomas urgentes a paliar (enfermedad sin crisis visceral), se puede elegir tratamiento secuencial iniciando con taxano en monoterapia.¹⁰⁻¹² En el caso de elegir paclitaxel se recomienda su uso semanal.¹³ En pacientes que experimentan progresión con estos esquemas, otra opción en caso de disponibilidad, es mesilato de eribulina con base en los resultados de un estudio fase III (EMBRACE),^{14,15} que demostró beneficio en la supervivencia global en comparación con el tratamiento de elección (13.1 vs. 10.6 meses, $p = 0.041$), independientemente del estado de los receptores hormonales.

El estudio 301 en el que se comparó a capecitabina con erubulina, no hubo diferencias en supervivencia global en toda la población (15.9 vs. 14.5, $p = 0.056$); no obstante, en el subgrupo de pacientes con tumor triple negativo, la supervivencia global fue superior para el brazo de eribulina (14.4 vs. 9.4 meses, $p = 0.006$).¹⁶

Existen algunos estudios que muestran efectividad del platino y sus derivados en tumores triple negativos. Sin embargo, no se han realizado estudios fase III que confirmen lo anterior por lo que este consenso no recomienda combinaciones con sales platinadas en primera línea.^{17,18}

La duración del tratamiento no se ha definido plenamente. Varios estudios han demostrado que continuar la quimioterapia puede incrementar el intervalo libre de progresión, pero sin prolongar la supervivencia.

En la práctica clínica se recomienda continuar la quimioterapia hasta progresión o toxicidad, dependiendo del fármaco aplicado (intravenoso u oral), dosis máximas acumuladas y calidad de vida de las pacientes.^{20,21}

D. Cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo

El tratamiento estándar de primera línea en este grupo de pacientes es docetaxel más trastuzumab y pertuzumab, ya que ha demostrado claramente un beneficio en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuestas.¹⁻³

En pacientes que no pueden recibir pertuzumab se debe considerar el uso de trastuzumab más taxano como una alternativa.^{4,5} En casos seleccionados el uso de vinorelbina más trastuzumab puede ser una opción.⁶

En pacientes previamente tratadas con un esquema basado en trastuzumab y pertuzumab y con progresión de la enfermedad, el tratamiento ideal de segunda línea es TDM-1.⁷

Los esquemas de tercera línea y subsecuentes se basan en el uso de lapatinib más capecitabina, lapatinib más trastuzumab o trastuzumab más un agente de quimioterapia.⁸⁻¹⁰

En todas las pacientes se recomienda mantener el bloqueo con terapia anti-HER-2 durante todas las fases del tratamiento antineoplásico, excepto en aquellos casos en que esté contraindicado ya que su impacto en el control de la enfermedad está demostrado.⁸⁻¹⁰

Bevacizumab

El uso de bevacizumab combinado con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico ha sido tema de controversia. Los reportes iniciales de 3 estudios fase III (ECOG 2100, AVADO² y RIBBON-1³) mostraron un aumento en la tasa de respuesta y en la supervivencia libre de progresión pero no en la supervivencia global. Un meta-análisis de los 3 estudios confirmó el beneficio en términos de tiempo libre de progresión (6.7 vs. 9.2 meses), sin un aumento en la tasa de supervivencia global.⁴

Por otra parte, en análisis realizados en distintos subgrupos de riesgo, se demostró que pacientes con tumores triple negativos obtuvieron un importante beneficio con la adición de bevacizumab. La supervivencia libre de progresión en la rama con bevacizumab alcanzó 8.1 meses.^{4,5}

Por este motivo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en contraste con la FDA, mantiene intacta su recomendación a este respecto. Las guías emitidas por ESMO (*European Society for Medical Oncology*) y NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) en 2015 recomiendan entre otros el esquema paclitaxel-bevacizumab en primera línea. En nuestro país, COFEPRIS también mantiene su indicación sin cambio.

Por lo anterior, la recomendación de este consenso respecto a la utilización de bevacizumab es en primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo (en combinación con paclitaxel), o en aquellos casos con HER-2 neu negativo y receptores hormonales positivos asociados a un curso biológico agresivo y con indicación de quimioterapia

Cirugía en cáncer de mama metastásico

El pronóstico de supervivencia para pacientes con cáncer de mama estadio IV ha mejorado en los últimos años. Con tratamiento multimodal se ha reportado en 23.4% a 5 años. El papel de la cirugía en pacientes en esta situación es controversial y para algunos autores es una opción que aumenta la supervivencia.^{1,2}

En pacientes con cáncer de mama metastásico se puede evaluar el tratamiento quirúrgico en 3 escenarios:

- A. Resección de enfermedad metastásica (primordialmente hepática y/o pulmonar).

- B. Resección del tumor primario en presencia de metástasis a distancia.
- C. Resección paliativa del tumor en presencia de ulceración o sangrado.

A) Resección de enfermedad metastásica

Metástasis hepáticas

Algunas de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico, presentan lesiones a nivel hepático, siendo éste el único sitio de enfermedad a distancia en una tercera parte de tales casos. Muchos estudios han evaluado la resección hepática en pacientes con cáncer de mama metastásico. Se ha reportado que la tasa de supervivencia a 5 años tras la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas oscila entre 18% y 61%.² Las técnicas quirúrgicas actuales permiten que la resección tenga una mortalidad posoperatoria inferior a 6% y una morbilidad entre 0.8% y 5.4% en centros de referencia.² Otra opción válida es utilizar ablación de las metástasis con radiofrecuencia o con termoterapia intersticial inducida con láser, con lo que se reporta supervivencia media de 30 a 60 meses y supervivencia a 5 años de 27% a 41%.³

En relación a factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para supervivencia en muchos de ellos.^{3,4} Otros factores predictores adversos para la supervivencia han sido el estatus de los receptores hormonales, la escasa respuesta a la quimioterapia, la invasión vascular, el número de metástasis y el intervalo libre de enfermedad < 1 año después de la resección primaria de cáncer de mama. Basado en lo anterior, deben considerarse para resección o ablación de metástasis hepáticas por cáncer de mama las pacientes con receptores positivos, intervalo libre de enfermedad > 1 año con una buena respuesta a la quimioterapia preoperatoria y metástasis única u oligometástasis en la que sea posible resección R0.²⁻⁴

Metástasis pulmonares

La resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares se puede realizar con baja morbilidad y mortalidad. Varios estudios retrospectivos han observado que 15% a 25% de las pacientes con metástasis por cáncer de mama, las presentan en pulmón o en el espacio pleural. La supervivencia a 5 años alcanza entre 27% y 54%.^{5,6}

Un hallazgo común a la mayoría de los estudios que evalúan el papel de la resección de las metástasis pulmonares, es que el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de metástasis pulmonares tiene un impacto muy significativo en la supervivencia. Otros factores asociados a

mejoría en la supervivencia han sido los RE positivos, positividad para HER-2 neu y metástasis solitarias.^{5,6} Igual que en el caso de las metástasis hepáticas, se deben considerar candidatas a metastasectomía pulmonar las pacientes con metástasis únicas e intervalo libre de enfermedad prolongado.

Otros sitios metastásicos

Se trata de grupos menos estudiados que no han exhibido beneficio en términos de supervivencia. Un ejemplo corresponde a las metástasis cerebrales; estas pacientes tienen un pronóstico desfavorable aunque se ha sugerido la utilidad de la resección paliativa.⁷ Otro ejemplo es el de las metástasis óseas, pacientes en quienes según varios reportes la resección quirúrgica no ha mostrado beneficio en el pronóstico.⁸ Además, en ambos casos la radioterapia es la modalidad paliativa de elección. Por otra parte, algunos estudios han encontrado que la resección de metástasis en esternón o caja torácica se asocia con incremento en la supervivencia.⁹ Menos estudiadas por su infrecuencia son las metástasis adrenales, ováricas y gastrointestinales; en estos casos no se recomienda la resección salvo en situaciones de paliación de síntomas.

B) Resección del tumor primario en enfermedad metastásica

Éste es un escenario clínico donde las controversias son aún mayores y la evidencia es escasa ya que las potenciales recomendaciones se basan en estudios retrospectivos con importante sesgo de selección. Varios estudios tanto institucionales como poblacionales han demostrado una ventaja en supervivencia cuando se realiza resección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama estadio IV.^{10,11} Se plantea que el dejar el tumor *in situ* sería fuente de nuevas metástasis, de forma que su remoción reduce la posibilidad de progresión de la enfermedad. Por otra parte, la reducción del volumen tumoral podría incrementar la eficacia de la quimioterapia, disminuyendo la probabilidad de aparición de clonas celulares resistentes.¹⁰

Todos los estudios que evalúan este problema son retrospectivos y las pacientes seleccionadas para cirugía no lo fueron en forma aleatoria sino por criterio del médico tratante, generalmente con base en menor carga tumoral, ausencia de metástasis viscerales y edad más joven, entre otros factores. Estudios que han controlado estadísticamente estas variables no han encontrado beneficio en la remoción del tumor por lo que cabe esperar los resultados de los estudios prospectivos aleatorizados en curso, indispensables para saber si el tratamiento locorregional puede mejorar el pronóstico en pacientes con cáncer de mama metastásico.¹²⁻¹⁴

Por lo tanto, actualmente se recomienda la resección del tumor primario en presencia de metástasis con fines paliativos (ulceración o inminente ulceración del tumor primario) con el objeto de mejorar la calidad de vida, sin impacto en la supervivencia. Los datos disponibles indican que es razonable seleccionar pacientes con características clínicas favorables, específicamente edad joven, buen estado general, enfermedad con receptores hormonales positivos, únicamente con enfermedad ósea y volumen tumoral limitado, o bien que hayan recibido tratamiento sistémico inicial y hayan presentado una respuesta excelente, para ser sometidas a tratamiento locorregional.¹⁰⁻¹⁶

C) Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica

En este escenario clínico no hay controversia y cuando exista ulceración del tumor o hemorragia del mismo, si éste es resecable con baja morbilidad, está indicada la cirugía. En caso de tumores primarios no resecables se puede considerar radioterapia paliativa.

Papel de la radioterapia en enfermedad metastásica

La indicación de radioterapia al tumor primario en pacientes con enfermedad metastásica se deberá decidir en el marco de un análisis multidisciplinario de cada caso en particular, de acuerdo a las características de la paciente, su estado funcional, volumen de irradiación y beneficio en la calidad de vida, independientemente de la extensión de la enfermedad, ya sea ósea o visceral.

Metástasis óseas

La radioterapia está indicada en metástasis óseas donde se recomiendan esquemas hipofraccionados, dosis de 30 Gy en 10 sesiones en 2 semanas o de 20 Gy en 5 sesiones.^{1,2} Otro esquema son 8 Gy en una sesión.^{3,4} No está contraindicado el uso de bifosfonatos durante la radioterapia.

Metástasis cerebrales

En el tratamiento de las metástasis cerebrales está indicada la radioterapia a encéfalo total, con esquemas de fraccionamiento de 30 Gy en 10 sesiones y 12 días, o 20 Gy en 5 sesiones.⁵

En pacientes con lesión única sin enfermedad extracraneal, primario controlado, lesión < 3 a 4 cm con desplazamiento de la línea media < 1 cm e índice Karnofsky > 70, sometidas a cirugía o radiocirugía de la lesión, también está indicada la radioterapia a encéfalo total, ya que aumenta la supervivencia comparativamente con la que resulta de la radioterapia a encéfalo total como único tratamiento. En casos menos favorables de lesión única, la radioterapia

a encéfalo total agregada a la cirugía o radiocirugía disminuye la recurrencia local y la muerte por causa neurológica por lo que también está indicada.^{6,7} La carcinomatosis meníngea se trata con fines paliativos.

Otras lesiones metastásicas

La radioterapia paliativa se usa también en caso de metástasis a piel y tejidos blandos, lesiones ulceradas, fungantes o sangrantes sin respuesta al manejo médico. Las metástasis oculares también se benefician del tratamiento con radioterapia.

Radioterapia estereotáctica extracraneal

Una nueva opción de radioterapia para oligometástasis es la radioterapia estereotáctica (SBRT por sus siglas en inglés), aplicada a sitios fuera del cráneo.⁸ La enfermedad oligometastásica se describe como una metástasis única aislada o menos de 5 lesiones. Puede considerarse la manifestación clínica de una progresión controlable de la enfermedad, curable con tratamientos locales. La SBRT es la alternativa para pacientes inoperables o de edad avanzada.⁹

La SBRT administra dosis altas en 3 a 8 fracciones, en promedio 7 Gy por fracción en 2 semanas. Tiene tasas de control equivalentes al tratamiento quirúrgico. Esta técnica requiere experiencia y entrenamiento especializado. Cada caso debe evaluarse en forma individualizada y multidisciplinaria.⁸

A) SBRT en metástasis hepáticas

La radioterapia estereotáctica está indicada en pacientes con metástasis hepáticas que no son candidatas a manejo quirúrgico o que rehúsan la cirugía. Las mejores candidatas son aquellas con buen estado funcional, enfermedad extrahepática ausente o estable, 3 lesiones o menos con diámetro máximo de 30 mm y un adecuado volumen y funcionamiento hepáticos. Puede usarse como modalidad única o posterior al fracaso de manejo sistémico.¹⁰

B) SBRT en metástasis pulmonares

Las candidatas deben tener adecuada función pulmonar, 3 o menos lesiones de 5 cm de diámetro mayor y localización periférica.¹¹

La SBRT ha demostrado ser superior en control local y supervivencia que la radioterapia externa y con tasas de control equivalentes al tratamiento quirúrgico. La toxicidad es limitada (menor al 3%, aunque puede aumentar hasta 9% en tumores centrales).¹² Las complicaciones son bajas y pueden incluir astenia, adinamia, tos, neumonitis y fractura costal. Las lesiones centrales requieren una planeación en 4D con sincronización de la respiración.

