

## Consenso mexicano de cáncer mamario. Manejo del cáncer de mama en poblaciones especiales

Laura Torrecillas-Torres<sup>1</sup>, Claudia Arce-Salinas<sup>2</sup>, Juan E. Bargalló-Rocha<sup>2</sup>, Verónica Bautista-Piña<sup>3</sup>, Guadalupe Cervantes-Sánchez<sup>1</sup>, Mariana Chávez-MacGregor<sup>4</sup>, Christian H. Flores-Balcázar<sup>5</sup>, Ma. del Carmen Lara-Tamburrino<sup>6</sup>, Ana Lluch-Hernández<sup>7</sup>, Antonio Maffuz-Aziz<sup>8</sup>, Víctor M. Pérez-Sánchez<sup>2</sup>, Adela Poitevín-Chacón<sup>9</sup>, Efraín Salas-González<sup>10</sup>, Enrique Soto-Pérez-de-Celis<sup>5</sup>, Vicente Valero-Castillo<sup>4</sup>, Yolanda Villaseñor-Navarro<sup>2</sup> y Jesús Cárdenas-Sánchez<sup>11\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Servicio de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Departamento de Patología, Instituto de Enfermedades de la Mama (FUCAM), Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, Texas, EE.UU.; <sup>5</sup>Departamento de Geriátrica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; <sup>6</sup>Grupo CT Scanner de México, Ciudad de México, México; <sup>7</sup>Departamento de Oncología Médica, Hospital Clínico, Valencia, España; <sup>8</sup>Cirugía Oncológica, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; <sup>9</sup>Departamento de Radioterapia, Médica Sur, Ciudad de México, México; <sup>10</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México; <sup>11</sup>Departamento de Oncología, Centro Médico de Colima, Colima, México

### Resumen

El cáncer mamario en poblaciones especiales (mujeres jóvenes, de edad avanzada, en embarazo o lactancia, hombres) requiere de consideraciones especiales de manejo sistémico, quirúrgico y radioterapia. La décima actualización del Consenso Mexicano Sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (Colima, enero de 2023) es publicada por sus autores en diferentes artículos. El presente artículo incluye la actualización relativa al manejo de cáncer de mama en poblaciones especiales. La difusión de este consenso contribuye a la actualización y homogeneidad de criterios de manejo del cáncer.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Hombres. Jóvenes. Adultos mayores. Embarazo. Consenso.

### Mexican breast cancer consensus. Management of breast cancer in special populations

### Abstract

Breast cancer in special populations (young, elderly, pregnant or lactating women, as well as men) requires special considerations for systemic, surgical and radiotherapy management. The tenth update of the Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, carried out in January 2023 in the city of Colima, is published by its authors in different articles. This article includes an update on the management of breast cancer in special populations. The dissemination of this consensus contributes to the updating and homogeneity of breast cancer management criteria and the objective of this article is to present the update on the management of breast cancer in special populations.

**Keywords:** Breast cancer. Young. Male. Elderly. Pregnancy. Consensus.

### \*Correspondencia:

Jesús Cárdenas-Sánchez

E-mail: [jesuscardenass@gmail.com](mailto:jesuscardenass@gmail.com)

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20-12-2023

Fecha de aceptación: 20-12-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.M23000257

Disponible en internet: 18-03-2024

Gac Mex Oncol. (ahead of print)

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Introducción

Según el Diccionario de la Real Academia Española, «especial» es aquello «singular o particular, que se diferencia de lo común o habitual»<sup>1</sup>. En este caso nos referimos a los grupos de edad o sexo que padecen cáncer mamario y que difieren de la norma estadísticamente hablando. Por ejemplo, las mujeres jóvenes y las de edad avanzada difieren en cuanto a condiciones generales y comorbilidades respecto a la edad común de presentación de esta neoplasia y requieren de consideraciones especiales de diagnóstico y tratamiento, con especial énfasis en la toxicidad del manejo sistémico, radioterapia (RT) y cirugía. El cáncer de mama en hombres es una enfermedad de presentación rara y que constituye < 1% de los tumores del hombre; su incidencia ha incrementado en los últimos años, el carcinoma ductal infiltrante es el principal subtipo histológico y este Consenso lo ha incluido<sup>2</sup>. El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario e incluir, además de oncólogos, a especialistas en gineco-obstetricia, en medicina materno-fetal, pediatría y psicología.

## Cáncer de mama en mujeres jóvenes

Una paciente joven para este consenso se considera a aquella paciente con cáncer de mama con edad igual o menor de 40 años. Esta delimitación se basa en las diferencias observadas con respecto a los factores de riesgo, las características tumorales y los desenlaces clínicos, así como en los intereses particulares para este grupo de edad: fertilidad, autoimagen, percepción de la calidad de vida y objetivos personales. Los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo son particularmente importantes en pacientes jóvenes debido a su potencial de tener una sobrevida larga.

Los siguientes son conceptos relacionados con el diagnóstico y tratamiento recomendado para este grupo de pacientes.

La edad joven no debe ser por sí sola una razón para prescribir terapia más agresiva que las recomendaciones generales<sup>3,4</sup>.

Es altamente recomendable el tratamiento multidisciplinario, así como la planeación del tratamiento individual en los siguientes aspectos:

- Apoyo psicosocial personalizado.
- Consejería genética.
- Referencia para preservación de reserva ovárica y fertilidad.

- Abordaje de alteraciones sexuales y de imagen corporal.
- Promoción para la incorporación a grupos de apoyo.
- Entrega de material educativo (material de apoyo: [www.jovenyfuerte.com.mx](http://www.jovenyfuerte.com.mx)).

El diagnóstico, los estudios de imagen y la estadificación en mujeres jóvenes deben seguir los algoritmos estándares consistentes con aquellos para mujeres mayores (ver sección pertinente). Puede darse consideración adicional al ultrasonido (US) y la resonancia magnética (RM) de mama en mujeres jóvenes, en particular en pacientes con tejido mamario extremadamente denso o con predisposición genética.

Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de las mujeres jóvenes con cáncer de mama temprano, aunque debe individualizarse, no deben diferir de las indicadas para pacientes mayores. Aunque la edad joven es un factor de riesgo independiente para recurrencia local<sup>5</sup>, el tratamiento con cirugía conservadora de mama y RT no afecta la sobrevida total cuando se compara con el tratamiento quirúrgico con mastectomía y puede considerarse una opción para este grupo de pacientes<sup>6-8</sup>.

En caso de tratamiento con cirugía conservadora y después de finalizar la RT adyuvante, se recomienda ofrecer un *boost* de 16 Gy al lecho tumoral a todas las jóvenes pacientes, dado que el riesgo de recurrencia locoregional a cinco años disminuye de modo significativo (del 20 al 10%)<sup>9-12</sup>.

Las indicaciones para quimioterapia (QT) y RT adyuvante son las mismas que en otras pacientes (ver sección pertinente)<sup>3</sup>. El empleo de firmas genómicas en pacientes jóvenes no se ha estudiado de forma dirigida, pero existe evidencia creciente sobre su utilidad en mujeres premenopáusicas con ganglios negativos, lo que puede apoyar su empleo para predecir el beneficio adicional de QT adyuvante en pacientes de 40 años o menores con cáncer de mama receptores hormonales positivos<sup>13</sup>. Dado su sustento científico, la prueba más recomendada en el grupo de pacientes premenopáusicas con ganglios negativos es la de 21 genes (Onco-type Dx<sup>®</sup>)<sup>13-15</sup>. No se recomienda el uso de firmas genómicas en pacientes jóvenes con enfermedad ganglionar positiva<sup>14-16</sup>.

Las pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos deben recibir terapia endócrina adyuvante por lo menos cinco años (ver sección pertinente). Cuando se utilicen inhibidores de aromatasa en mujeres premenopáusicas, es obligatoria la supresión ovárica con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y se debe verificar de forma

periódica que la supresión ovárica sea adecuada con la medición de niveles de estradiol<sup>3,17</sup>. Si se utiliza un análogo GnRH en este grupo etario, se prefiere su administración mensual para optimizar la supresión y eficacia ovárica<sup>3,18</sup>. En los casos de supresión inadecuada, es necesario discutir estrategias alternativas (ooforectomía o continuar con tamoxifeno solo).

En pacientes jóvenes premenopáusicas con supresión ovárica, se debe considerar la adición de ácido zoledrónico al tratamiento adyuvante con hormonoterapia (HT)<sup>19,20</sup>.

Las recomendaciones para el manejo del cáncer de mama avanzado no difieren de las de otro grupo etario (ver secciones pertinentes).

En el caso de pacientes jóvenes con cáncer de mama metastásico hormonosensible, *HER2* negativo, se recomienda el uso de supresión o ablación ovárica adecuada y emplear las mismas líneas de tratamiento con agentes endócrinos o terapias dirigidas como en mujeres posmenopáusicas (inhibidores de aromataasa, fulvestrant, inhibidores de ciclinas, everolímús) (ver sección pertinente)<sup>20</sup>.

A toda mujer joven con edad de 40 años o menor y cáncer de mama debe ofrecérsele consejería genética, independientemente del subtipo de cáncer de mama (ver sección pertinente)<sup>3,4</sup>. El estatus de mutaciones debería ser parte del algoritmo de la toma individualizada de decisiones de las pacientes. Se deben discutir las diferentes opciones de tratamiento con una cantidad suficiente de tiempo y con apoyo psicológico, dadas las implicaciones y secuelas que pueden producir a largo plazo<sup>3</sup>. A las mujeres que no recibieron la consejería al momento del diagnóstico de cáncer mamario se les deberá ofrecer durante el seguimiento para abordar los temas de monitoreo y estrategias de reducción de riesgo de tumores primarios adicionales en la paciente y sus familiares.

Debe recomendarse a las mujeres jóvenes que reciban asesoramiento especializado en fertilidad y anticoncepción antes de tomar cualquier decisión de tratamiento<sup>21</sup>.

Se puede considerar la administración concomitante de análogos GnRH de forma mensual con QT en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama interesadas en preservar la función ovárica y/o la fertilidad<sup>21-23</sup>. Su empleo en pacientes con receptores hormonales positivos y negativos no confiere riesgo de recurrencia<sup>24</sup>. El uso de análogos de GnRH no reemplaza el uso de métodos de preservación, por lo que se debe continuar ofreciéndolos en caso de que la paciente busque preservar fertilidad, y se debe hacer la

referencia con el especialista en biología de la reproducción para su evaluación y manejo<sup>24</sup>.

Las pacientes deben ser informadas de la posibilidad de embarazo aun durante la terapia endócrina a pesar de presentar amenorrea y se debe informar de la necesidad de un anticonceptivo no hormonal adecuado.

El uso de anticonceptivos hormonales exógenos generalmente está contraindicado en mujeres jóvenes sobrevivientes y deben considerarse estrategias alternas:

- Si la paciente tiene fertilidad satisfecha: buscar opciones definitivas (oclusión tubárica bilateral o vasectomía).
- Si la paciente aún no tiene fertilidad satisfecha: dispositivo intrauterino (DIU) (T de cobre). El uso de DIU con levonorgestrel es controvertido.
- Otra opción para pacientes con fertilidad no satisfecha: preservativo (considerar fallas relacionadas con el empleo incorrecto).
- Interrogar sobre uso de anticonceptivos hormonales y recomendar suspensión.

Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento sistémico con QT y/u HT.

No se ha demostrado detrimento en el pronóstico de pacientes con embarazos subsecuentes al diagnóstico de cáncer de mama<sup>25-27</sup>. Los médicos deben discutir caso por caso esta posibilidad con las interesadas en buscar un embarazo y no desalentar su deseo de maternidad<sup>3,22</sup>.

