

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 10, SUPL. 5 Septiembre–Octubre 2011 ISSN: 1665-9201

## **Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario**

Cuarta Revisión

Colima, México. Enero 2011



**SMeO**

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

PERIODICA–UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER  
[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)

# SEGUNDA DE FORROS



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

Coeditor

**Dr. Adolfo Fuentes Alburo**

Mesa directiva 2010 - 2011

**Dr. Rogelio Martínez Macías**  
Presidente

**Dr. Jorge Martínez Cedillo**  
Vicepresidente

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Secretario

**Dra. Sandra Sánchez Félix**  
Tesorera

## Vocales

Dra. Aída Mota García

Dra. Laura Torrecillas Torres

Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

## Coordinador de capítulos

Dr. Rafael Medrano Guzmán

## Consejeros

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Dr. Rolando Ocampo Le Royal

## Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca

Guadalupe Palacios Viveros

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,

D.F., C.P. 06760

Tel. 55 74 14 54 /

Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx

www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

## Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,

Col. Actipan, C.P. 03230,

Del. Benito Juárez, México D.F.

Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

**Pedro Turbay Garrido**

Septiembre - Octubre 2011, Vol. 10, Supl. 6

## Editores asociados

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos

y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

**DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",

IMSS

**DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE**

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

**DRA. AURORA MEDINA SANSÓN**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico

Gómez"

## Comité editorial

**DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR DEL CUETO**

Bioética

**DR. JAIME BERUMEN CAMPOS**

Biología molecular

**DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS**

Cabeza y cuello

**DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN**

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

**DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA**

Casos de Arbitraje Médico

**DR. ERICK SANTAMARIA LINARES**

Cirugía reconstructiva y oncológica

**DR. PEDRO LUNA PÉREZ**

Colon, recto y ano

**DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES**

Colposcopia

**DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO**

Coordinador Científico

**DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS**

Coordinador de Consensos

**DRA. ARGELIA LARA SOLARES**

Cuidados paliativos

**DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEJEIRO**

Editora Boletín

**DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ**

Editor Revista AIO

**DRA. ANGÉLICA HERNÁNDEZ GUERRERO**

Endoscopia

**DR. PEDRO RÍO RÍOS**

Epidemiología

**DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN**

Fármaco-economía

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT**

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

**DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ**

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

**DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ**

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

**DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA**

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

**DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN**

Fármaco-vigilancia

**DRA. SILVIA VIDAL**

Genética

**DR. GILBERTO SOLORZA LUNA**

Ginecología

**DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ**

Innovación tecnológica

**DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR**

Inmunología

**DR. LUIS MEILLON**

Leucemias agudas y crónicas

**DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO**

Linfomas

**DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA**

Marcadores moleculares

**DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO**

Mastografía

**DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO**

Medicina Nuclear

**DR. LUIS OÑATE OCAÑA**

Metodología y estadística

**DR. JORGE VELA**

Mieloma múltiple

**DRA. VANESA FUCHS**

Nutrición

**DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ**

Oncología Médica

**DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS**

Oncología Pediátrica

**DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN**

Página Web

**DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO**

Patología

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ**

Piel y melanoma

**DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS**

Prótesis Maxilofacial

**PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA**

RODRÍGUEZ

Psico-Oncología

**DRA. GUADALUPE GUERRERO AVENDAÑO**

Radiología Intervencionista

**DR. HEYNAR DE JESUS PÉREZ VILLANUEVA**

Radio-oncología Pediátrica

**DR. CUAUHEMOC DE LA PEÑA HINOJOSA**

Radioterapia

**DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ**

Rehabilitación

**DR. ADOLFO FUENTES ALBURO**

Relaciones Públicas

**DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES**

Resonancia Magnética

**DR. MARIO CUÉLLAR HUBBE**

Sarcomas y partes blandas y óseas

**DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA**

Sesiones académicas

**DR. OSCAR QUIROZ CASTRO**

Tomografía computarizada

**DR. JAVIER KELLY GARCÍA**

Tórax y mediastino

**DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA**

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

**DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN**

Tumores mamaríos

**DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN**

Tumores neuroendocrinos

**DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ**

Tumores urológicos

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta Revisión. Colima, México. Enero 2011

Editorial	1	XVI. Tratamiento sistémico del cáncer de mama metastásico	33
I. Introducción	4	XVII. Tratamiento del cáncer de mama en pacientes de edad avanzada	39
II. Epidemiología del cáncer mamario en México	4	XVIII. Tratamiento del cáncer mamario en el hombre	40
III. Información y educación	6	XIX. Cáncer de mama durante el embarazo y la lactancia	41
IV. Quimioprevención primaria del cáncer mamario	7	XX. Seguimiento Posterior al Tratamiento Primario con Intención Curativa	42
V. Diagnóstico temprano	7	XXI. Terapia hormonal de reemplazo en pacientes con antecedentes de cáncer de mama	42
VI. Lesión sospechosa no palpable	11	XXII. Genética y cáncer mamario	43
VII. Estudio histopatológico	12	XXIII. Aspectos psicooncológicos del cáncer mamario	44
VIII. Clasificación clínica TNM	17	XXIV. Rehabilitación física para la paciente con cáncer mamario	45
IX. Carcinoma <i>in situ</i>	19	XXV. Avances y futuro en el tratamiento médico del cáncer de mama	46
X. Estudio y tratamiento de los estadios I y II	21	Participantes en la Cuarta Revisión del Consenso	47
XI. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II	21	Referencias	50
XII. Tratamiento médico adyuvante en el cáncer mamario operable	26		
XIII. Tratamiento sistémico neoadyuvante en pacientes con estadios operables	29		
XIV. Radioterapia adyuvante	30		
XV. Tratamiento del cáncer mamario localmente avanzado	31		

# 17 años de consensar en cáncer de mama para el bien de México. Cuarta Revisión del Consenso de Colima

*17 years reaching a consensus on breast cancer for Mexico's benefit. 4<sup>th</sup> update of Colima's consensus*

**C**onsenso es un acuerdo entre dos o más personas en torno a un tema.<sup>1</sup> Ese tema, en el caso que nos compete, se llama cáncer de mama.

Hasta hace unos años cada institución y cada persona a cargo de una (o un) paciente con cáncer mama, la trataba a su mejor entender, lo cual no sólo ponía en riesgo la vida de la paciente, sino que además evitaba el desarrollo de investigación en las instituciones al no contar con una casuística real de cada neoplasia.

En 1994 dos oncólogos entusiastas, los doctores Jesús Cárdenas y Francisco Sandoval<sup>†</sup> convocaron al primer grupo de consenso entre sus amigos y diferentes adscripciones y regiones del país, con el fin de darle forma a una idea para entonces totalmente innovadora, poner de acuerdo a los oncólogos (y disciplinas relacionadas con la mama) en cómo debía tratarse el cáncer.