C) SBRT en metástasis óseas

La SBRT es una opción terapéutica útil en metástasis óseas en columna y otras localizaciones. Idealmente en pacientes con 5 o menos lesiones y tumor primario estable. Hasta 88% tienen mejoría total del dolor a largo plazo y las tasas de control local a 12 meses son de alrededor del 91%. La toxicidad aguda puede ser fatiga o efecto llamarada en un 10 %.¹³

Bifosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL), en metástasis óseas, adyuvancia y con inhibidores de aromatasa

Tanto los bifosfonatos como los inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL), permiten mejorar los resultados en el manejo de las metástasis óseas,³ la hipercalcemia maligna y la salud ósea al reducir la osteopenia y osteoporosis secundarias al tratamiento sistémico.^{1,2}

Metástasis óseas

- Los pacientes con evidencia radiográfica de metástasis óseas deben recibir tratamiento ya sea con denosumab (120 mg por vía subcutánea [SC] cada 4 semanas),⁴ ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa [IV] en 15 minutos)^{5,6} o pamidronato (90 mg IV en 2 horas) cada 3 a 4 semanas.^{5,7}
- La duración total del tratamiento con bifosfonatos debe ser de hasta 2 años. Después de 1 año de tratamiento y en caso de enfermedad estable, se recomienda la administración de ácido zoledrónico cada 12 semanas durante el segundo año⁸ y posteriormente reconsiderar su uso según la actividad de las metástasis óseas. No se conoce la duración óptima del tratamiento con denosumab.

Bifosfonatos en la terapia adyuvante

El uso de bifosfonatos como terapia adyuvante no está recomendado.^{9,10}

Pérdida ósea relacionada con los inhibidores de aromatasa

En las pacientes que inician con un IA, se debe realizar una densitometría mineral ósea (DMO) de cadera y columna,¹⁰⁻¹⁴ así como evaluar los factores de riesgo para fractura,^{15,16} siguiendo las conductas señaladas en la **figura 1**.

Se recomienda ácido zoledrónico a 4 mg IV cada 6 meses durante los 5 años de terapia con IA o denosumab 60 mg SC cada 6 meses por 2 años.

La determinación de biomarcadores de recambio óseo no se realiza rutinariamente en pacientes que reciben IA.^{12,13}

Figura 1. Flujoograma para valorar los riesgos de fractura.



Recomendaciones con el uso bifosfonatos e inhibidores de RANKL¹²⁻¹⁶

- Valoración oral previa a su administración.
- Examen de la cavidad oral cada 6 a 12 meses.
- Evitar las cirugías dentales durante el tratamiento.
- No se recomiendan en pacientes con infecciones orales preexistentes o con mala higiene bucal.
- El ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min.
- El denosumab debe usarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina < 40 mL/min.
- La paciente deberá recibir diariamente suplemento de calcio (1200 mg) y vitamina D (1000 mg).¹⁴
- Realizar DMO de control cada 1 a 2 años.

XVI. Cáncer de mama en mujeres jóvenes

La definición de “mujer joven” es variable entre distintos autores, aunque la mayoría establece un rango de edad entre los 35 y 40 años. Esta delimitación está basada en las diferencias observadas con respecto a los factores de riesgo, las características tumorales, los desenlaces clínicos y también, en los intereses particulares en comparación con mujeres que exceden tal límite de edad, en

términos de fertilidad, autoimagen, percepción de la calidad de vida, objetivos personales, etc.. Para la definición de paciente joven este Consenso considera un corte de edad de 40 años.

- La edad joven no debe ser por sí sola una razón para prescribir terapia local o sistémica más agresiva que las recomendaciones generales.^{1,2}
- Está altamente recomendado el tratamiento multidisciplinario, así como la planeación del tratamiento individual en los siguientes aspectos:
 - El apoyo psicosocial personalizado.
 - La consejería genética.
 - La referencia para preservación de reserva ovárica y fertilidad.
 - El abordaje de alteraciones sexuales y de imagen corporal.
- El diagnóstico, estudios de imagen y estadiaje en mujeres jóvenes debe seguir los algoritmos estándar coincidentes con aquellos para mujeres mayores (ver la sección correspondiente).
- Se puede dar consideración adicional al US y RM de mama en mujeres jóvenes, particularmente en casos de tejido mamario extremadamente denso y predisposición genética.
- Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de las mujeres jóvenes con cáncer de mama temprano no deben diferir de las indicadas para pacientes mayores.
- Aunque la edad joven es un factor de riesgo independiente para recurrencia local, el tratamiento con cirugía conservadora de mama y radioterapia no afecta la supervivencia global cuando se compara con el tratamiento quirúrgico con mastectomía y debe considerarse una opción en este grupo de pacientes.³⁻⁵
- En caso de tratamiento con cirugía conservadora, después de finalizar radioterapia adyuvante, se recomienda ofrecer una dosis adicional de 16 Gy al lecho tumoral.^{1,6,7}
- Las pacientes con cáncer de mama hormonosensible deben recibir terapia endocrina adyuvante por lo menos 5 años (ver sección pertinente). Si se utiliza un análogo GnRH en este grupo etario, debe administrarse mensualmente (no cada 3 meses) para optimizar la supresión y eficacia ovárica.⁸ Se debe verificar que la supresión ovárica sea adecuada con la medición de niveles de estradiol (meses 0, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60).⁹ En caso de supresión inadecuada, se deben discutir estrategias alternativas (ooforectomía quirúrgica o continuación con tamoxifeno solo).
- Las indicaciones para quimioterapia y radioterapia adyuvante son las mismas que para otras pacientes. Tampoco las recomendaciones

para el manejo del cáncer de mama avanzado difieren de las de otro grupo etario (Ver secciones pertinentes).

- A toda mujer joven (≤ 40 años) con cáncer de mama debe ofrecérsele consejería genética, independientemente del subtipo de cáncer de mama (ver sección pertinente).
- A quienes no recibieron consejería al momento del diagnóstico de cáncer de mama, ésta se debe ofrecer durante el seguimiento, para abordar los temas de monitorización y estrategias de reducción de riesgo de tumores primarios adicionales en la paciente y sus familiares.
- Todas las mujeres jóvenes deben ser informadas y aconsejadas sobre los riesgos y síntomas relacionados de la amenorrea y menopausia prematura resultantes del tratamiento antes de iniciar el tratamiento sistémico (quimioterapia o terapia endocrina).
- Antes de tomar cualquier decisión de tratamiento, se debe recomendar a las mujeres jóvenes recibir asesoramiento especializado en fertilidad y anticoncepción.
- Se puede considerar el uso de análogos GnRH concomitante con quimioterapia para la preservación de la función ovárica/fertilidad en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales negativos.^{10,11} Su uso en cáncer de mama hormonosensible aún es controversial.
- El uso de anticonceptivos hormonales exógenos está contraindicado en mujeres jóvenes sobrevivientes y se deben considerar estrategias alternas.
- Las pacientes deben ser informadas acerca de la posibilidad de embarazo incluso durante la terapia endocrina, a pesar de presentar amenorrea, y se debe informar la necesidad de un anticonceptivo no hormonal adecuado.
- Se recomienda realizar una prueba de embarazo previo al inicio del tratamiento sistémico con quimioterapia o con hormonoterapia.

XVII. Tratamiento en pacientes de edad avanzada

Para la definición de “edad avanzada” este Consenso considera el corte de 70 años. El considerar por separado a este grupo está basado en las diferencias observadas con respecto a los desenlaces clínicos, la percepción de la calidad de vida, los objetivos personales, el estado funcional y las enfermedades concomitantes.^{1,2} Las recomendaciones con un alto nivel de evidencia para esta población son limitadas debido a que este grupo de pacientes raramente se

incluye en la mayoría de los estudios clínicos.^{1,3} Sin embargo, a raíz de la evidencia obtenida de los pocos estudios en este grupo y en pacientes más jóvenes (menores de 65 años) es posible hacer las siguientes recomendaciones:

- La edad por sí misma no debe dictar la decisión de tratamiento médico o quirúrgico.
- Las decisiones de tratamiento multimodal deben ser similares a las recomendadas para mujeres jóvenes.^{4,5}
- En el tratamiento multidisciplinario de estas pacientes, se recomienda la participación de un geriatra u oncogeriatra.²
- Actualmente se utilizan escalas de evaluación para determinar el riesgo/beneficio del tratamiento sistémico en pacientes geriátricos y la selección del mismo.²
- Para la selección del tratamiento sistémico y quirúrgico de estas pacientes deben tomarse en cuenta varios factores: el estado funcional, la expectativa de vida, las enfermedades concomitantes, el riesgo de toxicidad, la preferencia de la paciente y la disponibilidad de medicamentos.⁷⁻¹⁰

Tratamiento médico

Las decisiones de tratamiento médico en los diferentes apartados de adyuvancia, neoadyuvancia y enfermedad avanzada concuerdan con lo que se encuentra establecido para el tratamiento general de las pacientes, como se señala en los apartados específicos de este Consenso.

Cirugía en mujeres de edad avanzada

Con base en la literatura revisada acerca de este grupo de pacientes, la edad no es un factor que determine el tratamiento quirúrgico y es importante evaluar el riesgo conforme a la comorbilidad asociada existente, ya que ésta limita la oportunidad de dicho tratamiento.⁶

Radioterapia en mujeres de edad avanzada

No existe beneficio en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad a distancia, pero sí en el control locorregional con el uso de la radioterapia adyuvante después de una cirugía conservadora de la mama en pacientes ≥ 70 años, con etapa 0 o 1 de buen pronóstico (grado histológico 1, ganglios negativos y receptores hormonales positivos). Por lo tanto, es una opción aceptable no administrar radioterapia en este subgrupo de pacientes. En quienes no cumplan los criterios anteriores y sean elegibles para tratamiento,

se recomienda la evaluación geriátrica además de discutir el riesgo-beneficio del tratamiento.^{1,7}

XVIII. Cáncer de mama en el hombre

El cáncer mamario en el hombre representa menos del 1% del total de los casos de esta malignidad.¹ Los principales factores de riesgo son: mutación del gen *BRCA 2*, síndrome de Klinefelter, criptorquidia, radioterapia previa en tórax y uso de estrógenos exógenos.^{2,3}

El tipo histológico predominante es el ductal invasor, que representa alrededor del 90% de los casos. La gran mayoría (90% a 95%) tiene receptores hormonales positivos mientras que HER-2 neu es positivo solamente en el 11% de los tumores.

El tratamiento del cáncer mamario en el hombre ha sido prácticamente “extrapolado” de los datos disponibles en cáncer mamario en la mujer y se trata etapa por etapa de manera semejante, tomando en cuenta la edad y el estado general de salud del paciente así como las características patológicas del tumor, incluyendo expresión de receptores hormonales y HER-2 neu.

El tratamiento local recomendado es la mastectomía radical modificada con GC o disección axilar de acuerdo al estado clínico axilar. La cirugía conservadora de la mama no está indicada. Las recomendaciones de radioterapia incluyen: tamaño tumoral grande, extensión a piel, areola o músculo pectoral mayor, compromiso ganglionar, localización retroareolar y compromiso de los márgenes quirúrgicos.⁴

El manejo sistémico adyuvante sigue los mismos lineamientos que en la mujer. El tamoxifeno por 5 años se recomienda como estándar en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos. El uso de tamoxifeno por 10 años sigue los mismos lineamientos que en la mujer. Los IA no están indicados. Por otra parte, a pesar de que no hay evidencia del beneficio de trastuzumab adyuvante en hombres con cáncer de mama HER-2 neu positivo, se debe considerar su uso de acuerdo a las indicaciones establecidas.⁴

En cuanto al cáncer de mama localmente avanzado, muchos casos se diagnostican en esa etapa y deben tratarse siguiendo los mismos lineamientos propuestos para la mujer.

En la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos se considera que el tamoxifeno es el tratamiento de elección, excepto en pacientes con tumores de rápido crecimiento o con metástasis viscerales, en los que es necesario buscar una pronta respuesta objetiva con terapia citotóxica. Finalmente, en aquellos con receptores negativos u hormono-refractarios, la quimioterapia con los mismos esquemas y dosis que los

utilizados en la mujer es el tratamiento de elección. Los pacientes con tumor HER-2 neu positivo deberán ser valorados para agregar trastuzumab y pertuzumab al manejo sistémico siguiendo los mismos lineamientos que para la mujer.⁵

XIX. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia

Lineamientos generales¹⁻⁷

- Se define como cáncer asociado al embarazo aquel caso diagnosticado durante el periodo de la gestación, la lactancia o durante el primer año posterior al parto.
- El diagnóstico puede dificultarse debido a los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia como son el aumento de densidad y volumen de la mama.
- El estudio de imagen inicial sugerido es el US mamario, el cual permite distinguir entre una lesión quística y una sólida y en el segundo caso definir los bordes, además de evaluar los ganglios axilares, evitando la exposición del feto a la radiación.
- La RM de mama sin medio de contraste está indicada en pacientes que reúnan los requisitos clínicos similares a los de las no embarazadas (ver sección pertinente).
- La mamografía sólo está indicada cuando clínicamente y por US existe la sospecha de cáncer mamario; de ser necesaria, debe realizarse con protección abdominal considerándose así segura para el feto, calculándose una dosis de radiación para éste de 0.00004 Gy.
- Es importante que el patólogo esté informado de que la muestra proviene de una mujer embarazada y pueda distinguir los cambios histológicos fisiológicos del embarazo de las alteraciones neoplásicas.
- En caso de requerirse estudios de extensión, los sugeridos en mujeres embarazadas son:
 - o Telerradiografía de tórax con protección abdominal.
 - o US hepático.
 - o RM de columna toracolumbar sin medio de contraste ante la sospecha de enfermedad ósea.
- Se deben evitar los estudios de TC y medicina nuclear debido a la exposición del feto a la radiación.
- La terminación temprana del embarazo no mejora la supervivencia. Esta decisión debe ser individualizada y con información amplia para la paciente, su pareja y sus familiares.

Cirugía

- El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario incluyendo al grupo oncológico y el obstétrico, idealmente con un especialista en medicina materno-fetal.
- La cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y tercer trimestres de la gestación, seguida de radioterapia al finalizar el embarazo.⁸
- El tratamiento axilar estándar es la disección de niveles I y II. La información científica en cuanto a la realización de GC durante el embarazo es limitada; sin embargo, algunos centros han tenido experiencia con el uso de colorantes vitales como el azul patente y de metileno. El radiocoloide tecnecio 99 puede ser utilizado en el tercer trimestre de la gestación; se estima que la exposición del feto a la radiación es de 4.3 mGy.⁹

Radioterapia

El tratamiento con radioterapia está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad y la inducción de neoplasias malignas así como a alteraciones hematológicas.¹⁰

Tratamiento sistémico

*Quimioterapia*¹¹⁻¹³

- La quimioterapia se recomienda a partir del segundo trimestre de la gestación.
- No se recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante con fines de lograr cirugía conservadora de mama.
- Debe evitarse su administración en el periodo de organogénesis (10 días a 12 semanas de gestación) debido a su potencial teratogénico.
- Se recomienda que el cálculo de la dosis de quimioterapia sea el correspondiente al peso actual.
- Los esquemas basados en antraciclinas y ciclofosfamida son los recomendados. Con el uso de taxanos durante el embarazo existe poca experiencia; están indicados cuando existe progresión o contraindicación para el uso de antraciclinas. No se recomienda el uso de metotrexato.
- Debe evitarse administrar quimioterapia más allá de la semana 35 de gestación o 3 a 4 semanas antes de la fecha planeada de parto.