El tiempo de la búsqueda del embarazo debe ser personalizado tomando en cuenta la edad y la reserva ovárica de la paciente, los tratamientos antineoplásicos previos y el tiempo de su finalización, así como el riesgo individual de recaída<sup>12</sup>. En general no existe un consenso sobre el tiempo recomendado para la búsqueda del embarazo después del término del tratamiento sistémico, sin embargo se desaconseja hacerlo durante los primeros 12 meses para disminuir el riesgo de complicaciones durante la gestación<sup>13,14</sup>. Para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, el estudio POSITIVE demostró que la interrupción temporal del tratamiento antihormonal es segura a corto plazo (36 meses) en los desenlaces oncológicos y obstétricos<sup>15</sup>. Se recomienda la búsqueda del embarazo tras 18 a 30 meses de su inicio, después de un periodo de lavado de tres meses, permitiendo una interrupción máxima de dos años. Se debe reiniciar el tratamiento endócrino para completar un total de 5 a 10 años<sup>28-32</sup>.

Todas las mujeres jóvenes deben ser informadas y aconsejadas sobre los riesgos y síntomas relacionados

de la amenorrea y menopausia prematura resultantes del tratamiento sistémico antes de iniciarlo (QT o terapia endócrina).

La menopausia prematura y/o la amenorrea relacionadas con el tratamiento aumentan el riesgo de disminución de la densidad ósea en pacientes premenopáusicas, por lo que se recomienda monitorearla y tratar en consecuencia (ver sección pertinente).

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen un mayor riesgo de estrés psicológico. Todas las pacientes con malestar o necesidades psicológicas deben ser evaluadas con regularidad. La atención psicológica debe estar disponible e integrada en los tratamientos de rutina y de seguimiento del cáncer. Las parejas y los familiares de las pacientes deben involucrarse tempranamente y se deben proponer de manera oportuna las intervenciones psicosociales de pareja en caso de que se requieran<sup>3</sup>.

### Tratamiento en pacientes adultas mayores

Este consenso considera una edad  $\geq 65$  años para definir a una persona adulta mayor<sup>33</sup>. En estas pacientes, la edad cronológica no necesariamente refleja la edad fisiológica, y por tanto no debe dictar el tratamiento<sup>34</sup>. La valoración geriátrica permite reconocer problemas no encontrados normalmente, identifica pacientes vulnerables/frágiles y conduce a cambios en el manejo planeado hasta en el 50% de los casos.

Adicionalmente, permite calcular la expectativa de vida y predecir toxicidades y riesgo de hospitalización, lo que puede mejorar la toma de decisiones terapéuticas y generar intervenciones encaminadas a prevenir complicaciones y a aminorar el impacto negativo del tratamiento sobre la calidad de vida<sup>34,35</sup>.

### Recomendaciones para valoración geriátrica

Utilizar la herramienta de tamizaje geriátrico G8 (Tabla 1) en todas las mujeres  $\geq 65$  años al iniciar tratamiento. Las pacientes con G8  $> 14$  puntos no requieren valoraciones adicionales<sup>35-37</sup>.

De acuerdo con la valoración geriátrica, las pacientes pueden clasificarse en tres grupos, que podrán utilizarse para decisiones terapéuticas<sup>38</sup> (Fig. 1).

Se recomienda realizar una interconsulta a geriatría para implementar intervenciones multidisciplinarias

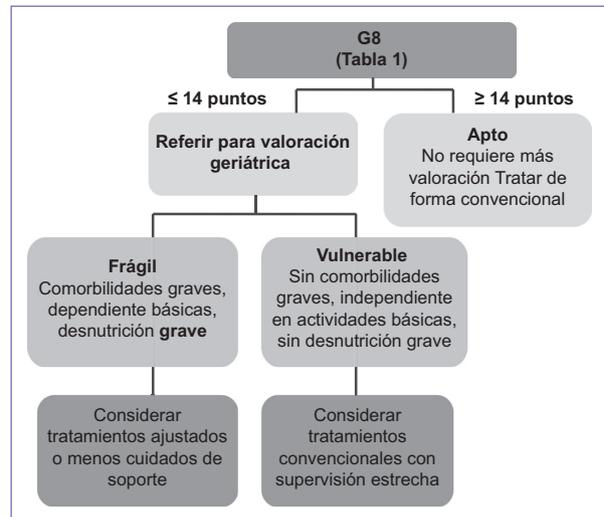


Figura 1. Clasificación.

destinadas a tratar los déficits encontrados en la valoración geriátrica de forma concurrente al tratamiento<sup>35,39</sup>.

### Cálculo de expectativa de vida

Recomendamos utilizar el índice de Suemoto (validado en México y disponible en <https://eprognosis.ucsf.edu/suemoto.php>) para calcular la expectativa de vida a 10 años. En la opción «¿Su paciente tiene cáncer?» se deberá seleccionar «No» para obtener la mortalidad por riesgos competitivos. Esto ayudará a sopesar el riesgo-beneficio de las intervenciones terapéuticas y a individualizar el tratamiento<sup>35,40</sup>.

### Toxicidad de la quimioterapia

Recomendamos el uso de la calculadora de toxicidad específica para cáncer de mama del *Cancer and Aging Research Group* (CARG)<sup>41</sup>. Dicha calculadora no debe usarse para determinar qué pacientes pueden o no recibir tratamiento, sino para identificar pacientes con mayor riesgo de toxicidades graves con el objetivo de instaurar medidas preventivas y de seguimiento estrecho. Otra alternativa es la calculadora CRASH, disponible en [www.moffitt.org/eforms/crashscoreform](http://www.moffitt.org/eforms/crashscoreform)<sup>42</sup>. Otra opción específica para pacientes con cáncer de mama localizado es utilizar la calculadora de toxicidad para cáncer de mama del CARG (CARG-BC). Desafortunadamente, esta calculadora no se encuentra disponible en línea<sup>41</sup>.