Contando siempre con la hospitalidad del Dr. Cárdenas que recibía al grupo en su casa en Colima, Col., se logró realizar el primer consenso,<sup>2</sup> el cual sentó precedentes porque demostró que puede llegar a ver en la misma dirección un grupo grande de especialistas a pesar de sus idiosincrasias.

Este primer consenso sirvió de guía a muchos de nosotros, oncólogos en formación y de base e inspiración a la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002<sup>3</sup> que vendría a regular en un formato más oficial muchos aspectos del manejo del cáncer de mama.

Los consensos son lugares de discusión coordinados por una entidad reguladora que organiza, informa, media

en los contrapuntos y finalmente recopila y resume las ideas que se verterán en el documento final.

Existieron discrepancias, indudablemente, y aún existen temas que no son totalmente claros, o que deben verse a través de la óptica de cada institución, o que simplemente cuentan con tan poca evidencia que deben sólo comentarse sin tener el peso de una recomendación, pero el cáncer de mama es no sólo una neoplasia frecuente, sino una de las más estudiadas a nivel mundial, con decenas de páginas de información nueva publicada cada mes y una de las más apoyadas y vigiladas por ONGs.

Esta cuarta revisión del consenso de Colima abarca tópicos de gran actualidad como genética, reconstrucción, rehabilitación y psico-oncología.

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMEO), una vez más celebra este esfuerzo y a través de este suplemento da a conocer a la comunidad médica y oncológica la actualización de este trascendental consenso, el cual será de gran utilidad para uniformar conceptos y manejos en el diagnóstico y tratamiento transdisciplinario del cáncer de mama, que por los avances en el conocimiento respecto al tema cada día se diversifica, con la aparición de nuevas e innovadoras terapias blanco moleculares. Deseamos que este documento sea un instrumento que sirva de guía a través de los años para optimizar el manejo de este padecimiento que sigue siendo un serio problema de salud pública en nuestro país.

## REFERENCIAS

1. <http://es.wikipedia.org/wiki/Consenso> Consultado el 28 oct 2011.
2. Primer Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 1995;41(3):136-145.
3. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nomssa.html> Consultado el 28 oct 2011.

### **Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

Cirujano oncólogo.

Instituto Nacional de Cancerología de México

### **Dr. Adolfo Fuentes Albuero**

Cirujano oncólogo.

Hospital Ángeles del Pedregal

Av. San Fernando Núm. 22 Col. Sección XVI

Delegación Tlalpan, México, D.F. C.P. 14080

Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

# Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Cuarta Revisión. Colima, México. Enero 2011

## *National Consensus on Diagnosis and Treatment of breast Cancer. Fourth revision. Colima, México. January 2011*

Cárdenas-Sánchez J, Erazo-Valle A, Maafs E, Pointevin A.

### ▷ RESUMEN

El cáncer de mama es una patología con una historia natural compleja, por lo que a pesar de los avances de la oncología moderna es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con más de 520 000 muertes cada año, de las cuales 70% ocurren en países en desarrollo.

Para México esta patología se ha convertido en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año, se han incrementando paulatinamente y en la actualidad, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de 25 años en adelante.

En las últimas dos décadas hemos presenciado grandes avances en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama: el tratamiento quirúrgico evolucionó de ser mutilante a uno conservador, incluyendo además el importante avance del mapeo linfático y la biopsia de ganglio centinela. En el área de la oncológica médica, la década pasada nos permitió observar el desarrollo de nuevos agentes de quimioterapia muy importantes incluyendo a los taxanos, las epotilonas y recientemente eribulina, así como a la modernización de agentes ya conocidos como los inhibidores de las pirimidinas (capecitabina y gemcitabina).

### ▷ ABSTRACT

*Breast cancer is a disease with a complex natural history, in a way that even with the modern oncology improvements is the first cause of cancer death in women worldly, with more than 520,000 deaths by year, 70% of them in underdeveloped countries.*

*In Mexico, breast cancer becomes a growing problem in public health. Incidence and mortality increased progressively, being now the first cause of death by cancer in women older than 25 years.*

*In the last 20 years we were witnesses of great changes in multi-disciplinary treatment of breast cancer: surgical procedures changed from mutilation to conservative approaches, including the improvements of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. In clinical oncology, last decade showed us the development of new chemotherapy drugs as taxanes, epothylons, eribuline and an update of well-known agents as pyrimidin-inhibitors (capecitabine and gemcitabine).*

*We think that in the next few years we will identify genomic or proteomic signatures associated with recurrence risk and therapy response, new targets based in molecular biology and with them new molecular target drugs, becoming a truth the personalized medicine.*

*This consensus expresses the vision of a group of breast cancer physicians of all specialties reunited to update the national guidelines in breast cancer treatment.*

**Keywords:** *Consensus, breast cancer, treatment, Mexico.*

**Correspondencia:** Dr. Jesús Cárdenas Sánchez. Constitución 860, Colima, Col. C.P. 28010. México. Correo electrónico: [jesuscardenass@gmail.com](mailto:jesuscardenass@gmail.com). Página del consenso: <http://consensocancermamario.com>.

Se espera que en los próximos años, además de lograr la identificación de nuevas firmas genómicas o proteómicas asociadas con el riesgo de recaída y la respuesta al tratamiento, también se lograrán conocer otros blancos terapéuticos basados en la biología tumoral y se desarrollarán nuevas dianas o terapias dirigidas cada vez más efectivas, logrando de esta manera hacer realidad a la medicina personalizada en el tratamiento del cáncer.

Este consenso plasma la visión de un grupo de especialistas en cáncer de mama de diversas disciplinas, reunidos para actualizar las guías nacionales de manejo de esta neoplasia.

**Palabras clave:** Consenso, cáncer mamario, tratamiento, México.

## ▷ 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<sup>1</sup> y resultaron útiles como guía para oncólogos y otros médicos de especialidades afines. Posteriormente se efectuaron en los años 2000, 2005 y 2008<sup>2-4</sup> reuniones de revisión que actualizaron los conocimientos y la información disponible, además de ampliar la participación de otras subespecialidades y profesionales relacionados 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](http://www.consensocancermamario.com)) y en las de otras instituciones y sociedades de oncología, formando parte además de la documentación sobre la cual se basa la Norma Oficial Mexicana en la materia.<sup>5</sup>

Por otra parte, en enero de 2007 se realizó la Primera Reunión sobre Tratamiento Médico de Cáncer Mamario, tomando en cuenta que esta área es la que ha tenido la mayor cantidad de cambios e innovaciones en los últimos años. Sus conclusiones fueron también publicadas<sup>6</sup> y han aportado un mayor análisis sobre estos temas. En el año 2010 se efectuó la primera revisión del tratamiento médico con el fin de actualizar los alcances de esta importante disciplina en el manejo del cáncer mamario, cuyas conclusiones ya fueron publicadas.<sup>7</sup>

Nuevamente nos reunimos en Colima, en enero de 2011, con objeto de revisar los avances recientes en el campo de la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Fueron convocados más de 50 médicos reconocidos a nivel nacional de todas las instituciones y especialidades relacionadas con esta enfermedad, quienes en grupos de trabajo integrados antes de la reunión analizaron la información actualizada de cada área a fin de presentarla al pleno para su posterior aprobación. En esta ocasión se agregaron los importantes temas de psicooncología y terapia del linfedema.