Terapias biológicas

- Está contraindicado el uso de trastuzumab adyuvante. No se recomienda el uso de ninguna otra terapia biológica durante el embarazo.

Terapia endocrina

- El uso de tamoxifeno durante el embarazo está contraindicado.

Antieméticos y terapias de soporte

- La información sobre el uso de bifosfonatos durante el embarazo es limitada, por lo que no es posible recomendarlo. El uso de antieméticos como ondansetrón no está contraindicado.
- Filgrastim está indicado en los casos en los que sea necesario con base en las recomendaciones de manejo habituales.

Parto y lactancia

- La terminación temprana electiva del embarazo no ha mostrado mejoría en el pronóstico de la enfermedad.
- La vía de resolución del embarazo debe estar dictada por las indicaciones obstétricas de cada paciente.
- La lactancia debe evitarse si la mujer seguirá recibiendo terapia sistémica o radioterapia.

XX. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

Al concluir el tratamiento primario para el cáncer de mama, habitualmente con cirugía, quimioterapia y radioterapia, inicia la etapa de vigilancia y control denominada seguimiento.

En la **tabla 1** se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes.¹⁻⁶ Es importante destacar que la aparición de metástasis luego del tratamiento primario adecuado es ajena al accionar médico; además, anticipar el diagnóstico no aumenta ni la supervivencia ni la calidad de vida.

XXI. Terapia hormonal de reemplazo

El uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) muestra un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (HR 1.66) y de muerte por la misma enfermedad (HR 1.22) relacionado con su uso a base de estrógenos.⁸ El riesgo aplica para las diversas presentaciones (oral, vaginal, transdérmica).^{1,2} Se reconoce asimismo que el riesgo es mayor en usuarias actuales con más de 5 años de terapia hormonal combinada (estrógenos y progesterona; HR 2).^{3,4} Existen pocos estudios del uso de THR en mujeres con antecedente de cáncer de mama, en su mayoría retrospectivos o prospectivos no controlados.¹⁻⁷ Por otra parte, los 2 únicos estudios aleatorizados han arrojado resultados contradictorios, lo que dificulta establecer conclusiones basadas en evidencia.

Tabla 1. Recomendaciones para el seguimiento.

| Procedimiento | Frecuencia |
|---|---|
| Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia | Al término del tratamiento radical. |
| Exámen físico | Primeros dos años cada 3 a 4 meses. Tercero a quinto años cada 6 meses. A partir del quinto año, anual. |
| Autoexploración mamaria | Mensual. |
| Mamografía | Anual. |
| Marcadores tumorales | No se recomiendan. |
| TAC de tórax, abdomen, PET, centellografía ósea y enzimas hepáticas | Sólo si hay sintomatología específica. |
| Escrutinio de otros tumores (cervicouterino, colorrectal, ovárico, endometrial, etc.) | Seguir guías de detección temprana. |
| Instrucciones sobre ejercicio, actividad física y control de peso | En cada consulta. |

Hasta ahora sólo uno de ellos demuestra un mayor riesgo; se trata del estudio doble ciego HABITS en sobrevivientes de cáncer con THR que fue detenido en 2003 por incremento en el riesgo de cáncer.⁹ Una actualización de éste estudio demostró un incremento acumulado a 5 años en la incidencia de nuevos eventos de cáncer en sobrevivientes con uso de THR (22.2% en brazo con THR vs. 8% en grupo control),¹⁰ que resultó estadísticamente significativo.

Se ha utilizado tibolona como alternativa para el manejo de síntomas menopáusicos; sin embargo, no se recomienda debido a un incremento en el riesgo de recurrencia tanto locorregional como sistémica (HR 1.4) en mujeres con antecedente de cáncer de mama según los resultados del estudio LIBERATE.¹¹

Con base en todo lo anterior, las guías internacionales y este Consenso contraindican el uso de THR en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

XXII. Genética y cáncer mamario

Del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, 5% a 10% forman parte de un síndrome hereditario de cáncer. Aproximadamente el 20% de las pacientes tienen familiares de primero o segundo grado con antecedente de cáncer de mama, considerándose una presentación familiar, distinta al cáncer hereditario.^{1,2}

Los genes relacionados al cáncer hereditario de mama se pueden dividir en los que confieren alta susceptibilidad para el desarrollo de cáncer (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *NBS1*, *NF1*, *PTEN*, *TP53* y *STK11*), moderada susceptibilidad (*ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2* y *RAD50*) y baja susceptibilidad (*FGFR2*, *LSP1*, *MAP3K1*, *TGFB1* y *TOX3*).³

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* explican hasta el 60% de las presentaciones hereditarias de cáncer de mama causando el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (SCMOH). Cuando se es portador de mutaciones patogénicas en el gen *BRCA1*, se tiene un riesgo acumulado (70 años) para el desarrollo de cáncer de mama de hasta 85% y para *BRCA2* de hasta 80%. Para cáncer de ovario, el riesgo es de hasta 44% con *BRCA1* y 27% con *BRCA2*. El SCMOH tiene un mecanismo de herencia autosómica dominante, por lo que los familiares de primer grado de las pacientes portadoras tienen un riesgo de 50% de heredarla.^{4,5}

Es esencial que el personal médico y paramédico identifique a pacientes con alto riesgo de padecer cáncer hereditario para su canalización al servicio de Genética. Al confirmarse como una paciente con riesgo alto, se propondrá la realización del estudio molecular de acuerdo al gen/síndrome que se sospeche, iniciando siempre con una paciente afectada (si está disponible).⁶ El no obtener una evaluación de riesgos de forma completa ha dado lugar a resultados no deseados, incluyendo la solicitud de pruebas equivocadas (recordar que no todos los casos se deben a mutaciones en los genes *BRCA*), efectos emocionales negativos, directrices de gestión médica incorrectas e interpretación errada de las pruebas. Lo anterior implica recursos perdidos (proveedor, tiempo, dinero), diagnósticos de cáncer tardío en caso de falsos negativos y cirugías reductoras de riesgo innecesarias, debido a falsos positivos. Por otra parte, los paneles multigenes para cáncer hereditario como parte de los servicios clínicos pueden tener un papel importante para el diagnóstico de estas pacientes; sin embargo en la actualización más reciente sobre valoración del riesgo familiar de cáncer de mama y ovario emitida por NCCN, se mencionan las limitaciones de los paneles: desconocimiento del nivel de riesgo para muchos genes, falta de guías clínicas y las tasas desconocidas de variantes de significado desconocido. Estas mismas guías especifican que los paneles multigenes sólo deben ser ordenados por un genetista con experiencia en el tema para una interpretación cuidadosa de los resultados, igual que el consiguiente asesoramiento, particularmente cuando se encuentran mutaciones en genes de riesgo moderado o pacientes con resultados negativos.^{7,8}

Se debe elegir un laboratorio con experiencia en la realización e interpretación correcta de estas pruebas por el riesgo de falsos positivos o negativos

que lleven a emitir recomendaciones equivocadas a las pacientes. Este estudio no es un tamizaje que se pueda ofrecer a la población general, ya que su costo es muy elevado y los beneficios para las pacientes de bajo riesgo, son escasos. Particularmente, el estudio molecular de *BRCA1* y *BRCA2* debe abarcar la totalidad de los genes, dado que no hay una distribución preferencial de las mutaciones o mutaciones representativas.⁶

Para considerarse candidatas a estudio molecular, las pacientes deben cumplir ciertas características (**tabla 1**).⁴⁻⁶ Los antecedentes familiares y personales permiten anticipar de forma empírica, la posibilidad de obtener un resultado positivo e informativo (**tabla 2**).

Una vez efectuado el diagnóstico molecular se dará nuevamente asesoramiento genético, con particular interés en los aspectos psicológicos que implica una prueba predictiva. Una prueba molecular de este tipo puede tener 3 tipos de resultados: positiva para una mutación deletérea, negativa o con identificación de variantes de significado incierto (VUS por sus iniciales en inglés). Un resultado negativo para los genes *BRCA* no excluye la posibilidad de mutaciones en otros genes. Un reporte de VUS conlleva incertidumbre respecto al riesgo de padecer cáncer y la conducta médica a seguir. Por tanto,

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con sospecha de SCMOH.

Pacientes con cáncer de mama antes de los 40 años y por lo menos uno de los siguiente criterios:

Antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia o neoplasia relacionada (ovario, próstata, páncreas, pulmón), en 2 o más familiares de primero o segundo grados.

Presencia de neoplasia multifocal o bilateral.

Presencia de 2 o más tumores primarios en la misma paciente.

Cáncer de mama a edad temprana y cáncer de ovario/trompas de Falopio o carcinomatosis peritoneal en la misma rama familiar.

Pertenecer a grupos con alto riesgo, como judíos ashkenazi.

Mujeres premenopáusicas con tumores de mama triple negativo (mayor probabilidad de encontrar mutación en *BRCA1*) y que expresen citoqueratina 5/6.

En varones: Cáncer de próstata a edad temprana (antes de los 45 años) y antecedente familiar de cáncer de mama, y/o cáncer de mama en varones.

Individuos que pertenezcan a familias con mutación conocida en genes de susceptibilidad.

Tabla 2. Probabilidad empírica de encontrar una mutación.

| Presentación | Probabilidad empírica de encontrar una mutación |
|---|---|
| ≥ 1 cáncer de mama y ≥ 1 cáncer de ovario a cualquier edad, incluso sin otros antecedentes | 48.4% |
| ≥ 2 casos de cáncer de ovario, a cualquier edad, aun sin otros antecedentes | 45% |
| ≥ 1 caso de cáncer de mama en varón y ≥ 1 caso de cáncer de ovario y/o mama | 42.1% |
| ≥ 3 familiares con cáncer de mama, 2 de ellas menores a 50 años | 30.7% |
| ≥ 3 familiares con cáncer de mama a cualquier edad; sin antecedentes familiares de cáncer de ovario y cáncer de mama en varón | 22.4% |
| 2 familiares con cáncer de mama, ambas antes de los 50 años; sin antecedentes de cáncer de ovario o cáncer de mama en varón | 19.3% |
| 2 familiares con cáncer de mama, 1 antes de los 50 años; sin antecedentes de cáncer de ovario o cáncer de mama en varón | 9.2% |
| 1 caso de cáncer de mama bilateral, el primer diagnóstico antes de los 50 años, incluso sin otro antecedente | 24.8% |
| 1 caso de cáncer de mama antes de los 36 años sin otro antecedente | 10.1% |

se recomienda mantener el seguimiento a la paciente con dicho resultado, en espera de la generación de mayor información acerca del impacto de la variante en la función del gen.⁹ Un resultado positivo que implique la identificación de una mutación en *BRCA1* y/o *BRCA2*, tiene el potencial de modificar la elección del tratamiento, el seguimiento, las opciones de planificación familiar y/o reproducción,¹⁰ así como la elección de opciones de reducción de riesgo.¹¹

El fenotipo triple negativo está relacionado principalmente con mutaciones en *BRCA1*. Hasta 20% de las pacientes con esta histología tumoral son portadoras de mutaciones germinales y, por tanto, debe incluirse esta característica en los criterios diagnósticos, independientemente de la historia familiar (**tabla 1**).^{12,13}

En relación al seguimiento, se recomienda iniciar con autoexploración mensual a partir de los 18 años, examen clínico anual o semestral, así como mastografía e IRM de mamas a partir de los 25 años. Sin embargo, la edad de inicio puede ser conforme a la edad más temprana de presentación en la familia. La evidencia actual resalta la utilidad de la IRM en el diagnóstico de pacientes con mutaciones en *BRCA1/BRCA2*, sobre todo menores de 40 años, por lo que se indica como parte del seguimiento.^{14,15}

Otras opciones preventivas en pacientes portadoras de mutaciones son la quimioprevención con el uso de tamoxifeno, la mastectomía reductora de riesgo y la combinación de mastectomía/ooforectomía-salpingectomía. Estos procedimientos deben ser considerados sólo en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionadas por un equipo multidisciplinario, con base en el riesgo objetivo de desarrollar cáncer mamario, así como el deseo personal de la paciente posterior al asesoramiento genético. Aunque el estudio molecular no se traduzca en beneficios directos a la paciente, la extensión a la familia permite llevar a cabo medidas de reducción de riesgo.