**Tabla 1.** Cuestionario G8 de tamizaje geriátrico

Ítems	Respuestas posibles (puntos)	
A	¿Ha disminuido la ingesta de alimentos en los últimos tres meses debido a la pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultades para masticar o tragar?	0 = ha comido mucho menos
		1 = ha comido menos
		2 = ha comido igual
B	Pérdida de peso involuntaria en los últimos 3 meses	0 = pérdida de peso > 3 kg
		1 = no lo sabe
		2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg
		3 = sin pérdida de peso
C	Movilidad	0 = en cama o silla de ruedas
		1 = capaz de levantarse de la cama/silla, pero no sale a la calle
		2 = sale a la calle
D	Problemas neuropsicológicos	0 = demencia o depresión graves
		1 = demencia leve
		2 = sin problemas psicológicos
E	IMC (peso en kg/estatura en m <sup>2</sup> )	0 = IMC < 19
		1 = IMC entre 19 y < 21
		2 = IMC entre 21 y < 23
		3 = IMC ≥ 23
Ítems	Respuestas posibles (puntos)	
F	¿Toma más de tres medicamentos por día?	0 = sí
		1 = no
G	En comparación con otras personas de su edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud?	0 = no tan bueno
		0.5 = no sabe
		1 = igual de bueno
		2 = mejor
H	Edad	0 = > 85 años
		1 = 80-85 años
		2 = < 80 años
Puntaje total (0-17)		

IMC: índice de masa corporal.

## Recomendaciones específicas de tratamiento

### CIRUGÍA

En adultos mayores, la edad no es un factor que determine el tipo de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, es importante evaluar el riesgo quirúrgico con base

en la comorbilidad asociada, ya que se ha observado que esta limita la oportunidad de dicho tratamiento y puede conducir a deterioro funcional<sup>43</sup>.

### RADIOTERAPIA

En pacientes mayores tratadas con cirugía conservadora, podría considerarse la omisión de RT en tumores

T1-T2 N0, RH+, con márgenes quirúrgicos negativos, G1-2, o G3 sin invasión linfovascular. Esta decisión es válida siempre y cuando se ofrezca terapia endócrina. En pacientes con intolerancia al tratamiento endócrino o apego irregular, la RT postoperatoria debe ser fuertemente aconsejada. En caso de tener indicación absoluta para RT a la mama/pared o áreas ganglionares, la técnica y esquema de tratamiento se debe elegir con base en las características histopatológicas y subtipo molecular, favoreciendo esquemas hipofraccionados<sup>44,45</sup>.

### TRATAMIENTO SISTÉMICO

El beneficio de la QT y/o HT adyuvante debe determinarse utilizando herramientas clínicas y genómicas convencionales, y sopesarse contra la expectativa de vida y el riesgo de toxicidad. No existen esquemas adyuvantes específicos para adultos mayores, pero los esquemas modificados (como capecitabina monodroga) son menos eficaces, por lo que recomendamos esquemas convencionales<sup>17</sup>. En mujeres mayores candidatas a QT, los esquemas sin antraciclinas (como TC) conllevan menor riesgo de hospitalización y pueden ser preferidos, sobre todo en RH+<sup>46,47</sup>. El tratamiento endócrino primario puede usarse en pacientes frágiles con tumores RH+ no candidatas a cirugía<sup>46-48</sup>.

En enfermedad metastásica, se recomiendan los mismos tratamientos que en pacientes más jóvenes. Recomendamos utilizar la valoración geriátrica para determinar si las pacientes son candidatas a QT<sup>35,37</sup>.

## Cáncer de mama asociado al embarazo y a la lactancia

### Lineamientos generales

Se define como cáncer asociado al embarazo aquel que se diagnostica durante el periodo de gestación, y hasta el primer año posterior a la terminación del embarazo<sup>49</sup>.

De acuerdo con la literatura, en 1/1,000 casos en el embarazo se presenta cáncer en general, en su mayoría es cáncer de mama (39%)<sup>50,51</sup>.

Los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia dificultan y retrasan el diagnóstico<sup>52,53</sup>.

El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario e incluir al grupo oncológico, especialistas en gineco-obstetricia, en medicina materno-fetal, pediatría y psicología<sup>49,53</sup>. Se recomienda enviar a estas pacientes a centros especializados en el

área y debe considerarse incluirlas en grupos de trabajo multicéntricos.

La vigilancia fetal debe realizarse cada 3-4 semanas o, en su caso, previo a cada ciclo de QT.

### Diagnóstico

El estudio de imagen inicial recomendado es el US mamario<sup>54</sup>.

La mastografía deberá solicitarse para valorar la extensión de la enfermedad, presencia de microcalcificaciones, descartar multicentricidad y para evaluar la mama contralateral. Debe realizarse con protección abdominal. La dosis que recibe el útero es menor a 0.03 Gy<sup>52,55</sup>.

Para corroborar el diagnóstico debe realizarse biopsia por aguja de corte con anestesia local; es importante comunicar el estado de gravidez de la paciente al servicio de patología que manejará los especímenes.

Los estudios de extensión sugeridos son<sup>55,56</sup>:

- Radiografía de tórax con protección abdominal.
- US hepático.
- RM de columna toracolumbar, sin medio de contraste, en caso de sospecha de enfermedad ósea.
- Con información limitada, se ha propuesto RM de cuerpo entero durante el segundo y tercer trimestre, como una opción a otros estudios de extensión<sup>57</sup>.

Debe evitarse:

- Estudios que exponen al feto a alta radiación, como la tomografía computarizada (TC), estudios de medicina nuclear y tomografía por emisión de positrones (PET/TC).
- Medios de contraste como el gadolinio<sup>55,58</sup>.

### Cirugía

La cirugía es un procedimiento seguro durante cualquier trimestre del embarazo. La decisión del tipo de cirugía debe realizarse acorde a las características tumorales, etapa clínica y trimestre del embarazo<sup>59,60</sup>.

- En etapas I y II, la mastectomía no ha demostrado ofrecer mayor supervivencia, en comparación con la cirugía conservadora.
- La cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y tercer trimestres de la gestación, seguida de RT al finalizar el embarazo<sup>61</sup>.

### Radioterapia

El tratamiento con RT está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad y la

inducción de neoplasias malignas, así como alteraciones hematológicas<sup>62</sup>.

## Tratamiento sistémico

### QUIMIOTERAPIA

La QT se recomienda a partir del segundo trimestre de la gestación<sup>61</sup>.