Estamos seguros que las conclusiones de esta cuarta revisión que presentamos a continuación servirán como guía para la comunidad médica en general y para los oncólogos en particular, de tal manera que se ofrezcan a las pacientes con esta enfermedad un diagnóstico y un tratamiento óptimos.

## ▷ II. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con más de 520 000 muertes cada año, de las cuales 70% ocurre en países en desarrollo. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir 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.<sup>1</sup>

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 mil mujeres. Al respecto, México se ubica en un nivel intermedio con tasas cuatro veces menores, si bien el cáncer de mama es cada vez un problema de salud más importante por la tendencia ascendente de su incidencia y mortalidad, determinadas tanto por el envejecimiento de la población y el aumento de la prevalencia de los factores de riesgo como por la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías en un 90%.

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 un diagnóstico del programa realizado 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, a partir de 2006 ocupa el primer lugar de mortalidad por un tumor maligno en la mujer, desplazando de ese sitio al cáncer cervicouterino y en el año 2009 el número de defunciones registradas fue de 4 964 con una tasa de mortalidad de 17.0 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 30% en los últimos 20 años (**Figura 1**).

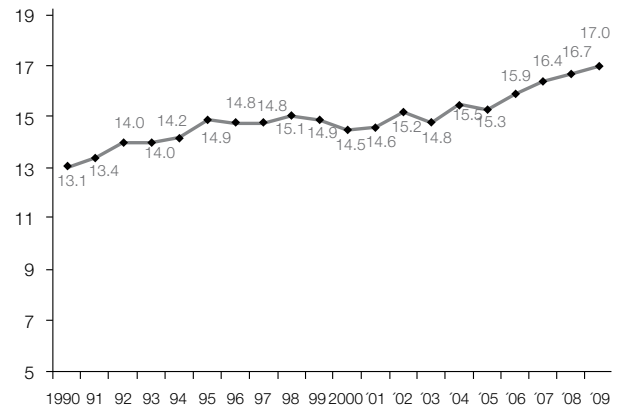
El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del norte y las más bajas en los del sur (**Figura 2**).

Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que éste es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. La tasa de mortalidad específica para el año 2009 en el grupo de mujeres de 40 a 49 años de edad fue de 14.9 por 100 mil; en las de 50 a 59 años de edad fue de 29.1, en las personas de 60 a 69 de 37.0 y en las de 70 y más años de edad la mortalidad fue de 53.1 por 100 mil.

Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas

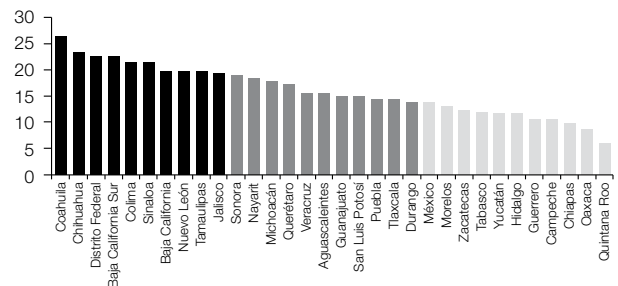
**Figura 1.**

Tendencia de la tasa de mortalidad por cáncer de mama, 1990-2009.



**Figura 2.**

Mortalidad por cáncer de mama, según entidad federativa en el año 2009.



(RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama, 3 316 más que en el año anterior, la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más, un patrón similar al encontrado en 2002.<sup>2</sup> Ello significa que en 2003, las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría descubierta en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificable, 16.1%.

En resumen, esta afección 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 y en la actualidad el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de 25 años en adelante.

Por todo lo anterior, es impostergable 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 pacientes con cáncer, y que exige una mayor capacitación de todos los participantes en la atención de este problema. Con esto en mente se actualizó la NOM-041-SSA2-2011,<sup>3</sup> para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.

### ▷ III. INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN

En los últimos años, todas las instituciones del sector salud y las organizaciones de la sociedad civil han hecho un esfuerzo particular para informar de manera más amplia a la población sobre los métodos de prevención y diagnóstico temprano de las diferentes enfermedades.

Las actividades de prevención incluyen la comunicación educativa a la población para el conocimiento de los factores de riesgo y promover estilos de vida sanos que contribuyan a reducir la morbilidad por el cáncer de la mama, así como fomentar la demanda en la detección temprana con el objeto de mejorar la oportunidad del diagnóstico y tratamiento.

Si bien los estudios sobre la autoexploración y la exploración clínica de mama y su efecto en la mortalidad no han mostrado evidencias consistentes de su beneficio, las investigaciones recientes apuntan hacia la efectividad de ambas intervenciones cuando se garantiza un programa organizado para el diagnóstico temprano.<sup>1</sup> Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud recomienda la educación sobre el cáncer de mama dirigida a sensibilizar a las mujeres sobre la importancia de conocer las características normales de sus mamas y demandar atención médica si descubren alguna anomalía, así como la exploración clínica ante la ausencia de servicios de tamizaje por mastografía, acompañada de programas de educación a la población.

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

Factores de riesgo 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 de 40 años (menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador conocido de los genes *BRCA1* o *BRCA2*.

Yatrógenos o ambientales:

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (*in utero*, en la adolescencia).
- Tratamiento con radioterapia en tórax.

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 cinco años.

Factores de riesgo relacionados con los estilos de vida, que son modificables y pueden disminuir el riesgo de enfermar si se evitan:

- 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 de 15 g/día.
- Tabaquismo.

La promoción de las conductas favorables a la salud para la prevención del cáncer de mama puede disminuir la incidencia en la población hasta 30%:

- Dieta rica en frutas y verduras y baja en grasas animales.
- 30 a 60 minutos de actividad física todos los días de la semana.
- Consumo de ácido fólico.
- Amamantar, por lo que debe incluirse entre las ventajas la promoción de la lactancia materna.

Se debe orientar a las mujeres acerca de su responsabilidad en el autocuidado de su salud, disminuir los factores de riesgo cuando sea posible y promover los estilos de vida sanos.

Promoción para la detección:

- La promoción para la detección del cáncer de mama debe incluir la autoexploración, el examen clínico y la mastografía.
- La autoexploración se debe recomendar a partir de los 20 años; tiene como objetivo sensibilizar a la mujer sobre el cáncer de mama, tener un mayor conocimiento de su propio cuerpo e identificar cambios anormales para la demanda de atención médica apropiada.
- Es función del personal de salud enseñar la técnica de autoexploración a todas las mujeres que acuden a las unidades médicas a partir de los 20 años de edad.
- El examen clínico debe ser practicado anualmente, a partir de los 25 años por personal de salud capacitado en la exploración de las mamas.
- Detección con mastografía a partir de los 40 años.
- Todas las mujeres deben ser informadas sobre las ventajas y limitaciones de la mastografía.