XXIII. Aspectos psico-oncológicos en cáncer mamario

Introducción

La psico-oncología es una especialidad que estudia los aspectos psicológicos, sociales, culturales, antropológicos, ético-espirituales y de la sexualidad de los pacientes con cáncer.¹ En este contexto el diagnóstico de cáncer mamario posee un significado amenazador para los pacientes y se presenta como un riesgo prematuro de muerte. El efecto dependerá de una variedad de factores como la edad, la situación socioeconómica y el apoyo social y emocional con que cuenten.^{2,3}

Problemas psicológicos

Entre los problemas psicológicos más prevalentes en las pacientes con cáncer de mama está el distrés (malestar emocional), definido por NCCN *como una experiencia emocional desagradable de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual, emocional), social y/o espiritual, que interfiere con la capacidad para enfrentar el cáncer, sus síntomas físicos y/o su tratamiento.*⁴⁻⁶

En las mujeres, el cáncer de mama, la depresión y la ansiedad constituyen problemas de salud pública, que además se encuentran estrechamente relacionados entre sí.⁷ Una alta prevalencia de ansiedad y depresión está asociada a problemas de sueño y fatiga (principalmente en el subgrupo de pacientes con cáncer de mama metastásico),⁸ afectaciones en la imagen

corporal, bienestar psicosocial⁹ y menor calidad de vida.¹⁰ Durante el periodo de supervivencia las pacientes pueden presentar sintomatología ansiosa, menor función ejecutiva, alteraciones en la memoria de trabajo y problemas de concentración en comparación con las mujeres sin antecedentes de cáncer.^{11,12}

Se ha identificado que también las parejas de las pacientes presentan afectaciones asociadas con el cáncer como ansiedad y estrés. Las parejas más afectadas son aquellas que tienen pocas habilidades de resolución de problemas, dificultades conyugales previas al diagnóstico y quienes difieren en sus percepciones y expectativas respecto al cáncer.^{13,14}

El diagnóstico y tratamiento son fundamentales, ya que estas patologías pueden influir negativamente en aspectos como la duración de la estancia hospitalaria, el autocuidado, la adhesión terapéutica y la calidad de vida.¹⁵

Evaluación

A continuación se enumeran 3 herramientas breves de detección que pueden ser utilizadas para identificar a los pacientes y parejas con necesidades de intervención psicosocial:⁸

- Termómetro de distrés (Holland, 1999)¹⁶ para identificar el nivel de malestar emocional validado para población mexicana por Almanza-Muñoz, Juárez y Pérez en 2008.¹⁷
- Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS, Zigmond y Snaith, 1983)¹⁸ para identificar sintomatología ansiosa y depresiva, validada para población mexicana por Galindo y colaboradores en 2015.¹⁹
- Escala de evaluación de desgaste de Zarit (1980)²⁰ para las parejas de las pacientes que llevan el rol de cuidadores primarios, validada para población mexicana por Galindo y colaboradores en 2014.²¹

Terapia psicológica

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es considerada como la mejor alternativa para población oncológica con afectaciones psicológicas. Su objetivo es modificar las condiciones y conductas que complican los problemas de salud a través de técnicas basadas en la investigación científica,²² buscando corregir patrones de pensamiento y creencias irracionales asociadas con el aspecto físico, el atractivo y la valía, mejorando los recursos de afrontamiento y promoviendo la autorregulación emocional.²³

Los objetivos de la TCC en cáncer se dividen en 2 grupos: 1) abordaje de problemas psicológicos asociados al diagnóstico, tratamiento y periodo

de seguimiento y, 2) manejo de efectos secundarios del tratamiento oncológico como náusea, vómito, dolor, insomnio, incontinencia y disfunción sexual.²⁴

Estas pacientes pueden beneficiarse de diferentes formas de intervención psicológica profesional, que pueden clasificarse de la manera siguiente:

- Intervenciones educativo-informativas (counseling).
- Intervenciones psicoterapéuticas individuales (conductuales, cognitivas, dinámicas).
- Intervenciones mediadas por procesos psicológicos en grupo.²⁵

Las técnicas cognitivo-conductuales modifican los patrones que contribuyen a los problemas de los pacientes; también pueden emplear principios del condicionamiento y el aprendizaje para modificar comportamientos problemáticos.²⁴ Existe suficiente evidencia de que las técnicas cognitivo-conductuales son eficaces para mejorar el control de algunos síntomas, el estado afectivo relacionado con situaciones concretas y el afrontamiento a la enfermedad en sus diversas fases.²⁵ Se recomienda emplear la TCC en aquellos pacientes

Tabla 1. Alternativas de evaluación y tratamiento psico-oncológico.¹⁶⁻²⁶

| Pacientes | | | |
|---|---|--|---|
| Objetivo | Instrumento | Fase de tratamiento | Alternativas terapéuticas |
| Evaluar el nivel de malestar emocional y síntomas frecuentes | Termómetro de estrés | *Inicio del tratamiento oncológico | *Información *Psico-educación *Validación emocional *Técnicas de relajación |
| Evaluar el nivel de síntomas de ansiedad y depresión | Escala hospitalaria de ansiedad y depresión | *Periodo de tratamiento *Recurrencia de la enfermedad *Tratamiento paliativo | *Técnicas de relajación *Terapia cognitivo-conductual *Interconsulta a psiquiatría y/o neurología |
| Parejas de pacientes | | | |
| Objetivo | Instrumento | Fase de tratamiento | Alternativas terapéuticas |
| Evaluar el nivel de sobrecarga asociado al cuidado de la paciente | Escala de evaluación de desgaste de Zarit | *Periodo de tratamiento *Tratamiento paliativo | * Información * Psico-educación * Terapia cognitivo-conductual |

con morbilidad psicológica; asimismo, realizar más estudios para incrementar la evidencia respecto a los efectos a largo plazo y en grupos de pacientes poco representados (**tabla 1**).²⁶

XXIV. Rehabilitación física de la paciente con cáncer de mama

Los avances en los tratamientos y el incremento en la supervivencia de las pacientes con cáncer han demandado que los métodos de rehabilitación sean cada vez más efectivos para lograr una mejor calidad de vida, tanto en las supervivientes de la enfermedad como en pacientes en etapa terminal. Después de los procedimientos quirúrgicos se pueden presentar complicaciones, algunas de las cuales se relacionan exclusivamente con la mama y otras con la disección ganglionar axilar. Algunas de las complicaciones son:

- Infecciones de las heridas.
- Seromas.
- Hematomas.
- Plexopatía braquial.
- Disminución de la movilidad del brazo.
- Insensibilidad axilar.
- Linfedema.

El linfedema es común después de una cirugía ganglionar axilar por cáncer de mama. En la actualidad, la rehabilitación indicada es poco conocida y por ello la incidencia de linfedema es mayor a la que existiría si se realizara una adecuada prevención. Del 13% al 27% de las pacientes con disección axilar presentarán linfedema,^{1,2} según la extensión de la disección axilar y la radioterapia. Por otra parte, el sobrepeso y la obesidad elevan el riesgo de padecerlo hasta en un 80% de los casos y además limitan los resultados del tratamiento.

Etapas de linfedema

Etapa 0

- No hay datos clínicos de linfedema.

Etapa I - Reversible

- Aumento evidente de volumen.
- Generalmente la elevación del miembro reduce el edema pero no detiene su progresión.

Etapa II - Espontáneamente irreversible

- Volumen del miembro significativamente aumentado.
- La elevación del miembro no reduce el edema.

Etapa III - Elefantiasis linfoestática

- El miembro se hincha exageradamente.
- Incapacidad física.

Es muy importante hacerle saber a la paciente que el riesgo de linfedema es real y probable y que la complicación puede evitarse con la rehabilitación correcta desde el día de la cirugía y con los cuidados de prevención adecuados.

La paciente debe empezar a mover el brazo hacia atrás y adelante desde el primer día posterior a la cirugía; no debe hacer movimiento de abducción de hombro por 7 días, ya que los capilares linfáticos en la axila tardan ese tiempo en restablecerse. A partir del octavo día se debe iniciar el movimiento del brazo con ejercicios pasivos (con ayuda de otra persona) de flexión, abducción y rotación de hombro. Una vez logrado el arco de movimiento completo, se ha de iniciar un programa de ejercicios activos para mantener permeable el sistema linfático (www.asociacionlinfaticademexico.org).

Los cuidados preventivos en el brazo, pecho y espalda del lado de la cirugía para disminuir el riesgo de linfedema son:^{1,3,4}

- Evitar esfuerzos (cargar máximo 2 kg).
- Evitar heridas, quemaduras, picaduras de insectos.
- No dormir sobre el brazo afectado.
- No utilizar joyas ni reloj.
- Mantener el peso ideal.
- No aplicar calor.
- No extraer sangre del brazo afectado.
- No realizar tratamientos de acupuntura.
- No utilizar diuréticos, salvo indicación médica muy necesaria.
- Acudir al médico si el brazo aumenta de volumen, cambia de color o su temperatura se eleva.
- Utilizar manga de compresión al viajar y al hacer ejercicio o las labores del hogar.⁹
- La manga preventiva debe ser especial para linfedema (compresión: 20 a 30 mmHg).

El linfedema no tiene curación. El tratamiento indicado es la terapia descongestionante compleja (TDC),³ que puede reducir el edema y mantenerlo controlado. Se trata de una terapia suave, no invasiva, que en la mayoría de los casos logra devolver a la paciente el control sobre el linfedema y reincorporarla a una vida funcional. Los 4 componentes de la TDC son:^{1,2,5,6}

- El cuidado meticuloso de las uñas y la piel del cuadrante afectado.
- El drenaje linfático manual.

- La terapia compresiva con vendas de tracción corta o Circaid y prendas de compresión médica.
- Ejercicios terapéuticos o descongestionantes.

La paciente que ya tiene el brazo edematizado debe tomar tratamiento antes de usar una manga, de lo contrario el edema se manifestará en la mano.⁹

Terapia descongestionante compleja y terapia física como tratamiento paliativo en pacientes con actividad tumoral y en etapa terminal^{7,8}

La intención de esta terapia en pacientes con enfermedad avanzada o en etapa terminal es mantener la autosuficiencia el mayor tiempo posible, preservando la movilidad y la fuerza muscular y disminuyendo notablemente el dolor. Si bien el linfedema no mejorará considerablemente, es factible mantener un buen control del mismo.

XXV. Cuidados paliativos en cáncer de mama

Los grandes avances en el diagnóstico y tratamientos contra el cáncer de mama han posibilitado el control de la enfermedad, incrementado la supervivencia y en algunos casos la curación. En los casos en los que no es posible dicho control, la presencia de múltiples síntomas deteriora de manera importante la calidad de vida del paciente y su familia.

Aparte del control de la enfermedad y de los síntomas, la rehabilitación en las esferas física, psicosocial y espiritual es también tarea del oncólogo, como lo es ofrecer un sistema de apoyo a los pacientes con cáncer de mama para vivir tan activamente como sea posible desde el momento del diagnóstico hasta el final de la vida, considerando la muerte como un proceso normal (**figura 1**).¹

Distintos estudios han explorado el papel de los cuidados paliativos (CP) como parte del manejo integral de pacientes con cáncer avanzado; según los resultados publicados por Temel y colaboradores,² se observa aumento en la supervivencia y la calidad de vida. En 2012, la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sugirió la integración de los cuidados paliativos al manejo oncológico estándar de forma temprana para evitar que el paciente sufra síntomas deteriorantes.³

La atención paliativa tiene por filosofía mejorar la calidad de vida a través de la prevención y el alivio del sufrimiento por medio de la identificación precoz, una impecable evaluación y el tratamiento del dolor y otros síntomas de deterioro. El manejo paliativo enfatiza las metas del tratamiento oncológico mediante una comunicación abierta y honesta con los pacientes y sus familias así como la evaluación meticulosa de la sintomatología relacionada con la enfermedad loco-regional, derivada del tratamiento o por enfermedad avanzada de las pacientes con cáncer de mama (**figura 2**).

Figura 1. Abordaje integrado de cuidados paliativos en el cáncer mamario.



Durante la quinta cumbre mundial de *Breast Health Global Initiative* (BHGI) se dieron recomendaciones sobre educación en CP para médicos, pacientes y familiares, modelos de atención y distribución de recursos en países de distintos ingresos.

En el manejo del dolor sobre todo de moderado a severo con medicamentos tipo opiode es prioritario que el oncólogo realice el abordaje como médico tratante y en caso de refractariedad solicitar interconsulta a CP. En México, el consumo de opioides como indicador de cobertura del dolor y calidad de la analgesia es inferior al promedio de los países latinoamericanos. Es importante asegurar la disponibilidad de opioides en todas las instituciones y niveles de atención en salud y su incorporación en los esquemas de seguro popular, así como las intervenciones no farmacológicas (abordaje de aspectos psicosociales, espirituales, familiares, etc.) y para los síntomas diferentes al dolor tempranos y tardíos (**figura 3**).⁴

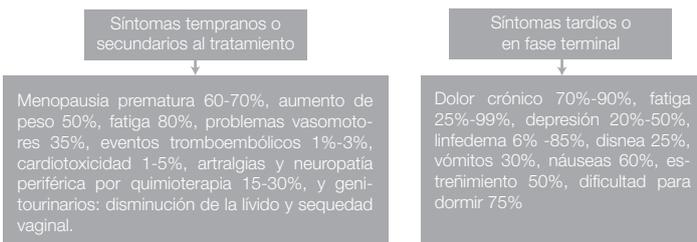
En México, los CP están legislados; el acuerdo publicado en el Diario Oficial de la Federación por el Consejo de Salubridad General, declara la obligatoriedad de la atención paliativa señalada en la Guía del Manejo Integral de CP.⁵ Queda explícito que el objetivo fundamental es el alivio del dolor, lo cual exige evaluar su intensidad, vigilar continuamente la calidad de la analgesia y minimizar los efectos secundarios, con la intención de mejorar y facilitar el acceso seguro a los opioides. Todas las unidades médicas y los niveles de atención que brindan atención a pacientes con cáncer de mama deben ofrecer tratamiento paliativo activo, tanto en fase temprana como al final de la vida. El

médico paliativista es un aliado estratégico para el abordaje conjunto de los casos complejos.⁶ El oncólogo deberá acompañar a su paciente en todas las etapas de la enfermedad junto con el paliativista y otros profesionales en forma transdisciplinaria.

Figura 2. Remisión a Cuidados Paliativos y diferencia de manejo entre el soporte temprano y al final de la vida.



Figura 3. Síntomas comunes en cáncer mamario temprano y tardío o en fase terminal.



Conclusiones

En esta última actualización del Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, se establecieron nuevas normas para seleccionar la información a difundir y para la revisión de los contenidos, priorizando aquéllos con nivel de evidencia 1. El objetivo de este esfuerzo es proporcionar al médico tratante información vigente y acreditada que sirva como una herramienta accesible y útil durante el proceso de toma de decisiones en la práctica diaria de la especialidad.

El documento que ahora se presenta es resultado de extensas jornadas de trabajo, tanto en los meses previos como durante la reunión general del Consenso, en las que se revisó y discutió la información científica reciente y trascendente de manera de incorporarla a la actualización de esta guía. Se logró establecer recomendaciones concretas y prácticas y eliminar texto redundante, lo que permitió obtener un documento con mayor fluidez para su lectura.

Por otra parte, el equipo del Consenso se dio a la tarea de investigar la utilidad de este material entre la comunidad oncológica del país. Se corroboró que esta herramienta es conocida, considerada útil y consultada frecuentemente por el gremio médico, quienes solicitaron contar con una aplicación accesible para su revisión en los dispositivos móviles.

Finalmente, el objetivo de este esfuerzo común es garantizar el apego a las recomendaciones para el manejo estándar y actualizado del cáncer de mama, lo que se traducirá en una mejor atención para nuestras pacientes, a quienes está dedicado el trabajo de cada uno de nosotros.