Se recomienda realizar examen fetal con US previo al inicio de la QT para excluir anomalías preexistentes, así como medición de la presión arterial y determinación de proteinuria antes de cada ciclo<sup>63-66</sup>.

Los esquemas basados en antraciclinas y taxanos son los recomendados. Las dosis deberán calcularse de acuerdo con una superficie corporal real<sup>66</sup>. La experiencia en cohortes retrospectivas no ha mostrado incrementar el daño en los fetos<sup>56,67</sup>. Se prefiere paclitaxel semanal que docetaxel. La eficacia y seguridad de las dosis densas y uso de platinos todavía no es del todo claro<sup>68</sup>.

La exposición a QT *in utero* a partir del segundo trimestre no afecta el desarrollo cognitivo, cardíaco y físico de los niños<sup>69</sup>. La exposición a antraciclinas y su efecto a largo plazo no parece causar efectos en el desarrollo. Respecto a los taxanos, no se cuenta con suficiente información<sup>70,71</sup>.

Debe evitarse la administración de QT después de la semana 35 de gestación a fin de evitar complicaciones obstétricas<sup>72,73</sup>.

Se recomienda iniciar QT a dosis estándares y posterior al primer ciclo hacer las modificaciones pertinentes.

### TERAPIAS BIOLÓGICAS

Actualmente está contraindicado el uso de terapias anti-HER2 durante la gestación, ya que se ha asociado a oligo/anhydramnios e hipoplasia pulmonar<sup>74-76</sup>.

Por otra parte, el protocolo MotHer, que es un estudio observacional de dos cohortes, prospectivo, en mujeres que recibieron trastuzumab, pertuzumab y trastuzumab emtansina (T-DM1) durante el embarazo o seis meses previos al embarazo<sup>77</sup> nos brindará más información al respecto.

### TERAPIA ENDÓCRINA

Está contraindicado el uso de tamoxifeno u otra terapia endócrina durante el embarazo<sup>66</sup>.

### ANTIEMÉTICOS Y TERAPIAS DE SOPORTE

Los antieméticos y los factores estimulantes de colonias deben utilizarse de acuerdo con las recomendaciones de manejo habitual.

El uso de bisfosfonatos no se recomienda.

### TERMINACIÓN DEL EMBARAZO

El tiempo en que debe interrumpirse el embarazo y la vía de terminación de la gestación debe obedecer a indicación obstétrica.

En caso de recibir QT, esta no debe aplicarse tres semanas antes de la fecha probable de parto o después de la semana 35, para evitar nadir.

La interrupción del embarazo durante el primer trimestre solo debe considerarse en etapas avanzadas que requieran tratamiento sistémico, por el alto riesgo teratogénico. Esta decisión debe ser tomada por la paciente, en conjunto con el grupo multidisciplinario<sup>49,67</sup>.

### LACTANCIA

La lactancia debe evitarse si la paciente está recibiendo terapia sistémica, terapias biológicas o RT<sup>63</sup>.

### PRONÓSTICO

La terminación temprana del embarazo no mejora la supervivencia.

En un estudio multicéntrico de casos y controles en 129 niños, la exposición prenatal al cáncer materno con o sin tratamiento no afectó el desarrollo cognitivo, cardíaco o general de los niños en la primera infancia hasta los 36 meses de seguimiento<sup>69</sup>.

Se desconocen los efectos posnatales a largo plazo respecto al uso de QT durante el embarazo. Son necesarios estudios al respecto<sup>78,70</sup>.

Una cohorte del MD Anderson de 1992 al 2010, 81 pacientes embarazadas con cáncer de mama, fueron tratadas con esquema FAC (5-fluoruracilo, adriamicina y ciclofosfamida) neoadyuvante o adyuvante, con una mediana de seguimiento de siete años, solo tres pacientes presentaron anomalías genéticas<sup>79</sup>.

### OTROS ASPECTOS

Las portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* no se protegen por embarazos tempranos<sup>80</sup>, y tampoco se ha identificado que tengan mayor riesgo de cáncer de mama durante el embarazo<sup>79</sup>.

Respecto a la inmunoterapia e inhibidores CDK4/6, no se cuenta con información suficiente para emitir recomendación alguna.

El uso de dexametasona y factores estimulantes de colonias no está contraindicado de acuerdo con la evidencia retrospectiva<sup>81,82</sup>.

## Cáncer de mama en el hombre

### Introducción

El cáncer de mama en el hombre constituye una entidad rara, representa menos del 1% del total de casos de cáncer de mama<sup>83</sup>. Se calcula que en el 2023 en EE.UU. habrá 2,800 nuevos casos de cáncer de mama en hombres y 530 muertes<sup>84</sup>. El riesgo de presentar cáncer de mama en hombres es 1:1,000 comparado con 1:8 en mujeres<sup>85</sup>.

La incidencia del cáncer de mama en hombres aumenta continuamente con la edad, de manera similar a lo observado en mujeres. La edad media de presentación es entre 5 y 10 años mayor en hombres que en mujeres (alrededor de los 68 años)<sup>86-88</sup>.

Considerando etapa por etapa, el pronóstico es similar entre hombres y mujeres con cáncer de mama, aunque es más frecuente que los hombres sean diagnosticados con enfermedad más avanzada<sup>83,89</sup>.

Los principales factores de riesgo incluyen historia familiar de cáncer de mama, antecedente de RT torácica, la obesidad, el uso de estrógenos exógenos, enfermedades asociadas a hiperestrogenismo como el síndrome de Klinefelter, las disgenesias gonadales y la presencia de mutaciones patogénicas en genes asociados a cáncer de mama<sup>88-90</sup>.

Todo hombre con cáncer de mama debe recibir consejería genética. Cerca del 20% de los hombres con cáncer de mama son portadores de mutaciones patogénicas en línea germinal<sup>90-92</sup>.

El carcinoma ductal infiltrante es el principal subtipo histológico del cáncer de mama en hombres (90%), dado la ausencia de acinos o lóbulos en el tejido mamario normal. Cerca del 10% se presenta como carcinoma *in situ* y el 90% como enfermedad invasora<sup>93,94</sup>.