#### ▷ IV. QUIMIOPREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

Los resultados del meta-análisis del uso del tamoxifeno como preventivo (incluido el estudio P1 del NSABP, tamoxifeno *vs* placebo) mostraron una reducción de un 38% en la aparición de cáncer invasor e *in situ* en pacientes de alto riesgo según el modelo de Gail.<sup>1</sup> Resultados similares fueron reportados recientemente en una actualización con ocho años de seguimiento del protocolo STAR (tamoxifeno *vs* raloxifeno) que incluyó a más de 18 mil participantes posmenopáusicas. Los resultados mostraron que ambos medicamentos son efectivos en la disminución del cáncer invasor (ligeramente mayor con tamoxifeno) e *in situ*, con un perfil de seguridad discretamente en favor del raloxifeno.<sup>2</sup>

Debido a que el tratamiento quimiopreventivo no está exento de riesgos, sobre todo en mujeres posmenopáusicas, su utilización debe indicarse cuidadosamente, tomando en cuenta las siguientes recomendaciones:

1. Está indicado en los siguientes casos:
  - ▷ Mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer mamario valorado por el modelo de Gail ( $\geq 1.66$ ) y portadoras de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* u otro similar.
  - ▷ Mujeres con antecedente de carcinoma ductal *in situ*, lobulillar *in situ* o hiperplasia ductal atípica.

- ▷ Con pocas probabilidades de sufrir complicaciones vasculares o de desarrollar cáncer de endometrio.
- 2. Está contraindicado en los siguientes casos:
  - ▷ Mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer mamario.
  - ▷ Con terapia actual de reemplazo hormonal.
  - ▷ Con antecedente de hiperplasia atípica del endometrio.
  - ▷ Con riesgo de episodios tromboembólicos.
  - ▷ Con cataratas o cirugía de cataratas.
  - ▷ En mujeres que deseen embarazarse.

Por otro lado, se encuentra abierto un gran número de estudios de quimiopreención con otros moduladores selectivos de la respuesta endocrina (SERMS), así como inhibidores de aromataza y otros medicamentos, cuyos resultados estarán disponibles en los próximos años.

A pesar de los datos científicos descritos anteriormente, la utilización de quimiopreención primaria con tamoxifeno o raloxifeno no es todavía una práctica común entre los oncólogos de México y del resto del mundo, debido probablemente a que no existe una información suficientemente clara, tanto para el equipo médico como para las personas en riesgo. Por lo anterior, se recomienda que las unidades de oncología cuenten con una guía de manejo sobre prevención, con la finalidad de poder recomendar su uso sólo después de analizar los riesgos y beneficios de cada caso en particular.

#### ▷ V. DIAGNÓSTICO TEMPRANO

Recomendaciones generales:

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (siete días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual, a partir de los 30 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.
- El ultrasonido mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con afección mamaria.<sup>1</sup>

#### DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

**1. Mastografía.** La mastografía es el único método de imagen que ha demostrado la disminución de la mortalidad por cáncer de mama al permitir un diagnóstico temprano, siempre y cuando se realice con el estricto control de calidad ACR (*Mammography, Quality Control*

Manual, Va., American College of Radiology, 1999) y la adecuada periodicidad.<sup>2</sup>

Para la realización de mastografías de escrutinio debe emplearse un equipo diseñado para tal fin denominado mastógrafo y que puede efectuarse con:

- Adquisición convencional: el mastógrafo es un equipo análogo y la adquisición de imágenes se realiza en pantalla-película, lo que requiere además un sistema de revelado automático dedicado a mastografía.
- Adquisición digital a través de detectores integrados al propio mastógrafo (mastografía digital) o detectores externos (mastografía digitalizada: CR). La impresión del estudio se realiza con una impresora láser de alta resolución.<sup>3</sup>
- 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.<sup>4,5</sup>

La interpretación de las imágenes se efectúa, en el caso de la técnica digital, directamente en placa impresa o sobre monitores de uso clínico de 5 MPX. Para el caso de la mastografía análoga debe realizarse la interpretación con negatoscopios con 3 000 cd/m<sup>2</sup>. En ambas técnicas debe establecerse idealmente una doble lectura mastográfica.

El personal técnico (de preferencia femenino) que efectúa los estudios debe contar con la capacitación en su realización y el conocimiento en el control de calidad de las imágenes y protección radiológica.<sup>1</sup>

El médico radiólogo que interpreta los estudios debe estar certificado por el CMRI, así como contar con calificación adicional en mama por el mismo Consejo.<sup>1</sup>

**Mastografía de escrutinio o tamizaje.** Se realiza en mujeres asintomáticas.

- Escrutinio anual a partir de los 40 años.<sup>6,7</sup>
- Debe incluir dos proyecciones para cada mama:
  - Cefalocaudal.
  - Mediolateral oblicua.
- El resultado se reporta con la clasificación de BIRADS.

**Mastografía diagnóstica.** Se indica en la mujer en la que resulta un estudio radiológico de tamizaje anormal, o ante alguna de las siguientes situaciones:<sup>8</sup>

- Antecedente personal de cáncer mamario.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción sanguinolenta por el pezón.

- Cambios en la piel del pezón o la areola.
- Mama densa.
- Asimetría en la densidad.
- Distorsión de la arquitectura.
- Microcalcificaciones sospechosas.
- Ectasia ductal asimétrica.

La mastografía diagnóstica incluirá las radiografías sistemáticas, así como proyecciones adicionales y, en caso necesario, ultrasonido o resonancia magnética.

Son indicaciones específicas de mastografía las siguientes:

- En la mujer joven cuando exista sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad.
- En la mujer mayor de 40 años programada para cirugía estética de la glándula mamaria.
- Antes del inicio de terapia hormonal de reemplazo.<sup>1</sup>
- En la mujer que tenga familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer mamario se indicará mastografía anual iniciando a los 30 años, o 10 años antes de la edad del diagnóstico del familiar con cáncer más joven, pero nunca antes de los 25 años.
- En mujeres con riesgo elevado para cáncer de mama<sup>6</sup> (antecedentes familiares en línea directa, BRCA1, BRCA2). Mujeres con antecedentes de biopsia mamaria y reportes histológicos de neoplasia lobular *in situ*, hiperplasia lobular o ductal con atipia, carcinoma ductal *in situ* (DCIS) o cáncer de ovario.

**El reporte mastográfico debe concluirse con BIRADS** (*Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology. Mammography, 4ta ed., dec. 2003*). Todo reporte debe incluir el tipo de patrón mamario, su densidad y finalizar con las recomendaciones (**Tabla 1**).

La clasificación de BIRADS también se aplica a los estudios ultrasonográficos y de resonancia magnética.