PARTICIPANTES EN LA SEXTA REVISIÓN DEL CONSENSO

Coordinadores

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

Oncólogo médico
Instituto Estatal de Cancerología, SSA
Colima, Col.

Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha

Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís

Oncóloga médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México D.F.

Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez

Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Adela Poitevin Chacón

Radiooncóloga

Médica Sur

México D.F.

Dr. Vicente Valero Castillo

Oncólogo médico

M.D. Anderson Cancer Center

Houston, TX, Estados Unidos

Participantes

Dr. Fernando Aldaco Sarvide

Oncólogo médico

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE

México D.F.

Dra. Silvia Allende Pérez

Paliativista

Instituto Nacional de Cancerología

México D.F.

Lic. T.F Isabelle Aloí-Timeus Salvato

Fisioterapeuta

Hospital ABC

México D.F.

Psic. Onc. Salvador Alvarado Aguilar

Instituto Nacional de Cancerología, SSA

México D.F.

Dra. Adriana Alvarado Zermeño

Radiooncóloga

Centro Médico de Occidente, IMSS

Guadalajara, Jal.

Dr. Alberto Alvarado Miranda

Oncólogo médico

Instituto Nacional de Cancerología, SSA

México D.F.

Dra. Rosa María Álvarez Gómez

Genetista

Instituto Nacional de Cancerología, SSA

México D.F.

Dra. Claudia Arce Salinas

Oncóloga médica

Instituto Nacional de Cancerología, SSA

México D.F.

Dr. Juan Ramón Ayala Hernández

Radiooncólogo

Hospital Dalinde

México D.F.

Dr. Sinuhé Barroso Bravo

Cirujano oncólogo

Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS

México D.F.

Dra. María Yisel Bautista Hernández

Radiooncóloga

Hospital General de México Eduardo Liceaga, SSA

México D.F.

Dra. Verónica Bautista Piña

Patóloga

Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM

México D.F.

Dra. Marissa Bravo Cañón

Radióloga
Grupo CT Scanner de México
Puebla, Pue.

Dra. Paula Anel Cabrera Galeana

Oncóloga médica
Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM
Toluca, Estado de México

Lic. T.F. Verónica Cedillo Compeán

Fisioterapeuta
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Oncóloga médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México D.F.

Dr. Jesús Cruz Hernández

Radiooncólogo
Hospital General de México, SSA
México D.F.

Dra. Yanín Chavarri Guerra

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA
México D.F.

Dr. Mariana Chávez MacGregor

Oncóloga médica
M.D. Anderson Center
Houston, TX, Estados Unidos

Dr. Jaime G. De la Garza Salazar

Oncólogo médico
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Guadalupe Díaz Alvarado

Oncóloga Médica
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México D.F.

Dra. Georgina Domínguez Ocadío

Paliativista
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Mónica Drucker Zertuche

Cirujana plástica reconstructora
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Miguel Angel Farías Alarcón

Cirujano oncólogo
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México D.F.

Dr. Armando Fernández Orozco

Radiooncólogo
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México D.F.

Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar

Radiooncóloga
INNSZ/Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Jesús Manuel Flores Castro

Radiooncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Mtro. Psic. Oscar Galindo Vázquez

Fac. Psicología postgrado UNAM/Serv. Psico-oncología
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Francisco García Rodríguez

Cirujano oncólogo
Hospital Juárez, SSA
México D.F.

Dra. Georgina Garnica Jaliffe

Oncóloga médica
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SSA
México D.F.

Dra. Raquel Gerson Cwilich

Oncóloga médica
Hospital ABC
México D.F.

Dr. Manuel Ismael González Geronis

Cirujano oncólogo
Clínica 25, IMSS
Monterrey N.L.

Dr. Juan Francisco González Guerrero

Oncólogo médico y radioterapeuta
Centro Universitario contra el Cáncer, UANL
Monterrey, N.L.

Dr. José Luis González Vela

Oncólogo médico
Clínica Regional, ISSSTE
Monterrey, N.L.

Dr. Joel Jiménez Alatorre

Cirujano oncólogo
Instituto Jalisciense de Cancerología
Guadalajara, Jal.

Dr. Alejandro Juárez Ramiro

Oncólogo médico
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México D.F.

Dr. Pablo Kuri Morales

Salud Pública y Epidemiología
Secretaría de Salud
México D.F.

Dr. Fernando U. Lara Medina

Oncólogo médico
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. María del Carmen Lara Tamburrino

Radióloga
C.T. Scanner
México D.F.

Dr. Jesús Miguel Lázaro León

Oncólogo médico
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SSA
México D.F.

Dr. Eucario León Rodríguez

Oncólogo médico
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SSA
México D.F.

Dra. Ana Lluch Hernández

Oncóloga médica
Hospital Clínico
Valencia, España

Dr. Ignacio Lugo Beltrán

Cirujano plástico reconstructor
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE
México D.F.

Dr. Miguel Machado Reyes

Gineco-oncólogo
Centro Oncológico ISSEMYM
Toluca, Estado de México

Dr. Antonio Maffuz Aziz

Cirujano oncólogo
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México D.F.

Dr. Fernando Mainero Ratchelous

Cirujano oncólogo
Hospital de Ginecoobstetricia No.4, IMSS
México D.F.

Dr. Héctor Aquiles Maldonado Martínez

Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Heriberto Medina Franco

Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de la Nutrición, SSA
México D.F.

Dr. Abelardo Meneses García

Epidemiólogo y patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Flavia Morales Vázquez

Oncóloga médica
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México D.F.

Mtra. Psic. Carolina del Carmen Núñez Valencia

Fac. Psicología postgrado UNAM/Serv. Psico-oncología
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Antonio Ocegüera Villanueva

Cirujano oncólogo
Instituto Jalisciense de Cancerología, SSA
Guadalajara, Jal.

Dra. Cecilia Ortiz de Iturbide

Radióloga
Hospital Ángeles del Pedregal
México D.F.

Dr. Carlos Parra Torres

Cirujano oncólogo
Hospital Regional 1 de Octubre, ISSSTE
México D.F.

Dra. Cecilia Magdalena Pavón Hernández

Radióloga
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Mario Pérez Martínez

Oncólogo médico
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS
México D.F.

Dra. Perla Pérez Pérez

Oncóloga médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México D.F.

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Cirujano oncólogo
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SSA
México D.F.

Dra. Teresa Ramírez Ugalde

Cirujana oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Carlos D. Robles Vidal

Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Sergio Rodríguez Cuevas

Cirujano oncólogo
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México D.F.

Mtra. Psic. Edith Rojas Castillo

Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Francisco Miguel Said Lemus

Cirujano plástico reconstructor
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México D.F.

Dr. Efraín Salas González

Oncólogo médico
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.

Dr. Benito Sánchez Llamas

Oncólogo médico
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.

Dr. Erik Santamaría Linares

Cirujano plástico reconstructor
Hospital Manuel Gea González, SSA
México D.F.

Dr. Bernardino Gabriel Santiago Concha

Radiooncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Héctor Santiago Payán

Patólogo
Hospital Santa Fe
México D.F.

Dr. Rodrigo Serrano Ortiz

Cirujano oncólogo
Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM
Toluca, Estado de México

Dr. Robin Jennifer Shaw Dulin

Ginecóloga oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Beatriz Soto Sánchez

Cirujana Oncóloga
Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM
Toluca, Estado de México

Dr. Juan Alejandro Silva

Oncólogo médico
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS
México D.F.

Dr. Gerónimo Tavares Macías

Patólogo
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.

Dra. Laura Torrecillas Torres

Oncólogo médico
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México D.F.

Dr. Rafael Vázquez Romo

Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Arturo Vega Saldaña

Ginecólogo
C.N. de Equidad y Género y Salud Reproductiva, SSA
México D.F.

Dr. Francisco Vera Badillo

Centro Universitario contra el Cáncer, UANL
Oncólogo médico
Monterrey, N.L.

Dra. Emma Verástigui Avilés

Paliativista
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Silvia Vidal Millán

Genetista
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dr. Ricardo Villalobos Valencia

Oncólogo médico
Centro Médico La Raza, IMSS
México D.F.

Dra. Patricia Villarreal Colín

Ginecóloga oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Cynthia Villarreal Garza

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Yolanda Villaseñor Navarro

Radióloga
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

Dra. Talía Wegman Ostrosky

Genetista
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México D.F.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

1. Primer Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 1995;41(3):136-145.
2. Primera Revisión del Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Ginecol Obst Méx 2002;70:349-358.
3. Segunda Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2006;5(supl 2).
4. Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2008;7(supl 6).
5. Cuarta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2011;10(supl 6).
6. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Quinta Revisión. Rev Gamo 2013;12(supl 3).
7. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA-2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, México, Secretaría de Salud 2003:6-7.

II. Epidemiología del cáncer mamario en México

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control.. <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
3. Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979–2006. Salud Pública Mex 2009;51(supl. 2):S208–S218.
4. Meneses-García A, Ruíz-Godoy LM, Beltrán-Ortega A, et al. Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). Rev Invest Clin 2012;64:322-329.
5. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud (2011). Anuarios de morbilidad.
6. Villareal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: An unmet, growing burden. Oncologist 2013;18:1298-1306.
7. Lara-Medina F, Perez-Sanchez V, Saavedra-Perez D, et al. Triple- negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. Cancer 2011;117:3658-3669.
8. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, et al. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. J Am Coll Surg 2009;208:341-347.
9. Partridge AH, Ruddy KJ, Kennedy J, Winer EP. Model program to improve care for a unique cancer population: young women with breast cancer. J Oncol Pract 2012;8(5):e105-110.

III. Información y educación

1. NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Diario Oficial, septiembre de 2003.
2. Guía de práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).
3. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *Clin Oncol* 2014;32:2217-2223.
4. Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, et al. Recommendations for breast cancer surveillance for female childhood, adolescent and young adult cancer survivors treated with chest radiation: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2013;14:e621-e629.
5. Haines A. Identification assessment and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014; 349:g6608.
6. Aguilar-Cordero MJ, González-Jiménez E, García-López AP. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nutr Hosp* 2011;26(4):899-903.
7. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body mass index in 2012: a population-based study. *The Lancet Oncology* 2015;16(1):36-46.
8. Ortiz-Rodríguez SP, Torres Mejía G, Mainero-Rachelous F, et al. Actividad física y cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Pública de México* 2008;50(2):126-135.
9. Casla S, Sampedro J, López A, et al. Cáncer de mama y ejercicio físico: Estudio piloto. *Rev Andal Med Deporte* 2012;5(4):134-139.
10. Elme A, Utriainen M, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. *Anticancer Research* 2013;33:1595-1602.

IV. Prevención primaria del cancer mamario

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-62.
2. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010;3:696-706.
3. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-91.
4. Cazzaniga M, Bonanni B. Breast cancer chemoprevention: old and new approaches. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012; doi: 10.1155/2012/985620.
5. Land SR, Walcott FL, Liu Q, et al. Patient-reported outcomes and behavioral risk factors as predictors of chemoprevention adherence among women in the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Program (NSABP) Breast Cancer Prevention P-1 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s, abstract 1512.
6. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383(9922):1041-1048.

7. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. 16 year long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Presented at 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S3-07.

V. Diagnóstico temprano

1. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
2. Lehtimaki T, Lunding M, Linder N, et al. Long-term prognosis of breast cancer detected by mammography screening or other methods. *Breast Cancer Res* 2011;13:r 134.
3. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-63.
4. Pinker K, Perry N, Vinnicombe S, et al. Conspicuity of breast cancer according to histopathological type and breast density when imaged by full-field digital mammography compared with screen-film mammography. *Eur Radiol* 2011;21(1):18-25.
5. Ho JM, Jafferjee N, Covarrubias GM, et al. Dense breasts: a review of reporting legislation and available supplemental screening options. *J Roentgenol* 2014;203(2):449-56.
6. Destouet JM, Bassett LW, Yaffe MJ, et al. The ACR's mammography accreditation program: ten years experience since MQSA. *J Am Coll Radiol* 2005;2:585-948.
7. Numan B, Duffy SW, Abdsaleh S, et al. Effectiveness of population-based service. screening with mammography for women ages 40 to 49 years. Evaluation of the Swedish Mammography Screening in Young Women (SCRY) Cohort. *Cancer* 2011;117(4):714-22.
8. D'Orsi CJ, Newell MS. On the frontline of screening for breast cancer. *Semin Oncol* 2011;38(1):119-27.
9. Skaane P. Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. *Acta Radiol* 2009;50(1):3-14.
10. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology* 2013;266:89-95.
11. Destounis SV, Morgan R, Arieno A. Screening for dense breasts: digital breast tomosynthesis. *AJM* 2015;204(2):261-4.
12. Luparia A, Mariscotti G, Durando M, et al. Accuracy of tumour size assessment in the preoperative staging of breast cancer: comparison of digital mammography, tomosynthesis, ultrasound and MRI. *Radiol Med* 2013;118(7):1119-36.
13. Lehman CD, Lee CI, Loving VA, et al. Accuracy and value of breast for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. *Am J Roentgenol* 2012;199:1169-77.
14. Das D, Gupta M, Kaur H, Kalucha A. Elastography: the next step. *J Oral Sci* 2011;53(2):137-41.
15. Jansen SA, Shimauchi A, Zak L, et al. Kinetic curves of malignant lesions are not consistent across MRI systems: need for improved standardization of breast dynamic contrast-enhanced MRI acquisition. *AJR* 2009;193:832-839.
16. Abramson RG, Arlinghaus LR, Weis JA, et al. Current and emerging quantitative magnetic resonance imaging methods for assessing and predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy. *Breast Cancer (London)* 2012;2012(4):139-154.
17. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, et al. Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS. *Cancer* 2009;115:1363-80

18. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18-27
19. De Felice C, Cipolla V, Stagnitti A, et al. The impact of presurgical magnetic resonance in early breast cancer: an observational study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33(2):193-9.
20. Brasic N, Wisner DJ, Joe BN. Breast MR imaging for extent of disease assessment in patients with newly diagnosed breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013;21(3):519-32.

VI. Lesión sospechosa no palpable

1. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.