Un estudio retrospectivo multicéntrico que evaluó las características clínicas y patológicas de cerca de 1,500 hombres con cáncer de mama reportó que el 99% de estos tumores expresaban receptores de estrógeno y el 81% receptores de progesterona. El 8.7% eran *HER2* positivo y el 0.3% triple negativo<sup>87,94,95</sup>.

### Tratamiento

Debido a la baja incidencia del cáncer de mama en hombres, la mayoría de las estrategias de tratamiento son recomendaciones extrapoladas de los datos disponibles del manejo del cáncer de mama en la mujer; considerando de manera similar la etapa clínica, la expresión de receptores hormonales y el estado de sobreexpresión o amplificación de *HER2*, así como las comorbilidades, el estado funcional y las preferencias del paciente.

El tratamiento local recomendado es la mastectomía simple con ganglio centinela o la mastectomía radical modificada dependiendo de la presencia de enfermedad ganglionar clínica. El uso de cirugía conservadora no está recomendado<sup>96-98</sup>. Las indicaciones de RT adyuvante seguirán las mismas pautas establecidas para el tratamiento del cáncer de mama en la mujer.

Respecto a la selección del esquema de QT neo o adyuvante para pacientes con enfermedad temprana o localmente avanzada se considerarán factores pronósticos clinicopatológicos, que son el tamaño tumoral, estado ganglionar, expresión de receptores hormonales, estado de *HER2*, comorbilidades y estado funcional del paciente. Esto de manera similar a las recomendaciones disponibles para el manejo del cáncer de mama en mujeres<sup>99</sup>.

El uso de tamoxifeno adyuvante por cinco años constituye el estándar de tratamiento para hombres con cáncer de mama en etapa temprana o localmente avanzado con expresión de receptores hormonales positivos<sup>95,100-103</sup>. Aquellos hombres que presenten contraindicaciones para el uso de tamoxifeno podrán recibir tratamiento adyuvante a base de análogos de GnRH en combinación con inhibidores de aromatasa<sup>104-110</sup>. El uso de inhibidores de aromatasa como monoterapia en el tratamiento adyuvante no está recomendado, dada la falta de supresión estrogénica a nivel testicular<sup>95</sup>.

Los hombres que han completado cinco años de adyuvancia hormonal con tamoxifeno, que han presentado una buena tolerancia y alto riesgo de recurrencia (tamaño tumoral, enfermedad ganglionar o alto grado), podrán recibir cinco años adicionales de tratamiento con tamoxifeno<sup>95,102</sup>.

La información respecto al empleo de plataformas genómicas (Oncotype DX®, MammaPrint® o EndoPredict®) para el uso de QT adyuvante en cáncer de mama en hombres es limitada, por lo que no se puede emitir una recomendación con respecto a su uso<sup>95,104</sup>.

El uso de terapia blanco adyuvante en hombres (abemaciclib para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos con enfermedad ganglionar u olaparib para pacientes con mutaciones patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* y alto riesgo de recurrencia) seguirá las mismas indicaciones aprobadas que en el cáncer de mama en mujeres<sup>105,106</sup>.

El tratamiento de elección en hombres con cáncer de mama metastásico con expresión de receptores hormonales positivos y *HER2* negativo es el uso de terapia hormonal (inhibidores de aromatasa en combinación con análogos de GnRH, tamoxifeno o fulvestrant de manera conjunta con un inhibidor de CDK4/CDK6)<sup>101-103</sup>. Hoy en día no existe evidencia que la combinación de fulvestrant con análogos de GnRH sea más eficaz que su uso como monoterapia<sup>107,108</sup>.

La selección del agente de terapia hormonal deberá considerar las preferencias del paciente en relación con toxicidad, tolerancia y tratamiento adyuvante previo en caso de enfermedad recurrente, dada la ausencia de estudios prospectivos respecto a eficacia.

Los hombres con enfermedad metastásica con receptores hormonales negativos o resistente a la terapia hormonal recibirán QT con esquemas ya establecidos para cáncer de mama.

Los hombres con diagnóstico de cáncer de mama avanzado y sobreexpresión de *HER2* deberán incorporar agentes anti-*HER2* (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-deruxtecán, T-DM1 o lapatinib) a su estrategia terapéutica, de manera similar a las directrices establecidas en mujeres y de acuerdo con el acceso y disponibilidad de estos<sup>95,99</sup>.

Finalmente el uso de otros agentes de terapia blanco (inhibidores de mTOR [diana<sup>109</sup> de rapamicina en células de mamífero], inhibidores de PARP [poli(ADP)-ribosa polimerasa] o inhibidores de PD-1 [muerte programada 1] en el tratamiento de cáncer de mama en hombres deberá de seguir las mismas indicaciones establecidas para el cáncer de mama en mujeres<sup>95,111-114</sup>.

## Conclusiones

Las recomendaciones propuestas para las poblaciones especiales descritas merecen atención particular en algunos rubros, aunque en términos generales las indicaciones de diagnóstico, cirugía, tratamiento sistémico y RT globalmente son las mismas.

En mujeres jóvenes, la atención se desprende de la necesidad de preservar la fertilidad, atender la salud mental, sexual y física particular de este grupo etario, así

como promover las acciones de atención con impacto a mediano y largo plazo, como la consejería genética, independiente del subtipo de cáncer, y el asesoramiento especializado en fertilidad y anticoncepción.

En la coexistencia de embarazo y cáncer mamario, el eje principal centra la atención en procurar la seguridad del feto y la paciente, de tal forma que las acciones diagnósticas y terapéuticas que se determinan por la etapa y la edad gestacional tienen algunos límites. Por ejemplo, en el uso de irradiación con potencial teratogénico, tanto de estudios diagnósticos como en el tratamiento, así como el empleo de HT, terapia anti-*HER2* y la exposición a QT en el primer trimestre del embarazo o durante la lactancia.