**2. Ultrasonido mamario.** El ultrasonido mamario es una valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica, no útil como método de tamizaje único de cáncer y en etapas iniciales. Está muy limitado dado que se requieren equipos de alta resolución, así como experiencia en el conocimiento de la anatomía de la glándula mamaria y su evaluación por ecografía. En la actualidad no existe ninguna regulación que garantice el uso de equipos adecuados en cuanto a la valoración de la glándula mamaria ni técnicas de exploración con parámetros definidos y estandarizados que permitan diagnosticar cáncer mamario en etapas tempranas.

**Tabla 1.**

Categoría		Recomendaciones
0	Existe 13% de posibilidad de malignidad	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales, u otros estudios US y RMI, 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 mastográfico unilateral del lado afectado a los 6 meses; posteriormente anual bilateral por 2 a 3 años
4	Hallazgos de sospecha Subdivisión: Baja sospecha de malignidad Moderada sospecha de malignidad Alta sospecha de malignidad	Requiere biopsia
5	Típicamente maligno	Biopsia
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo

En la mujer menor de 35 años o en aquéllas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia es el método de imagen inicial de estudio.

Son indicaciones de ultrasonido las siguientes:

- ▷ Mujeres menores de 35 años con signos o síntomas de afección mamaria (dolor, palpación de nódulo, secreción por el pezón, retracción de la piel o el pezón, enrojecimiento de la piel, etc.).
- ▷ Mama densa mastográfica para identificar lesiones inadvertidas, ya que disminuye la sensibilidad radiográfica; los resultados falsos negativos pueden aproximarse al 26%.

- ▷ Diferenciación entre los distintos tejidos mamarios para caracterizar una tumoración visible en la mastografía y determinar su naturaleza, sólida o líquida.
- ▷ Evaluación de los 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 en ganglios o bien con aguja de corte en lesiones con sospecha; marcajes con arpones metálicos para la exéresis quirúrgica y para tratamiento con radiofrecuencia, crioterapia, terapia térmica, etc., esta última en vías de desarrollo.<sup>9</sup>

Recientemente se ha introducido la elastografía al ultrasonido, la cual es una técnica que evalúa objetivamente la consistencia o dureza de los tejidos. Su aplicación clínica fundamental se centra en las lesiones BIRADS 3 (probablemente benignas), en las que esta modalidad puede detectar aquellas que se beneficiarán de una biopsia por sus características elastográficas.<sup>10</sup>

**Doppler a color.** Es otra herramienta del ultrasonido 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, si bien en la valoración de lesiones mamarias es limitada.

La realización de ecografía mamaria tiene algunos requisitos para los equipos. El ultrasonido de alta calidad exige excelente resolución. El transductor ecográfico debe ser lineal no sectorial, ya que permite un mejor acoplamiento con la mama. Se utiliza una frecuencia nominal que oscila entre 7.5 MHz como mínimo y 12 MHz, aunque el rango ideal es de 12 a 18 MHz. Actualmente los transductores son de multifrecuencia.<sup>11</sup>

**3. Mastografía digital.** Existen diferentes estudios que comparan la mastografía digital con la analógica y se han encontrado sensibilidades muy similares para el diagnóstico del cáncer de mama; sin embargo, ha demostrado superioridad (digital sobre analógica) en pacientes con mama densa, premenopáusicas y perimenopáusicas,



así como en la detección, caracterización y extensión de las microcalcificaciones.<sup>12,13</sup>

La mastografía digital representa un avance tecnológico porque se realiza en un mastógrafo con detectores digitales para la obtención de imágenes; cuenta con monitores de alta resolución que permiten una adecuada interpretación mastográfica. En caso de imprimir imágenes, se debe realizar en película radiográfica con impresora láser.

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 analógico. Asimismo, reduce el porcentaje de repeticiones debido a su constante control de la calidad de la imagen, lo cual reditúa en una mayor productividad; también ofrece mayor visualización hasta la línea de la piel, lo cual no es posible en la mastografía analógica.<sup>14</sup> Otra de sus ventajas es la capacidad de aplicaciones avanzadas, como la telemastografía, la sustracción digital con aplicación de medio de contraste y la tomosíntesis.

La tomosíntesis consiste en una serie de imágenes mastográficas con diferentes angulaciones y mayor dosis de radiación ionizante que la mastografía. Evita la superposición de estructuras y delimita de forma adecuada los bordes de una lesión, evitando biopsias innecesarias.<sup>15,16</sup> Tiene un amplio rango dinámico, es decir, permite la visualización de la mama desde el pectoral.

**4. Resonancia magnética.** Los resultados falsos negativos en la mastografía ocurren en 25% a 29% de los casos, sobre todo en mamas densas,<sup>17,18</sup> lo cual ha llevado a desarrollar otras modalidades de imagen que ofrecen mayor especificidad, como la resonancia magnética (RM).

La RM es otro método de imagen, complementario de la mastografía y el ultrasonido mamario, que no utiliza radiación ionizante (rayos X) y suministra información morfológica y funcional de la mama mediante la inyección endovenosa de una sustancia paramagnética (gadolinio).<sup>19</sup> Para la obtención de las imágenes se manejan múltiples secuencias, material de contraste endovenoso y curvas de perfusión, lo cual ha mejorado la detección de cánceres ocultos.

La curva tipo IA se distingue por lento ascenso y representa afección benigna; la curva IB es una variante de la anterior y puede estar presente en un 16% de lesiones malignas. La curva tipo II posee forma en meseta y se relaciona en más de la mitad de los casos con neoplasias malignas. La curva tipo III tiene rápido ascenso y lavado inmediato (*wash out*) y está presente en la mayoría

de los cánceres mamarios.<sup>20</sup> La RM también cuantifica la presencia de colina (espectroscopia), sustancia que representa un marcador de proliferación celular.

La sensibilidad de este método es del 85% a 100% y posee especificidad de 47% a 67%. La RM tiene mayor número de falsos negativos en tumores menores de 3 mm, así como en el carcinoma *in situ* y en el lobulillar, por lo que es fundamental la integración de las características morfológicas y funcionales para un diagnóstico certero, aunado a los hallazgos de la mastografía y el ultrasonido. La conclusión se realiza en el sistema BIRADS.<sup>18</sup>

Son indicaciones de la resonancia magnética contrastada las siguientes:<sup>6</sup>

- Estadificación de un tumor: multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y evaluación de la axila.
- Valoración de márgenes después de la escisión de un tumor primario.
- Seguimiento de pacientes con cáncer mamario para detectar recurrencia local.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento.
- Búsqueda de primario oculto con metástasis axilares.
- Valoración de la integridad de los implantes mamarios, particularmente con sospecha de rotura intracapsular u otras complicaciones.
- Embarazo y sospecha de cáncer mamario.
- Mama densa.
- Tamizaje en paciente de alto riesgo alternando con la mastografía.
- Biopsias en caso de lesiones visibles sólo a través de este método.

Debido a la complejidad de este método para biopsia, ante un hallazgo sospechoso se recomienda una segunda revisión intencionada por ultrasonido.