VII. Estudio histopatológico

1. Connolly JL. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Pathology Case Reviews* 1998;3:241.
2. Prognostic factors in breast cancer College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.
3. Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom Richardson. An improved score modification based on a multivariable analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-1921.
4. Goldstein NS, Murphy T. Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems. *Am J Clin Pathol* 1996;312-316.
5. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414-4422.
6. Ueng SH, Mezzeti H, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:893-907.
7. Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1561.
8. Tarek MA, Abdel-Fatah, Powe AG. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:417-26.
9. Zhong F, Rui Bi, Yu B, Cheng Y. Carcinoma arising in microglandular adenosis of the breast: triple negative phenotype with variable morphology. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(9):6149-6156.
10. Salarieh, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis. A review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1397-99.
11. Lester SC, Bose S, Chen Y-Y, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:15-25.

12. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, et al. Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:26–30.
13. Grin A, Horne G, Ennis M, O'Malley FP. Measuring extent of ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. A comparison of 4 methods. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:31–37.
14. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. DCIS prognostic index. *Cancer* 1996;77:2267-2274.
15. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997;80:1798-1802.
16. Silverstein MJ, Groshen S. The influence of margin with on local control of ductal carcinomas in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461.
17. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *American J Surg* 2003;186: 337–343.
18. Wonk JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990;125:1298-1301.
19. Greene PC, Page DL, Flemming ID, et al. *AJCC cancer staging manual*. Sixth edition (2002). Springer-Verlag, New York.
20. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, et al. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:350-353.
21. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Villarreal-Colin P. Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico. *Med Oncol* 2010;27:233-6.
22. Cserni G. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:17–34.
23. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907-22.
24. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
25. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol* 2008;21:S8-S15.
26. McCarty KS, Miller LS, Cox EB, et al. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:716-721.
27. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-168.
28. Cohen DA, Dabbs DJ, Cooper KL, et al. Interobserver agreement among pathologists for semiquantitative hormone receptor scoring in breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2012;138(6):796-802.
29. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/

- College of American Pathologists. Clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:241–256.
30. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists. Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31(31):397-413
 31. Brown R. Quality management in immunohistochemistry. En: *Quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction*. The College of American Pathologists 2005;93-110.
 32. Arnould L, Roger P, MacGrogan G, et al. Accuracy of Her2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH). *Mod Pathol* 2012;25:675-682.
 33. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747-52.
 34. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52:67-81.
 35. Marchio C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. *Diagnostic Histopathology* 2008;14:202-13.
 36. Geyer FC, Marchio C, Reis-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology* 2009;41:77-88.
 37. Barghava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation index of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:444-55.
 38. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V; Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients. High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index and parity. *Cancer* 2011;117:3658–69.
 39. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8):482-488.
 40. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123:36-40.
 41. Nielsen TO, Hse FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Can Res* 2004;10:5367-5374.
 42. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2011;16(suppl 1):61–70.
 43. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750–2767.
 44. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* 2010;4:192-208.
 45. Cadoo KA, McArdle O, O’Shea A-M, et al. Management of unusual histological types of breast cancer. *The Oncologist* 2012;17:1135-1145.
 46. Sgroi DC. Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2010;5:193–221.
 47. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010;57:171-92.

Firmas moleculares

1. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *NEJM* 2004;351(27):2817-2826.
2. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(23):3726-3734.
3. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, et al. NCCN Clinical breast practice guidelines in oncology: breast cancer. Version 3.2014. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/261519478_Breast_cancer_version_3.2014
4. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *NEJM* 2002;347(25):1999-2009.
5. Mitterpergher L, de Ronde JJ, Nieuwland M, et al. Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh frozen matched tissue. *PLoS ONE* 2011;6(2):e17163.
6. Sapino A, Roepman P, Linn SC, et al. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *JMD* 2014;16(2):190-197.

VIII. Clasificación TNM

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY. Springer, 2010:347-76.

IX. Carcinoma *in situ*

1. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Am J Surg* 2003;186:337-343.
2. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(7):507-16.
3. Badruddoja M. Ductal carcinoma *in situ* of the breast: a surgical perspective. *Int J Surg Oncol* 2012; doi:10.1155/2012/761364.
4. Skandarajah AR, Mann B. Selective use whole breast radiotherapy after breast conserving surgery for invasive breast cancer and DCIS. *The Surgeon* 2013; 11(5):278-85.
5. Cutuli B. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014;112:1-8.
6. Allred D, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76 (suppl 1):S36[A30].
7. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-91.
8. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):405-16.

X. Estudio de los estadios I y II

XI. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II

1. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87:1048.

2. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003;83:885.
3. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010; 251:632.
4. Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148.
5. Alm El-Din MA, Taghian AG. Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:229.
6. Sabel MS. Surgical considerations in early-stage breast cancer: lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:10.
7. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(3):704-16.
8. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:553-564.
9. Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* 2008;143:38.

Cirugía oncoplástica

1. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. Improving breast cancer surgery: A classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1375-91.
2. Giacalone PL, Roger P, Dubon O et al. Comparative study of the accuracy of breast reconstruction in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;14(2):605-14.
3. Rietjens M, Urban CA, Petit JY, et al. Long-term oncologic results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 2007;16(4):387-95.
4. Acea B. Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. 2ª edición. Elsevier Masson 2009.
5. Staub G, Fitoussi A, Falcou MC, Salmon RJ. Breast cancer surgery: use of mammoplasty. Results. Series of 298 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;53 (2):124-34.
6. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of breast surgery. Springer-Verlag eds. Berlin-Heidelberg. 2006.
7. Andree C, Farhadi J, Goosens D, et al. A position statement on optimizing the role of oncoplastic breast surgery. *Eplasty* 2012;12e40:356-360.
8. Eaton BR, Losken A, Okwan-Duodu D, et al. Local recurrence patterns in breast cancer patients treated with oncoplastic reduction mammoplasty and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:93-99.
9. Pezner RD, Tan MC, Clancy SL, et al. Radiation therapy for breast cancer patients who undergo oncoplastic surgery. *Am J Clin Oncol* 2013;36:535-539.

10. Schaverien MV, Stallard S, Dodwell D, Doughty JC. Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery. A systematic review. *EJSO* 2013;39: 1179-1185.

Tratamiento quirúrgico de la axila

1. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
2. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:67S-70S.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-33.
4. Kuehn, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252-9.
5. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Eng J Med* 2003;349:546-53.
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
7. Kargozaran H, Shah M, Li Y, et al. Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Res* 2007;143:126-9.
8. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: validation study and comparison of blue dye alone with triple modality localization. *ANZ J Surg* 2003;73:815-8.
9. Krikanova M, Biggar M, Moss D, et al. Accuracy of sentinel node biopsy for breast cancer using blue dye alone. *Breast J* 2010;16:384-8.
10. DuPont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic zapping: institutional volumen index. *J Surg Res* 2001;97:92-6.
11. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. The role of sentinel node dissection alter neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3177-84.
12. Takei H, Yoshida T, Kurosumi M, et al. Sentinel lymph node biopsy alter neoadjuvant chemotherapy predicts pathological axillary lymph node status in breast cancer patients with clinically positive axillary lymph nodes at presentation. *Int J Clin Oncol* 2013;18(3):547-53.
13. Schwartz GF, Tannenbaum JE, Jernigan AM, et al. Axillary sentinel node biopsy alter neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 2010; 116:1243-51.
14. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1316-21.
15. Cote R, Giuliano AE, Hawes D, et al. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:18s.

16. Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg* 2012;256:428-36.
17. Katz A, Smith BL, Golsham M, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2093-8.
18. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-75.
19. Bundred NJ, Barnes NL, Rutgers E, Donker M. Is axillary lymph node clearance required in node-positive breast cancer? *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12(1):55-61.
20. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial: identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer* 2013; 49; 2093-2100.
21. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-10.

Reconstrucción mamaria

1. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara B J, et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:15–23.
2. Chang EI, Liu TS, Festekjian JH, et al. Effects of radiation therapy for breast cancer based on type of free flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(1):1-8.
3. Card A, Crosby MA, Liu J, et al. Reduced incidence of breast cancer–related lymphedema following mastectomy and breast reconstruction versus mastectomy alone. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(6):1169-1178.
4. Garvey PB, Villa MT, Rozanski AT, et al. The advantages of free abdominal-based flaps over implants for breast reconstruction in obese patients. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(6):991-1000.
5. Seth AK, Hirsch EM, Kim JYS, et al. Long-term outcomes following fat grafting in prosthetic breast reconstruction: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(5):984-990.
6. Parikh RP, Doren EL, Mooney BS, et al. Differentiating fat necrosis from recurrent malignancy in fat-grafted breasts: an imaging classification system to guide management. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):761-772.
7. Kronowitz SJ. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):513-523.
8. Kronowitz SJ. Current status of autologous tissue–based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(2):282-292.
9. Hu E, Alderman AK. Breast reconstruction. *Surg Clin N Am* 2007;87:453–467.
10. Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, Allen RJ. Breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap: History and an update on current technique. *JPRAS* 2006;59: 571–579.

11. Vanderstraeten GG, Monstrey SJ, Van Landuyt K, et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997;50(5):322-30.
12. Nahabedian MY, Momen B, Galdino G, et al. Breast reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: patient selection, choice of flap, and outcome. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(2):466-75.
13. Evans GRD, David CL, Loyer EM, et al. The long-term effects of internal mammary chain irradiation and its role in the vascular supply of the pedicled transverse rectus abdominis musculocutaneous flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1995;35:342-348.
14. Neligan PC. Preoperative imaging techniques for perforator selection in abdomen-based microsurgical breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2010;37(4):581-591.
15. Padubidri AN, Yetman R, Browne E, et al. Complications of postmastectomy breast reconstructions in smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(2):342-9.
16. Santamaría-Linares E, Ramirez-Ugalde MT, Ochoa-Carrillo F, Fuentes Alburo A. Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM libre. ¿Se justifica el riesgo? *Cir Plast* 2001;11:49-60.
17. Schaverien M, Douglas R, McCulley SJ. Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice? A systematic review of the literature. *JPRAS* 2013;66:1637-1651.
18. Kelley BP, Ahmed R, Kidewell KM, et al. A systematic review of morbidity associated with autologous breast reconstruction before and after exposure to radiation therapy - are current practices ideal? *Ann Surg Oncol* 2014; 21(5):1732-1738.
19. Berbers J, van Baardwijk A, Houben R, et al. Reconstruction: before or after mastectomy radiotherapy? A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2014;50:2752-62.

Mastectomía reductora de riesgo

1. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009;59:27-41.
2. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer screening and diagnosis, 2012.
3. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Hereditary breast and/or ovarian cancer, 2012.
4. Dragun AE, Pan J, Riley EC, et al. Increasing use of elective mastectomy and contralateral prophylactic surgery among breast conservation candidates: a 14-year report from a comprehensive cancer center. *Am J Clin Oncol* 2013;36(4):375-80.
5. Chung A, Huynh K, Lawrence C, et al. Comparison of patients characteristics and outcome of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:2600-2606.

XII. Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables

Tratamiento adyuvante con quimioterapia

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.

2. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2014.
5. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi12-24.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-47.
7. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD004421.
8. De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
9. Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al. A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 2003;97:2716-23.
10. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14:833-42.
11. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805-14.
12. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.
13. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-71.
14. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
15. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-83.
16. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-9.
17. Bines J, Earl H, Buzaid AC, et al. Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter? *Ann Oncol* 2014;25:1079-1085.

18. Earl HM, Vallier AL, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine, and paclitaxel-first sequencing, in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide, and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label, 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:201–212.
19. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Ten years update of E1199: phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high risk node negative breast cancer. SABCS 2014,abstract S3-03.

Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

1. Pagni O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2014;371:107-118.
2. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *NEJM* 2015;372:436-446.
3. Tutt A, Ellis P, Kilburn L. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer. San Antonio, TX Abstract S3–01. Dec 2014.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013.
5. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
6. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718-21.
7. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255-69.

Tratamiento adyuvante con terapias blanco

1. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008;13:620-30.
2. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-44.
3. Romond E, Suman VJ, Jeong JH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Research* 2012;72:S5-5.
4. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
5. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491-7.
6. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Research* 2012;72:S5-2.

7. Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H, et al. PHARE trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Cancer Research* 2012;72:S5-3.

Toxicidad a mediano y largo plazos derivada del tratamiento médico de cáncer mamario

1. From cancer patient to cancer survivor. IOM (Institute of Medicine) Report 2006.
2. Pinder MC, Duan Z, Goodwin J, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808-3815.
3. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3792-9.
4. Chavez-Macgregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(33):4222-8.
5. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: Understanding the risk. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3871-3876.
6. Wolff AC, Blackford AL, Viswanathan K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) experience. *J Clin Oncol* 2014; doi:10.1200/JCO.2013.54.6119.
7. Schneider B, Zhao F, Wang M, et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3051-3057.
8. Smith EM, Pang H, Cirincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function and QoL among patients with painful chemotherapy-induced neuropathy. *JAMA* 2013;309(12):1359-67.
9. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy - ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1941-67.
10. Bower JE, Bak K, Breitbart W, et al. Screening, assessment and management of fatigue in adult survivors of cancer: An ASCO practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840-50.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related fatigue version 1. 2013.
12. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi C. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:30.
13. Azim HA, Azanbujá E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22(9):1939-1947.
14. Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012;13: 309-18.
15. Azim HA, Kroman HA, Paesmans A, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2012;31(1):73-79.

XIII. Radioterapia adyuvante

1. Buchholz TA. Use of a tumour bed boost as part of radiotherapy for breast cancer. *The Lancet Oncology* 2015;16:15–6.
2. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial, on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. *Lancet Oncol* 2015;16:47–56.
3. ChanEK, WoodsR, McBrideML, et al. Adjuvant hypofractionated versus conventional whole breast radiation therapy for early-stage breast cancer: Long-term hospital-related morbidity from cardiac causes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;18:786–792.
4. Kacprowska A, Jassem J. Hypofractionated radiotherapy for early breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2012;17:66–70.
5. Freedman GM, White JR, Arthur D, et al. Accelerated fractionation with a concurrent boost for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2013;106:15–20.
6. Montero A, Sanz X, Hernanz R, et al. Accelerated hypofractionated breast radiotherapy: FAQs (Frequently asked questions) and facts. *The Breast* 2014; 23:299–309.
7. Jobsen J, van der Palen J, Baum M, et al. Timing of radiotherapy in breast-conserving therapy: a large prospective cohort study of node-negative breast cancer patients without adjuvant systemic therapy. *Br J Cancer* 2013;108:820–825.
8. Corradini S, Niemoeller OM, Niyazi M, et al. Timing of radiotherapy following breast conserving surgery: outcome of 1393 patients at a single institution. *Strahlenther Onkol* 2014;190:352–7.
9. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2013;52:703–710.
10. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, et al. Breast cancer expert panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO): DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013;189:825–833.
11. Struikmans H, Colette S, Van de Bogaert W, et al. 6LBA The benefit of regional irradiation in stage I–III breast cancer: 10 years results of the EORTC ROG and BCG phase III trial 22922/10925. *Eur J Cancer* 2014;50(supl 3):S3.
12. Olson RA, Woods C, Speers J, et al. Long-term survival outcomes following internal mammary node irradiation in stage II–III breast cancer: results of a large retrospective study with 12-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86: 867–872.
13. Hennequin C, Fourquet A. Controverse sur l'irradiation de la chaîne mammaire interne dans le cancer du sein. *Cancer/Radiother* 2014;18 :351–355.
14. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383: 2127–35.
15. Walsh SM, Lowery AJ, Prichard RS, et al. Postmastectomy radiotherapy: indications and implications. *Surgeon* 2014;12:310–5.