La información descrita nos brinda seguridad acerca del empleo de QT y cirugía y erradica el concepto absoluto de interrupción del embarazo ante el diagnóstico de cáncer. En el caso de hombres con cáncer de mama, los factores de riesgo en la génesis tienen dos fuentes principales: la exposición excesiva a estrógenos (endógenos o exógenos) y las mutaciones patogénicas germinales. Por ello, la presencia de receptores de estrógenos y progesterona tan alta se asocia al uso de HT en la gran mayoría de los casos, y la consejería genética es recomendable en todos. Finalmente, las pacientes  $\geq 65$  años merecen especial atención en la identificación de factores asociados a mayor vulnerabilidad.

El empleo de valoración geriátrica inicial y aplicación de escalas especiales son necesarias, ya que la mitad de las decisiones de tratamiento estándar pueden cambiar. El cuestionario G8 de tamizaje geriátrico es una herramienta práctica. El resultado de su aplicación sistemática permitirá seleccionar aquellos casos que ameritan una atención especial geriátrica y vigilar con más detalle la tolerancia a los tratamientos. La información colectada en estas poblaciones especiales es una compilación cuidadosa elaborada por expertos y que enriquece el Consenso de Colima, con recomendaciones y consejos prácticos para todos los pacientes que vemos día con día.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**AQ10 Responsabilidades éticas**

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

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

**AQ4 Bibliografía**

- Real Academia Española. Especial [Internet]. Edición del Tricentenario. Real Academia Española. Madrid: RAE; actualización 2023. Disponible en: <https://dle.rae.es/especial?m=form>
- Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(2):141-55.
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022; 33(11):1097-118.
- Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, 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):3355-77.
- Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol*. 2010;21(4):723-8.
- Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (<40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast*. 2015;24(3):175-81.
- Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, Gerty S, Copson ER, Durcan L, et al. Local recurrence and breast oncological surgery in young women with breast cancer: The POSH observational cohort study. *Ann Surg*. 2017;266(1):165-72.
- Frandsen J, Ly D, Cannon G, Suneja G, Matsen C, Gaffney DK, et al. In the modern treatment era, is breast conservation equivalent to mastectomy in women younger than 40 years of age? A multi-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(5):1096-103.
- Tesch ME, Partridge AH. Treatment of breast cancer in young adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-12.
- Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*. 2007;82(3):265-71.
- Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, van den Bogaert WF, Fourquet A, J 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 Radiother*. 2008;12(6-7):565-70.
- Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. 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. *Lancet Oncol*. 2015;16:47-56.
- Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-21.
- Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update published correction appears in *J Clin Oncol*. 2022;40(22):2514. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16):1816-37.
- Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MIN-DACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):476-88.
- Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2336-47.
- Bellet M, Gray KP, Francis PA, Láng I, Ciruelos E, Luch A, et al. Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST substudy. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1584-93.
- Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):122-37.
- Perrone F, De Laurentiis M, de Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi R, et al. LBA14\_PRThe HOBEO-2 multicenter randomized phase III trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole + zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl\_8).
- Dhesy-Thirud S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A cancer care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2062-81.
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020;31(12):1623-49.
- Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1994-2001.
- Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1981-90.
- Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA Jr, Ugolini D, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2408-19.
- Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(2):347-60.
- Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, J et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):426-9.
- Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3293-305.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016;14:1.
- Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, et al. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer*. 2018;124(22):4401-7.
- Arecco L, Perachino M, Damassi A, Latocca MM, Soldato D, Vallone G, et al. Burning questions in the oncofertility counseling of young breast cancer patients. *Breast Cancer (Auckl)*. 2020;14:1178223420954179.
- Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, Set al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast*. 2021;59:327-338.
- Partridge A, Pagani O, Niman S, Ruggeri M, Peccatori F, Azim H, et al. Pregnancy outcomes and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary results from the POSITIVE trial (IBCSG 48-14/BIG 8-13). *SABCS 2022*. San Antonio, Texas. December 6-10, 2022. Abstract GS4-09.
- World Health Organization. World report on ageing and health [Internet]. World Health Organization; 2015 [consultado: 30 oct 2018]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811\\_en.pdf;jsessionid=A E 9 C 8 1 4 1 9 4 C D 2 8 9 6 7 3 4 F - 44934CA1E886?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_en.pdf;jsessionid=A E 9 C 8 1 4 1 9 4 C D 2 8 9 6 7 3 4 F - 44934CA1E886?sequence=1)
- Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Ming Lau Y, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):e305-e316.

35. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2326-47.
36. Kenis C, Decoster L, van Puyvelde K, de Grève J, Conings G, Milisen K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):19-26.
37. Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, de Glas NA, Battisti NML, Baldini C, et al. What every oncologist should know about geriatric assessment for older patients with cancer: Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *J Oncol Pract.* 2018;14(2):85-94.
38. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange JL, et al. Performance of four frailty classifications in older patients with cancer: Prospective elderly cancer patients cohort study. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):766-77.
39. Mohile SG, Velarde C, Hurria A, Magnuson A, Lowenstein L, Pandya C, et al. Geriatric assessment-guided care processes for older adults: A Delphi consensus of geriatric oncology experts. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(9):1120-30.
40. Suemoto CK, Ueda P, Beltrán-Sánchez H, Lebrão ML, Duarte YA, Wong R, et al. Development and validation of a 10-year mortality prediction model: Meta-analysis of individual participant data from five cohorts of older adults in developed and developing countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(3):410-6.
41. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and validation of a risk tool for predicting severe toxicity in older adults receiving chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):608-18.
42. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012;118(13):3377-86.
43. Tang V, Zhao S, Boscardin J, Sudore R, Covinsky K, Walter LC, et al. Functional status and survival after breast cancer surgery in nursing home residents. *JAMA Surg.* 2018;153(12):1090-6.
44. Matar R, Morrow M. ASO author reflections: Undertreatment of early-stage breast cancer in elderly women undergoing lumpectomy without radiotherapy increases the risk of locoregional recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(8):4761-2.
45. Kunkler I. The evolving role of whole breast hypofractionation in older patients with early breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2022;32(2):155-8.
46. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA.* 2005;293(9):1073-81.
47. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2010-7.
48. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004272.
49. McCormick A, Peterson E. Cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(2):187-200.
50. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34.
51. Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C, Scarfone G, Buonomo B, Peccatori FA, et al. Frequency of pregnancy-associated cancer: A systematic review of population-based studies. *Cancers.* 2020;12:1356.
52. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, Zagar TM, Faso A, Muss HB, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *Oncologist.* 2017;22(3):324-34.
53. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheeecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5):741-53.
54. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(3):716-22.
55. Committee Opinion No. 723 summary: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e210-e216.
56. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Revised 2018 (Resolution 39) [Internet]. American College of Radiology [consulta: 5 de diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.acr.org/-/media/acr/files/practice-parameters/pregnant-pts.pdf>
57. Peccatori FA, Codacci-Pisanelli G, del Grande M, Scarfone G, Zugni F, Petralia G. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. *Breast.* 2017;35:177-81.
58. Nguyen CP, Goodman LH. Fetal risk in diagnostic radiology. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(1):4-10.
59. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast cancer in pregnancy: Avoiding fetal harm when maternal treatment is necessary. *Breast J.* 2017;23(2):200-5.
60. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, Troyan S, Rhei E, Economy KE, T et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8):2506-11.
61. Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, Azim HA Jr, Sarno MA, Galimberti V, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast.* 2013;22(5):657-60.
62. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54:591601.
63. van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, Han S, Mhallem Gziri M, Schellens JHM, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol.* 2014;25(10):2059-65.
64. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet.* 2012;379:570-9.
65. Peccatori FA, Lambertini M, Scarfone G, Del Pup L, Codacci-Pisanelli G. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: Re-assessing the evidences. *Cancer Biol. Med.* 2018;15:6-13.
66. Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast cancer during pregnancy-current paradigms, paths to explore. *Cancers.* 2019;11:1669.
67. Yu HH, Cheung PS, Leung RC, Leung TN, Kwan WH. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Med J.* 2017;23(4):387-94.
68. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, Soldato D, Conte B, Molinelli C, et al. Update on the management of breast cancer during pregnancy. *Cancers.* 2020;12:3616.
69. Amant F, Vandenbroucke T, Verheeecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al.; International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INICIP). Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1824-34.
70. Murthy RK, Theriault RL, Barnett CM, Hodge S, Ramirez MM, Milbourne A, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(6):500.
71. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3016-23.
72. McGrath SE, Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3(2):73-83.
73. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;12:186-92.
74. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(4):301-9.
75. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):349-57.
76. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007;110:507-10.
77. Genentech, Inc. A Study of pregnancy and pregnancy outcomes in women with breast cancer treated with trastuzumab, pertuzumab in combination with trastuzumab, or ado-trastuzumab emtansine (MolHER). Clinical Trial NCT00833963.
78. Amant F. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol.* 2019;30:1601-12.
79. Bell RJ, Fradkin P, Parathithasan N, Robinson PJ, Schwarz M, Davis SR. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. *Breast.* 2013;22:980-5.
80. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;12:186-92.
81. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS; ACTORDS Study Group. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007;357:1179-89.
82. Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML, Marrero TM, Phan L, Bond JM, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet Gynecol.* 2015;125:197-203.
83. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med.* 2018;378:2311-20.
84. Siegel R, Diller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
85. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwiat DC, et al. Management of male breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;38:1849-63.
86. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):37-48.
87. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG international male breast cancer program. *Ann Oncol.* 2018;29:405-17.
88. Abdelwahab Yousef AJ. Male breast cancer: Epidemiology and risk factors. *Semin Oncol.* 2017;44(4):267-72.
89. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist.* 2005;10:471-9.
90. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002;4(1):R2.

91. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet.* 1997;60:313-9.
92. Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: A population-based study in Italy. *Cancer Res.* 2003;63:342-7.
93. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F, Giordano SH, Tryfonidis K, van Diest PJ, et al. Pathological characterisation of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Eur J Cancer.* 2017;82:219-27.
94. Masci G, Caruso M, Caruso F, Salvini P, Carnaghi C, Giordano L, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics in male breast cancer: a retrospective case series. *Oncologist.* 2015;20:1-7.
95. Rudlowski C. Male breast cancer. *Breast Care.* 2008;3(3):183-9.
96. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–1996. *Cancer.* 1999;85(3):629-39.
97. Port ER, Fey JV, Cody HS 3<sup>rd</sup>, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer.* 2011;91(2):319-23.
98. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM, Newman LA, Chang AE. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol.* 2014;86(2):74-7.
99. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol.* 2013;717(13):71-83.
100. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer.* 2005;104:2359-64.
101. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, Stevens JL. Breast cancer in men in the United States: A population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer.* 2010;116:3558-68.
102. Eggeman H, Brucker C, Schrauder M, Thill M, Flock F, Reinisch M, et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *Br J Cancer.* 2020;123(1):33-7.
103. Eggemann H, Bernreiter AL, Reinisch M, Loibl S, Taran FA, Costa SD, et al. Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: Prospective cohort analysis. *Br J Cancer.* 2019;120:301-5.
104. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381:805-16.
105. Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, Dickler M, Norton L, Morrow M, et al. The 21-gene recurrence score in male breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1530.
106. Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M, Sergi D, Sperduti I, Mottolese M, et al. Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: Results from a pooled analysis. *J Hematol Oncol.* 2015;8:53.
107. Zagouri F, Sergentanis TN, Koutoulidis V, Sparber C, Steger GG, Dubsky P, et al. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: A case series. *Br J Cancer.* 2013;108:22592263.
108. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;149:269-75.
109. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, Tang S, Sridhara R, Goldberg KB, Theoret MR, et al. FDA approval summary: Palbociclib for male patients with metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;15:26(6):1208-12.
110. Campone M, De Laurentiis M, Zamagni C, Kudryavcev I, Agterof M, Brown-Glaberman U, et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb ComplEMENT-1 trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(1):95-103.
111. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and germline BRCA mutation. *N Eng J Med.* 2018;379(8):753-63.
112. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline brca mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:523-33.
113. Duso B, Trapani D, Marra A, D'Amico P, Guerini Rocco E, Fusco N, et al. Pharmacological management of male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(12):1493-504.
114. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusuf MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:217-26.