**5. Tomografía por emisión de positrones (PET CT).** Esta modalidad de imagen, que combina medicina nuclear con tomografía computarizada, permite simultáneamente un estudio funcional y morfológico, con la localización precisa de una lesión.

La PET CT es una de las pruebas de imagen más novedosas en la actualidad; requiere la inyección endovenosa de una glucosa marcada, generalmente FDG, la cual emite una pequeña cantidad de radiación detectada por un escáner para conformar la imagen. Esta sustancia se localiza en los sitios donde las células son más activas, especialmente en tejidos malignos, y cuantifica sus concentraciones.<sup>21</sup>

Está indicada para valorar recurrencia, metástasis a distancia, evaluar respuesta a tratamientos médicos, así

como en el seguimiento para pacientes con cáncer. Su alto costo la hace poco accesible para ser un estudio sistemático y su aplicación como método de detección se encuentra en fase de investigación.

**PEM (mastografía por emisión de positrones).** Esta reciente modalidad, al igual que la PET, combina medicina nuclear con mastografía y logra una elevada resolución espacial, lo que permite el diagnóstico de lesiones menores de 5 mm.

Es útil en la evaluación de la lesión primaria en la mama, así como para la estadificación; con este método es posible realizar biopsias guiadas.

## ▷ VI. LESIÓN SOSPECHOSA NO PALPABLE

Es un hallazgo mastográfico, sonográfico o de resonancia magnética sospechoso de malignidad (BIRADS 4 o 5) en una mujer asintomática y en quien el examen físico de las glándulas mamarias es normal.<sup>1</sup> Por lo anterior se requiere corroboración histológica, o en algunos casos el uso de estudio citológico mediante aguja fina y aspirado. Hasta hace algunos años, la biopsia escisional, previo marcaje con aguja percutánea, era la única herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente ocultas.

La biopsia no quirúrgica de lesiones no palpables de la mama con agujas de corte y corte aspiración se ha convertido en una extraordinaria alternativa diagnóstica, la cual evita biopsias escisionales en aquellos casos benignos,<sup>1</sup> lo que abate los costos y reduce los riesgos para la paciente, con mínimos cambios del tejido mamario que puedan alterar el diagnóstico en mastografías posteriores. Además, debe tomarse en consideración que alrededor del 70% al 80% de las biopsias de mama son benignas, por lo cual es una buena alternativa reconocida mundialmente.

Debe elegirse el método guía en el cual la lesión se visualice mejor (microcalcificaciones mediante rayos X, masa o nódulo por ultrasonido siempre y cuando sea visible).

## INDICACIONES DE BIOPSIA QUIRÚRGICA Y NO QUIRÚRGICA EN LESIÓN NO PALPABLE CLASIFICADA COMO BIRADS 4-5

1. Tumor o masa que presenta:
  - Forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados o espiculados.
  - Forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se relacionen o no con:
    - Engrosamiento cutáneo
    - Dilatación de conducto solitario

- Vascularidad regional aumentada<sup>2</sup>
2. Microcalcificaciones
    - De morfología heterogénea, es decir, de forma, tamaño y densidad diferentes. Con distribución agrupada, segmentaria o regional.
    - Número: sin importancia, lo relevante es la diferencia en forma, tamaño y densidad.
  3. Asimetría en la densidad mamaria.
  4. Neodensidad o cambios en una ya existente detectada en el seguimiento mastográfico.
  5. Distorsión arquitectónica.

No es necesario efectuar biopsia de una lesión no palpable que tenga aspecto benigno, contenido graso o mixto, como:

- Ganglio intramamario:
  - Hamartoma
  - Lipoma
  - Galactocele
- Microcalcificaciones:
  - Dispersas
  - Bilaterales
  - Secundarias a necrosis grasa
  - Sebáceas
  - Vasculares
  - Sugestivas de leche de calcio

Cualquiera de los métodos de localización resulta de utilidad y es adecuado, siempre que se cuente con la tecnología y el equipo multidisciplinario de trabajo (patólogo, cirujano y radiólogo).

## BIOPSIAS CON AGUJA

Las biopsias con aguja son esencialmente de dos tipos: aguja fina y aspirado para obtención de células o líquido y biopsias con agujas de corte que remueven porciones de tejido dependiendo de su calibre (recientemente existe una variante con aguja de corte y sistema de vacío automático o corte aspiración, el cual está indicado para el estudio de las microcalcificaciones).

**1. Biopsia por aspiración en la lesión sospechosa no palpable.** 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.<sup>3,4</sup> Su utilidad sigue vigente en la evaluación de ganglios sospechosos y evacuación de lesiones quísticas.

Por otro lado, los resultados obtenidos no son equiparables a los de la biopsia por aspiración con aguja fina en la lesión palpable, por lo que se recomienda la extirpación total de la lesión previo marcaje, o bien la biopsia con aguja de corte.

**2. Biopsia mamaria de mínima invasión guiada por imagen de lesión no palpable.** Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza en el gabinete de imagen bajo anestesia local y requiere la experiencia del radiólogo, además de contar con el equipo necesario.

En las lesiones de categoría BIRADS 4 y 5, se trate de nódulos o microcalcificaciones, existe la alternativa de biopsia guiada por US o estereotaxia con pistola automática y aguja de corte o de corte asistido por vacío, este último recomendado para microcalcificaciones; puede researse toda la lesión, por lo cual se requiere la colocación de 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.

Es necesaria una biopsia quirúrgica con fines diagnósticos y terapéuticos cuando el resultado sea hiperplasia ductal atípica, hiperplasia de células columnares con atipia, hiperplasia lobulillar atípica, cicatriz radial, neoplasia lobulillar *in situ*, carcinoma ductal *in situ* e invasor. No está indicada una biopsia quirúrgica cuando el resultado

sea benigno y la correlación de imagen y el estudio histopatológico concuerden. Es necesario efectuar un control radiológico de la mama intervenida en un lapso de seis a ocho semanas.<sup>5</sup>

En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología deben ser la pauta en el tratamiento y los grupos multidisciplinarios de manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistematizado, que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo de manera sistemática (**Tabla 2**).

## ▷ VII. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

### 1. RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL CARCINOMA MAMARIO INVASOR

- A. Tipo de procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado y localización anatómica.<sup>1,2</sup>
- B. Parámetros macroscópicos; tamaño del espécimen:
  - Tamaño del tumor en sus tres dimensiones.
  - Tipo de bordes: infiltrantes y no infiltrantes.

**Tabla 2.**

Resumen: criterios de elección de biopsia.