16. Mukesh MB, Duke S, Parashar D, et al. The Cambridge post-mastectomy radiotherapy (C-PMRT) index: a practical tool for patient selection. *Radiother Oncol* 2014;110(3):461-466.
17. Bernier J. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;14:171-1.
18. Shaughnessy JN, Meena RA, Dunlap NE, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy for patients with locally recurrent or advanced inoperable breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014;14:227-4.
19. Person O, Kuten A, Belkacemi Y. Primary systemic therapy and whole breast irradiation for locally advanced breast cancer: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;92:143-52.
20. Recchia F, Candeloro G, Cesta A, et al. Anthracycline-based induction chemotherapy followed by concurrent cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil and radiation therapy in surgically resected axillary node-positive breast cancer. *Mol Clin Oncol* 2014;2:473-478.

XIV. Tratamiento neoadyuvante del cáncer mamario etapas II y III incluyendo el localmente avanzado

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.
2. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-1804.
3. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-47.
4. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.
5. von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:145-56.
6. Kaufmann M, Puszta L. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011;117:1575-82.
7. Sikov WM, Berry DA, Perou C, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
8. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin with triple negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-56.
9. Earl HM, Vallier AI, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine and paclitaxel-first sequencing in neoadjuvant sequential epirubicin cyclophosphamide and paclitaxel for women with high-risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open-label 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:201-12.

10. Steger GG, Greil R, Lang A, et al. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSG-24). *Ann Oncol* 2014;25:366-71.
11. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.
12. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011;29:3351-7.
13. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
14. Loibl S, von Minckwitz G, Blohmer JU, et al. pCR as a surrogate in HER2-positive patients treated with trastuzumab. *Cancer Research* 2011;71(24 Suppl):111s.
15. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-33.
16. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1317-25.
17. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-40.
18. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; LBA506.
19. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial). *ASCO Meeting Abstracts* 2011;507.
20. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: A randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Research* 2012;71(24):S5-6.
21. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
22. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310-20.

23. Untch M, Rezaei M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024-2031.
24. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative "Arimidex" compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.
25. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
26. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108(8):1587-92.

Cirugía en enfermedad localmente avanzada

1. Nakahara H, Yasuda Y, Machida E, et al. MR and US imaging for breast cancer patients who underwent conservation surgery after neoadjuvant chemotherapy: comparison of triple negative breast cancer and other intrinsic subtypes. *Breast Cancer* 2011;18:152-60.
2. Donker M, Straver ME, Rutgers EJ, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:1218-24.
3. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2411-18.
4. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2 positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the neoadjuvant herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:856-63.
5. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004;101:918-25.
6. Espinosa-Bravo M, Sao Avilés A, Esgueva A, et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:1038-43.
7. Straver ME, Rutgers EJ, Oldenburg HS, et al. Accurate axillary lymph node dissection is feasible after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2009;198:46-50.
8. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need of axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558-66.
9. Decker MR, Breenblatt DY, Havlena J, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery* 2012;152:382-8.

Radioterapia en enfermedad localmente avanzada

1. Amit A, Garg MD, Buchholz TA. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1434-1440.
2. Budach W, Matuschek C, Bölke E, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V: Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as

well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol* 2015;191(8):634.

3. Brackstone M, Fletcher GG, Dayes IS, et al. Locoregional therapy of locally advanced breast cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2015;22:S54-66.
4. van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, et al. Inflammatory breast cancer: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93:116-26.
5. Scotti V, Desideri J, Meattini I, et al. Management of inflammatory breast cancer: focus on radiotherapy with evidence-based approach. *Cancer Treat Rev* 2013;39:119-24.
6. Woodward WA. Postmastectomy radiation therapy for inflammatory breast cancer: is more better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:1004-1005.

Toxicidad por radioterapia

1. Ulf E, Maroti M, Serup J, et al. A potent steroid cream is superior to emollients in reducing acute radiation dermatitis in breast cancer patients treated with adjuvant radiotherapy. A randomised study of betamethasone versus two moisturizing creams. *Radiother Oncol* 2013;108:287-92.
2. Goldman B, Svane G, et al. Long-term functional and radiological Pulmonary changes after radiation therapy for breast cancer. *Acta Oncol* 2014;53:1373-9.
3. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol* 2013;40:178-85.
4. Ozyigit G, Gultekin M. Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5:425-39.
5. Grantzau T, Thomsen MS, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol* 2014;111:366-73.

XV. Tratamiento del cáncer de mama metastásico

Introducción

1. Beslija S, Boneterre H, Burstein J, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771-85.
2. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973-9.
3. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100:44-52.
4. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy after the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol* 2009;20:1499-504.
5. Hammond E, Hayes D, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendation for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
6. Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Do the results of metastatic breast cancer biopsies affect patient survival outcomes? Results from a large prospective trial. *Cancer Res* 2010; abstract PD10-05.

7. Macfarlane R, Seal M, Speers C, et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and subsequent locoregional/metastatic tumor. *The Oncologist* 2012;17:172-178.

Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo

1. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
2. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of multicentric Italian Study. *Ann Oncol* 1994;5:337-42.
3. Klijn J, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-53.
4. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and activators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-91.
5. Mouridsen H, Gersanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-09.
6. Mehta R, Barlow W, Albain K, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *NEJM* 2012;367:435-44.
7. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-44.
8. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-70.
9. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. CONFIRM: A phase III, randomized, parallel-group, trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 2009, San Antonio Texas, Abstract 25.
10. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final analysis of overall survival for the phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. *Cancer Res* 2012;72:S1-4.
11. Piccart M, Baselga J, Noguchi S, et al. Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: a phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Res* 2012;72:P6-04-02.
12. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
13. Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J. Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992;3:611-7.

Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, Her-2 neu positivo

1. Johnston S, Pergram M, Press M, et al. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009;27:5538-46.
2. Kaufman B, Mackey JR, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.

Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo no candidato a hormonoterapia

1. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of Oncology* 2014;25:1871-1888.
2. Partridge A, Rumble B, Carey L, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1-23.
3. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-92.
4. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004;101:704-12.
5. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;12:2812-23.
6. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-7.
7. Blum JL, Dees EC, Chacko A, et al. Phase II trial of capecitabine and weekly paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4384-90.
8. Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1753-60.
9. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003372.
10. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:570.
11. Fumoleau P, Lartigand R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536-42.
12. Seidman AD, Berry D, Cirrioncione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for

- all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-9.
13. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010;36:69.
 14. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res* 2012;72:S6-6.
 15. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-23.
 16. Kaufman P, Awada A, Twelves C, et al. A phase III, open label randomized multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *JCO* 2015;52:4892.
 17. Fan B, Xu H, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first line treatment of metastatic triple negative breast cancer. *Annals of Oncology* 2012;00:1-6.
 18. Carrick S, Ghersi D, Wilcken N, Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003374.
 19. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28:3256-63.
 20. Gennari A, Sormani M, Bruzi P, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2008:1067.
 21. Gennari A, Stocker M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-9.

Cáncer de mama metastásico Her-2 neu positivo

1. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Final overall survival (OS) analysis from the CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (Ptz), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *ESMO symposium* 2014.
2. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.
3. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
5. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth

factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.

- Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-71.
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
- Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-30.
- Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.

Bevacizumab

- Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
- Miles D, Chan A, Dirix L, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239-47.
- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-60.
- O'Shaughnessy J, Miles D, Gray R, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *ASCO Meeting Abstracts* 2010:1005.
- Miles D, Diéras V, Cortes J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for Her 2 negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analysis of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013;24:2773-2780.

Cirugía en cáncer de mama metastásico

- Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, et al. Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. Time for a second look? *Ann Surg Oncol* 2010;17:2419-26.
- Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012;19:218-37.
- Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-99.

- Zegarac M, Nikolic S, Gavrilovic D, et al. Prognostic factors for longer disease free survival and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis from breast cancer. *J Buon* 2013;18:859-65.
- Bacalbasa N, Dima SO, Puritan-Purnichescu R, et al. Role of surgical treatment in breast cancer liver metastases: a single center experience. *Anticancer Res* 2014;34:5563-8.
- Abbot DE, Brouquet A, Mittendorf EA, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012;15:710-6.
- Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:485-91.
- Deo S, Jha D. Role of loco-regional surgery in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2013;9:181-6.
- Van Geel AN, Wouters MW, van der Pol C, et al. Chest wall resection for internal mammary lymph node metastases of breast cancer. *Breast* 2009;18:94-9.
- Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-82.
- Medina-Franco H, Suarez-Bobadilla YL. Role of surgery in metastatic breast cancer. *Rev Invest Clin* 2012;64:81-8.
- Badwe R, Hawaldar R, Khare A, et al. Role of local-regional treatment in metastatic breast cancer at presentation: A randomized clinical trial. *Breast Cancer Symposium*, Washington DC, USA, September 2008.
- Atilla S, Serdar O, Sheryl KF, Bahadir GM. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation. *Breast J* 2009;15:399-403.
- Khan SA. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer. National Institute of Cancer website. November 2010. www.cancer.gov/clinicaltrials
- Nguyen DH, Truong PT. A debate on locoregional treatment of the primary tumor in patients presenting with stage IV breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1913-22.
- Bergensfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B et al. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases - A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:549-57.

Papel de la radioterapia en enfermedad metastásica

- Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2011;79(4):965-976.
- Gutiérrez Bayard L, Salas Buzón M, Paín Angulo. Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial. *Rep Pract Oncol Radiotherapy* 2014;19:405-11.
- Dennis K, Makhani L, Zeng L, et al. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials. *Radiother Oncol* 2013;106(1):5-14.

4. Van der Linden YN, Steenland E, van Howelingen HC, et al. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch bone metastases study. *Radiother Oncol* 2006;78(3):245-53.
5. Tsao MN, Rades D, Wirth A, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis (es): an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Prac Radiat Oncol* 2012;2:210-225.
6. Braccinni AI, Azria D, Mazon J, Mornex F. How to treat brain metastasis in 2012? *Cancer Radiotherapy* 2012;16(4):309-14.
7. Gaspar L, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1): 17-32.
8. Videtic GM. The role of stereotactic radiotherapy in the treatment of oligometastases. *Curr Oncol Rep* 2014;16:391.
9. Fumagalli I, Bibault J, Dewas S, et al. A single institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiat Oncol* 2012;7:164.
10. Scorsetti M, Cleciri E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(3):190-197.
11. Singh D, Chen Y, Hare M, et al. Local control rates with five fractions stereotactic body radiotherapy for oligometastatic cancer to the lung. *J Thorac Dis* 2014;6(4):369-374.
12. García-Cabezas S, Bueno C, Rivin E, et al. Lung metastases in oligometastatic patients: outcome with stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Clin Transl Oncol* 2015;17(8):668-72.
13. Owen D, Laack N, Mayo C, et al. Outcomes and toxicities of stereotactic body radiation therapy for non-spine bone oligometastases, *Pract Radiat Oncol* 2014; 4(2):e143–e149.

Bifosfonatos y denosumab

1. Kremer R, Gagnon B, Meguerditchian AN, et al. Effect of oral bisphosphonates for osteoporosis on development of skeletal metastases in women with breast cancer: results from a pharmaco-epidemiological study. *J Natl Cancer Inst* 2014; doi: 10.1093/jnci/dju264.
2. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011;22(12):2546-55.
3. Angelucci A, Alesse E. Molecular pathology of cancer metastasis: Suggestions for future therapy. *Biotargets of cancer in current clinical practice*. Springer, 2012:469-515.
4. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD003474.
5. Lluch A, Cueva J, Ruiz-Borrego M, et al. Zoledronic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2014;25(1):1-7.
6. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132–5139.

7. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):114-22.
8. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):663-70.
9. Gnant M. Role of bisphosphonates in postmenopausal women with breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(3):476-84.
10. Ben-Aharon I, Vidal L, Rizel S, et al. Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy--effect on survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e70044.
11. Lintermans A, Van Asten K, Wildiers H, et al. A prospective assessment of musculoskeletal toxicity and loss of grip strength in breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors and tamoxifen, and relation with BMI. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(1):109-16.

XVI. Cáncer de mama en mujeres jóvenes

1. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014;23(3):209-220.
2. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355-3377.
3. Bantema-Joppe EJ, de Munck L, Visser O, et al. Early-stage young breast cancer patients: impact of local treatment on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e553-559.
4. Mahmood U, Morris C, Neuner G, et al. Similar survival with breast conservation therapy or mastectomy in the management of young women with early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(5):1387-1393.
5. van Laar C, van der Sangen MJ, Poortmans PM, et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3093-3101.
6. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2007;82(3):265-271.
7. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer radiotherapie: Journal de la Societe Francaise de Radiotherapie Oncologique* 2008;12(6-7):565-570.
8. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(5):436-46.
9. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Estrogen levels in premenopausal (prem) patients (pts) with hormone-receptor positive (HR+) early breast cancer (BC) receiving adjuvant

triptorelin (Tript) plus exemestane (E) or tamoxifen (T) in the SOFT trial: SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 585).

10. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2014;40(5):675-683.
11. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Phase III trial (Prevention of Early Menopause Study [POEMS]-SWOG S0230) of LHRH analog during chemotherapy (CT) to reduce ovarian failure in early-stage, hormone receptor-negative breast cancer: An international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr LBA505).

XVII. Tratamiento en pacientes de edad avanzada

1. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13:e148-e160.
2. NCCN 2.2012: Senior adult oncology. Disponible en: http://www.nccn.org/network/business_insights/flash_updates/flash_update_information.asp?FlashID=28
3. Tew WP, Muss HB, Kimmick GG, et al. Breast and ovarian cancer in the older woman. *JCO* 2014;32(24):2553-2561.
4. Walko CM, McLeod HL. Personalizing medicine in geriatric oncology. *JCO* 2014;32(24):2581-2586.
5. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *JCO* 2014;2595-2603.
6. Korc-Grodzicki B, Downey RJ, Shahrokni A, et al. Surgical considerations in older adults with cancer. *JCO* 2014;2647-2653.
7. Smith GL, Smith BD. Radiation treatment in older patients: a framework for clinical decision making. *JCO* 2014;2669-2678.
8. Sheppard VB, Faul LA, Luta G, et al. Frailty and adherence to adjuvant hormonal therapy in older women with breast cancer: CALGB Protocol 369901. *JCO* 2014;2318-2327.
9. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *JCO* 2014;2010-2017.
10. Muss HB. Adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer: who and what? *JCO* 2014;1996-2000.

XVIII. Cáncer de mama en el hombre

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Secretaría de Salud. México. 2008.
2. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *The Oncologist* 2005;10:471-9.
3. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595-604.
4. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol* 2013;717(1-3):71-83.
5. Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A, et al. Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg* 2008;32:2471-6.

XIX. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia

1. Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:546-555.
2. Loibl S, Han SH, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncology* 2012;13:887-896.
3. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2010;15:1238-1247.
4. Azim HA Jr, Botteri E, Reene G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol* 2012;51:653-661.
5. Murphy C, Mallam D, Stein S, et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer* 2012;118:3254-3259.
6. Borges VF, Schedin PJ. Pregnancy-associated breast cancer: an entity needing refinement of the definition. *Cancer* 2012;118:3226-3228.
7. Sinha G. Pregnancy after breast cancer appears safe. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:725-726.
8. Kizer NT, Powell MA. Surgery in the pregnant patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:633-641.
9. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99 sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-496.
10. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:591-601
11. HYPERLINK "<http://www.fda.gov/Drugs>" www.fda.gov/Drugs
12. Brewer M, Kueck A, Runowicz CD. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:602-618.
13. Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcome of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-1226.

XX. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

1. Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-Up. *JAMA* 1994;271:1593-1597.
2. Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, et al. Evaluation of an intensive strategy for follow up and surveillance of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:522-528.
3. Smith TJ. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080.
4. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer v. 1. 2015.
5. Peppercorn J, Partridge A, Burnstein HJ, Winer EP. Standards for follow-up care of patients with breast cancer. *The Breast* 2005;14:500-508.
6. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *The Cochrane Library Issue* 2, 2006.

XXI. Terapia hormonal de reemplazo

1. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.

2. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
3. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.
4. Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP, et al. The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *Am J Surg* 2009;197:403-407.
5. Reeves G, Beral V, Green J, et al. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:910–918.
6. Antoine C, Liebens F, Carly B, et al. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Human Reproduction* 2007;22(2):616–622.
7. Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:533-535.
8. Fahlealn M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replace therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *E J Cancer* 2013;49:52-59.
9. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomized comparison: Trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-455.
10. Holmber L, Iversen O, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475–482.
11. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial (The livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints, LIBERATE). *Lancet Oncol* 2009;10:135-146.

XXII. Genética y cáncer mamario

1. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol* 2012;13(8):e335-43.
2. Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;2:CD003721.
3. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 2009;17:722–31.
4. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2339–47.
5. Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Publica Mex* 2011;53(5):420-9.
6. Shannon KM, Chittenden A. Genetic testing by cancer site: breast. *Cancer J* 2012;18(4):310-9.
7. Vadaparampil ST, Scherr CL, Cragun D, et al. Pre-test genetic counseling services for hereditary breast and ovarian cancer delivered by non-genetics professionals in the state of Florida. *Clin Genet* 2014; doi: 10.1111/cge.12405.
8. Noar SM, Althouse BM, Ayers JW, et al. Cancer information seeking in the digital age: Effects of Angelina Jolie's prophylactic mastectomy announcement. *Med Decis Making* 2015;35(1):16-21.
9. Murray ML, Cerrato F, Bennett RL, Jarvik GP. Follow-up of carriers of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown significance: variant reclassification and surgical decisions. *Genet Med* 2011;13(12):998-1005.

10. Woodson AH, Muse KI, Lin H, et al. Breast cancer, BRCA mutations, and attitudes regarding pregnancy and preimplantation genetic diagnosis. *Oncologist* 2014;19(8):79.
11. Shuen AY, Foulkes WD. Inherited mutations in breast cancer genes--risk and response. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011; 16(1):3-15.
12. Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer* 2012;118(11):2787-95.
13. Zugazagoitia J, Pérez-Segura P, Manzano A, et al. Limited family structure and triple-negative breast cancer (TNBC) subtype as predictors of BRCA mutations in a genetic counseling cohort of early-onset sporadic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(2):415-21.
14. The NCCN Clinical practice guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian V1.2014. National Comprehensive Cancer Network. 2014; <http://www.nccn.org/>
15. Laduca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med* 2014;16(11):830-837.

XXIII. Aspectos psico-oncológicos en cáncer mamario

1. Alvarado S. El psicólogo y su contribución en la Oncología. *GAMO* 2008; 7(2):27-28.
2. Cano-Vindel A, Miguel-Tobal JJ. Valoración, afrontamiento y ansiedad. *Ansiedad y estrés* 1999;5:129-143.
3. Cano A. Control emocional, estilo represivo de afrontamiento y cáncer: ansiedad y cáncer. *Psicooncología* 2005;2:71-80.
4. Holland JC, Bultz BD. National comprehensive Cancer Network (NCCN). The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;5:3-7.
5. Carlson LE, Bultz BD. Cancer distress screening. Needs, models, and methods. *J Psychosom Res* 2003;55:403-9.
6. Bultz BD, Carlson L. Emotional distress: The sixth vital sign: future directions in cancer care. *Psychooncology* 2006;15:93-5.
7. Robles R, Morales M, Jiménez LM, Morales J. Depresión y ansiedad en mujeres con cáncer de mama: el papel de la afectividad y el soporte social. *Psicooncología* 2009;6(1):191-201.
8. Mosher CE, DuHamel KN. An examination of distress, sleep, and fatigue in metastatic breast cancer patients. *Psycho-Oncology* 2012;21:100-107.
9. Choi EK, Kim IR, Chang O, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psycho-Oncology* 2014;23:1103-1110.
10. Gopie JP, Timman R, Hillhorst MT, et al. The short-term psychological impact of complications after breast reconstruction. *Psycho-Oncology* 2013; 22:290-298.
11. Nguyen CM, Yamada TH, Beglinger LJ, et al. Cognitive features 10 or more years after successful breast cancer survival: comparisons across types of cancer interventions. *Psycho-Oncology* 2013;22:862-868.

12. Kohli S, Griggs JJ, Roscoe JA, et al. Self-reported cognitive impairment in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2007;3:54-59.
13. Sprung BR, Janotha BL, Steckel AJ. The lived experience of breast cancer patients and couple distress. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2011;23:619-627.
14. Cohen M, Mabjish AA, Zidan J. Comparison of Arab breast cancer survivors and healthy controls for spousal relationship, body image, and emotional distress. *QualLife Res* 2011;20:191-198.
15. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS. *Psycho-Oncology*. New York: Oxford. 2010.
16. Holland JC. NCCN Practice guidelines for the management of psychosocial distress. *Oncology* 1999;13(5A):113-47.
17. Almanza-Muñoz JJ, Juárez IR, Pérez S. Traducción, adaptación y validación del Termómetro de Distrés en una muestra de pacientes mexicanos con cáncer. *Rev Sanid Milit Mex* 2008;62(5).
18. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983;67:361-370.
19. Galindo O, Benjet C, Juárez F, et al. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) para pacientes con cáncer en población mexicana. *Salud Mental* 2015;4(38).
20. Zarit HS, Reever EK, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings burden. *Gerontologist* 1980;20(6):649-655.
21. Galindo O, Benjet C, Cruz-Nieto MH, et al. Psychometric properties of the Zarit Burden Interview in Mexican caregivers of cancer patients. *Psycho-Oncology* 2015;24(5):612-615.
22. Trull T, Phares J. *Psicología clínica*. México 2003; Thompson. pp. 373-404.
23. Seitz M, Besier T, Goldbeck L. Psychosocial interventions for adolescent cancer patients: A systematic review of the literature. *Psycho-Oncology* 2009;18:683-690.
24. Redd WH, Montgomery GH, DuHamel KN. Behavioral intervention for cancer treatment side-effects. *Journal of National Cancer Institute* 2001;93:810-823.
25. Font A, Rodríguez E. Eficacia de las intervenciones psicológicas en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología* 2007;4(2):423-446.
26. Galindo-Vázquez O, Pérez-Barrientos H, Alvarado-Aguilar S, et al. Efectos de la terapia cognitivo conductual en el paciente oncológico: una revisión. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2013;12(2):108-115.

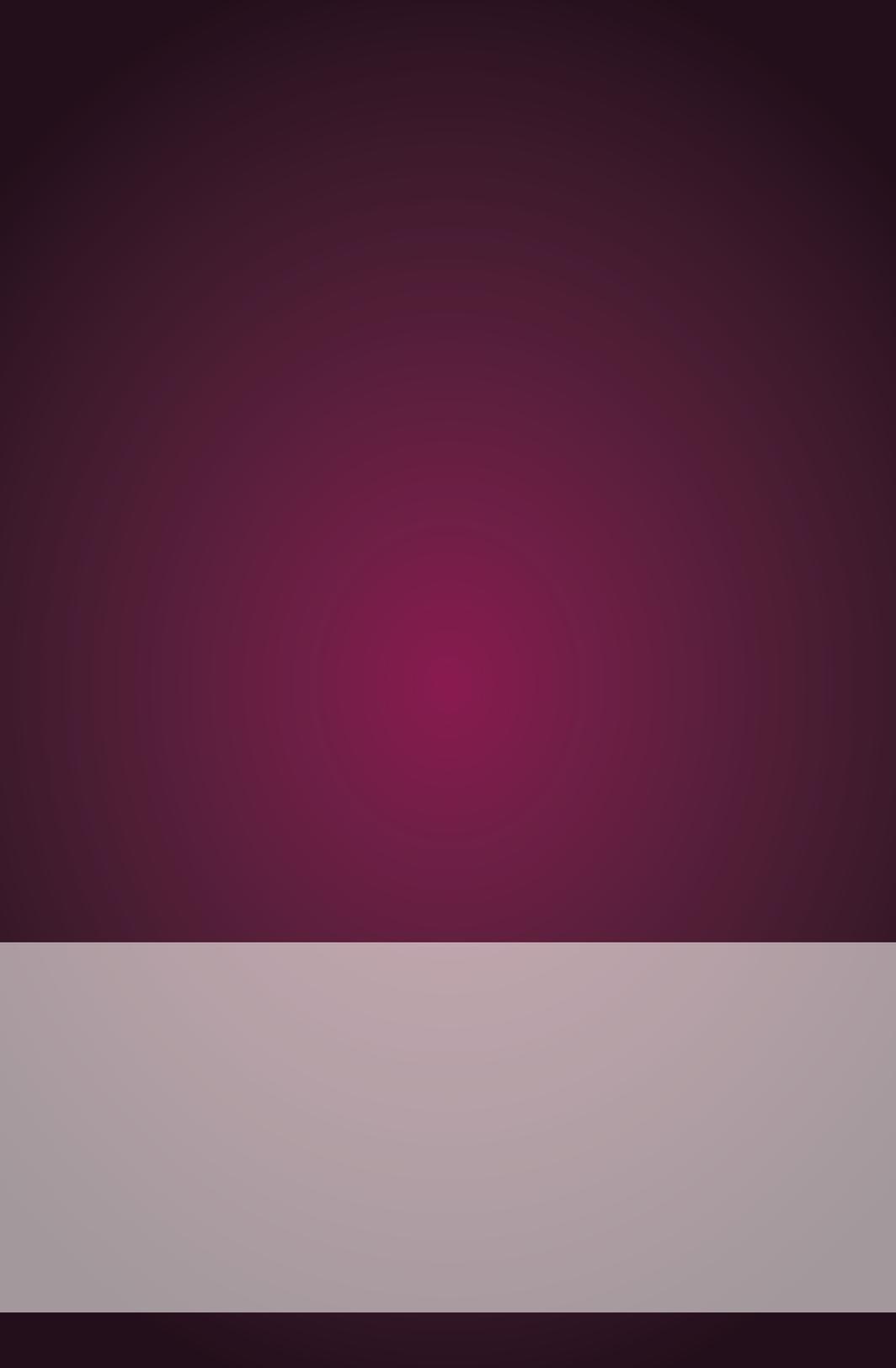
XXIV. Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama

1. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2003;36:84-91.
2. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:799.
3. Graham PH. Compression prophylaxis may increase the potential for flight-associated lymphoedema after breast cancer treatment. *Breast* 2002;11:66.
4. Poage E, Singer M, Armer J, et al. Demystifying lymphedema: development of the lymphedema putting evidence into practice card. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:951.

5. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59:8.
6. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology* 1985;171-80.
7. Dietz JH Jr. *Rehabilitation oncology*. John Wiley & Sons, Somerset, NJ 1981.
8. Gunn AE. *Cancer rehabilitation*. Raven Press, New York 1984.
9. Petrek JA, Pressman PA, Smith RA. Lymphedema: Current issues in research and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2000;50(5):292-307.

XXV. Cuidados paliativos en cancer de mama

1. World Health Organization: WHO definition of palliative care. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
2. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-742.
3. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: The integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30:880-887.
4. Cleary J, Ddungu H, Distelhorst S, et al. Supportive and palliative care for metastatic breast cancer: Resource allocation in low and middle income countries. A breast health global Initiative 2013 consensus statement. *The Breast* 2013;22:616-627.
5. Consejo de Salubridad General. Obligatoriedad de los esquemas de manejo integral de cuidados paliativos. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5377407&fecha=26/12/2014
6. Allende SR, Verastegui AE, Mohar BA, et al. Incorporación de los cuidados paliativos al Plan Nacional de Cáncer: Consenso. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2013;12(4):211-212.



Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del **cáncer mamario**