Tipo de biopsia	Tipo de lesión	Calibre de aguja	Indicaciones	Limitaciones
BAAF	Quistes. Ganglios axilares. NO se recomienda en tumor primario de mama	22-25 g	Método rápido y fácil de realizar con mínimas complicaciones, no deja cicatrices	Operador dependiente. 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 provocar diagnósticos incorrectos
Aguja de corte	Lesiones sólidas	11 y 14 g son las más utilizadas	Permite establecer diagnósticos histológicos. Mínima cicatriz.	Múltiples inserciones, aunque con el uso de las agujas coaxiales este número se ve limitado
Corte aspiración automático, MammotomoVacora, Surus, etc	La principal aplicación es en biopsia de calcificaciones	9, 11 y 14 gauge. Incisión en la piel, 5 a 8 muestras requeridas	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 emplearse marcadores en la lesión (clip), ya que es posible extraerla en su totalidad
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		Es el método diagnóstico más certero, cercano al 100%	Requiere anestesia general. Alto costo. Deja cicatriz



- Distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico.

C. Parámetros microscópicos:

**Tipo histológico**

- Canalicular infiltrante sin patrón específico

**Tipos especiales**

- Tubular
- Medular
- Mucinoso
- Secretor
- Papilar infiltrante
- Adenoideo quístico
- Metaplásico
- Cribiforme infiltrante
- Apocrino
- Otros
- Lobulillar
- Clásico
- Alveolar
- Sólido
- Pleomórfico
- Con células en anillo de sello
- Túbulolobular

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, deben ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richarson modificado, que se describe 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: < 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 nucleolo prominente.

- Calificación de 3: núcleo con marcado incremento de tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucleolos prominentes, cromatina gruesa.

• Número de mitosis:

- Calificación de 1: < 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
- Calificación de 2: 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
- Calificación de 3: > 20 mitosis en 10 campos de gran aumento.

Se debe reportar por separado cada uno de los 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

En estudios recientes se ha demostrado que el carcinoma lobulillar, al igual que el ductal, debe evaluarse con la escala de Scarff-Bloom-Richardson.<sup>3-5</sup>

- » Ante la presencia de carcinoma canalicular *in situ* o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y porcentaje que ocupa en la totalidad de los cortes observados (componente de extensión intraductal).
- » Permeación vascular y linfática valorada en el tejido peritumoral.
- » En los especímenes postratamiento (quimioterapia o radioterapia) se debe reportar el porcentaje de residual tumoral (al menos incluir 20 cortes del parénquima mamario) tanto en el parénquima mamario como en los ganglios linfáticos.<sup>6</sup> Se recomienda el método de Chevallier<sup>7</sup> para reportar cambios postratamiento:
  - Clase 1: ausencia de tumor (RPC)
  - Clase 2: presencia de CID y GL neg
  - Clase 3: presencia de carcinoma invasor con respuesta estromal
  - Clase 4: poca modificación del tumor
- » Infiltración a piel músculo o pezón.
- » Otras entidades relacionadas (mastopatía, hiperplasia, etc.).
- » Disección axilar:
  - Especificar el total de ganglios disecados.
  - Número de ganglios con metástasis.

- Tamaño de los ganglios disecados.
- Reportar presencia o ausencia de infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares.

## 2. RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL CARCINOMA MAMARIO *IN SITU*

- A. Correlación anatomorradiológica
- Mastografía del espécimen (microcalcificaciones, alteración de la densidad)
- B. Tamaño del tumor
- Multiplicar el número de laminillas con tumor por 2 o 3 mm.
  - Si está presente en una sola laminilla, medir el diámetro mayor.
- C. Grado citonuclear
- a) Grado nuclear
- » Grado nuclear bajo (GN I):
    - Núcleos monótonos
    - De 1.5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial
    - Cromatina difusa
    - Nucleolos y mitosis ocasionales
    - Polarización celular
  - » Grado nuclear alto (GN III):
    - Marcado pleomorfismo
      - Más de 2 veces el tamaño de un eritrocito
      - Distribución irregular de cromatina
      - Nucleolos prominentes
      - Abundantes mitosis
      - Pérdida de la polaridad
    - » Grado nuclear intermedio (GN II)
      - Comparte características de ambos grupos.

Nota: cuando se encuentre presente más de un grado, el porcentaje de cada uno de ellos debe ser consignado.

### b) Necrosis

Comedonecrosis: necrosis de la zona central del conducto.

Habitualmente presenta un patrón lineal en las secciones longitudinales.

### c) Polarización

- D. Presencia y características de la multicentricidad en caso de existir. La multicentricidad tiene varias definiciones, por lo general focos separados

en una distancia de 4 a 5 cm. En la actualidad se considera que es parte del crecimiento tumoral a través de los conductos.

### E. Patrones de arquitectura:

- Comedo
- Cribiforme
- Papilar
- Micropapilar
- Sólido

Son variantes poco frecuentes:

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

Lesiones papilares:

- Papiloma complicado con carcinoma
- Carcinoma papilar
- Carcinoma papilar encapsulado

- F. Márgenes quirúrgicos: especificar la distancia entre el foco más próximo de CDIS y el margen entintado. En caso de ser positivos, reportar si son focales o difusos.

### G. Microcalcificaciones:

- Relacionadas con carcinoma *in situ*
- Adyacentes al área de carcinoma *in situ*

### H. Factores pronósticos:

- Tamaño
- Márgenes
- Grado histológico<sup>8-12</sup>

- I. Otros parámetros: determinación de receptores hormonales y Her 2neu.

### J. Carcinoma microinvasor

El término de carcinoma microinvasor se refiere a la presencia de un carcinoma intraductal o lobulillar *in situ*, con uno o más focos invasores de 1 mm de diámetro.<sup>13</sup>

## 3. RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

La evaluación del ganglio centinela incluye:

### A. Sala de transoperatorio:

- Cortes seriados longitudinales, cada 2 mm.
- Evaluación citológica por aposición o impronta. En el medio los estudios reportan para la impronta una sensibilidad de 70% (73.6% para micro/macrometástasis, 82.3% para ma-

crometástasis) y 100% de especificidad.<sup>14</sup>

- No se recomienda el uso de cortes congelados en el transoperatorio
- B. Diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte # 5, sólo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.

Informe histopatológico:

- Ganglio negativo a metástasis por HE e inmunohistoquímica.
- Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis > 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 inmunohistoquímica.)
- D. Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm). (Consignar si fueron detectadas por H.E. o inmunohistoquímica).<sup>15,16</sup>

#### 4. RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE DE BIOPSIA POR ASPIRACIÓN FINA (BAAF) DE TUMOR MAMARIO

- A. Benigna.
- B. Indeterminada (los hallazgos celulares no son concluyentes).
- C. Sospechosa, probablemente maligna (los hallazgos citológicos son altamente sospechosos de malignidad). Se recomienda la biopsia para establecer un diagnóstico definitivo.
- D. Maligna (se debe especificar el tipo histológico del tumor cuando esto sea posible).
- E. No satisfactoria, debido a escasa celularidad, artefactos por mala fijación, limitada por sangre o proceso inflamatorio, u otros factores).

#### 5. RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE DE BIOPSIA POR ASPIRACIÓN FINA (BAAF) DE GANGLIO AXILAR CON POSIBLE METÁSTASIS

- A. Positiva a metástasis.
- B. Negativa a metástasis.
- C. Insuficiente para diagnóstico.

#### INMUNOHISTOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en el cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este tipo de cáncer.<sup>17</sup>

#### I. 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 una hora después de la cirugía.
- c. El tejido debe estar seccionado en cortes de 0.5 a 1.0 cm de espesor.
- d. La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 20:1.
- e. Se recomienda la fijación mínima de 6 h y máxima de 48.
- f. Se recomienda determinar receptores en el tumor primario y en los tumores metastásicos.<sup>18</sup>

#### II. Criterios de interpretación

- a. Los siguientes lineamientos reducen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:
  - Se deben emplear clonas de anticuerpos validadas
    - Clonas para receptores de estrógeno: 1D5, 6F11, SP1, 1D5+ER.2.12318
    - Clonas para receptores de progesterona: 1 A6, 1294, 636, 31217
    - Clonas para HER2: 4D5, CB11, A08519
    - ❖ Siempre se deben revisar los controles positivos y negativos del tejido, con particular atención en los tejidos que se esperan negativos, para asegurar ausencia de tinción inespecífica
    - ❖ Revisar el control de reactivo negativo que acompaña al caso. No debe haber tinción inespecífica de fondo
  - Interpretar cada tinción sólo en áreas de tejido bien conservado
- b. Los receptores de estrógenos son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de células neoplásicas.<sup>19</sup>
- c. Los receptores de progesterona son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de células neoplásicas.<sup>20</sup>

#### RECOMENDACIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE RECEPTORES HORMONALES<sup>21</sup>

Se recomiendan los métodos de H-score y Allred para la evaluación de los receptores hormonales.

El sistema H-score consiste en lo siguiente:

$$\begin{array}{l}
 \% \text{ células positivas} \times 3 \text{ (tinción nuclear intensa)} \\
 + \% \text{ células positivas} \times 2 \text{ (tinción nuclear moderada)} \\
 + \% \text{ células positivas} \times 1 \text{ (tinción nuclear leve)} \\
 \hline
 = \text{índice H-score (0-300)}
 \end{array}$$

El sistema de Allred para medir los receptores hormonales se calcula añadiendo dos números; el primero expresa el porcentaje de células positivas en el tumor (0, ninguna; 1 < 1%; 2 para 1% a 10%; 3 para 11% a 33%; 4 para 34% a 66%; y 5 para 67% a 100%). El segundo número expresa la intensidad de la tinción (1, débil; 2, moderado; y 3 fuerte), obteniendo una calificación máxima de 8 con un punto de corte para considerar positivo de 3.

d. Sobreexpresión de HER2.

- Positivo (3+): tinción de membrana intensa y uniforme en > 30% de células neoplásicas.
- Indeterminado (2+): tinción de membrana completa, débil en > 10% de células neoplásicas.
- Negativo (0-1+): no se identifica tinción o ésta es débil e incompleta en al menos 30% de las células neoplásicas.

En HER2, la clasificación sólo se aplica en el carcinoma invasor, no para el carcinoma *in situ*. Los casos que presenten positividad de HER2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse.

III. Formato de reporte

- El reporte de inmunohistoquímica debe vincularse con el reporte principal de patología para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final.
- Receptores hormonales. El reporte debe incluir el porcentaje de células neoplásicas con núcleos positivos.
- Proteína HER2. Se debe especificar la positividad e intensidad de la tinción.

Nota: para asegurar que los resultados sean reproducibles, el reporte debe incluir la clona, dilución y marca del anticuerpo, así como los criterios utilizados para determinar un resultado positivo.<sup>20</sup>

IV. Control de calidad rutinario

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

a. Controles positivos de tejido:

- Se debe incluir un control positivo en la misma laminilla donde se analice el tejido problema. Si el control positivo está en una laminilla separada, se debe asegurar que sea sometido a procedimientos idénticos.
- Para obtener una tinción adecuada es necesario el uso de controles que contengan antígenos en tres niveles (negativo, débil/moderadamente positivo, fuertemente positivo).

b. Controles negativos de tejido:

- Es indispensable contar con un control negativo de tejido
- El control negativo carece del antígeno blanco
- Debe ser fijado y procesado de manera idéntica al tejido estudiado y sometido al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción

V. Control de calidad externo

- Los laboratorios de patología que realizan pruebas de inmunohistoquímica deben participar en un programa de control de calidad externo.
- Se considera que para tener un adecuado control de calidad de inmunohistoquímica es necesario que el laboratorio procese un mínimo de 200 casos por año.<sup>15</sup>

**AMPLIFICACIÓN DE HER2**

En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER2; 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). Estas dos últimas técnicas pueden ser sencillas o duales, es decir, identifican la amplificación con base sólo en la detección de HER2 (sencillas) o en la relación de HER2 y el centrómero del cromosoma 17 con la sonda CEP17 (dual).

Recomendaciones para la realización de FISH:

- Se debe realizar amplificación de HER2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por inmunohistoquímica.
- Se pueden emplear las técnicas de CISH o SISH siempre y cuando se haya realizado un proceso de validación de ellas en paralelo con la técnica de FISH

y se haya demostrado una concordancia de al menos 95% entre el FISH y la otra metodología.

Criterios de interpretación:

- i. Los siguientes lineamientos reducen la probabilidad de errores en la interpretación:
  - a. En el corte del tumor con hematoxilina y eosina se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor; el estudio no se realiza en áreas de carcinoma *in situ*.
  - b. Inicialmente se evalúa el control; si no es adecuado, se debe repetir la prueba.
  - c. Se debe contar un mínimo de 20 células neoplásicas en dos campos diferentes de carcinoma invasor.
- ii. Criterios de amplificación para FISH y SISH dual:
  - Positivo: razón HER2-CEP 17 > 2.2
  - Indeterminado: razón HER2-CEP = 1.8-2.2
  - Negativo: razón HER2-CEP 17 < 1.8
- iii. Criterios de amplificación para CISH sencillo:
  - Positivo: > 6 copias/núcleo
  - Indeterminado: < 6 copias/núcleo
  - Negativo: < 4 copias/núcleo

### ▷ VIII. CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM

La última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010.<sup>1</sup> En el nuevo documento se hace énfasis en el uso de imagenología, incluidos mastografía, ultrasonido y resonancia magnética como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. También 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 dos o más bloques de parafina.

Por otra parte, 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 este 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 3**).

**Tabla 3.**

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 parenquimal, 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	El tumor mide 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 ipsolaterales 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 (clínico)
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p. ej., se extirpó previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.
N1	Metástasis palpables a uno 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.

#### Linfáticos regionales (patológico)

pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pNO	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se define como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pNO(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.
pNO(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2 mm.
pNO(mol-)	Sin metástasis histopatológicas ni a estudios de RT-PCR (transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa).
pNO(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., pNO(i+)(sn).
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglios centinela pero que no son clínicamente aparentes.

pN1mi	Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y no mayor de 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros 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 ganglio centinela 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 uno con diámetro mayor de 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 uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres 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 de 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 uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidente significa encontrado al examen clínico o por métodos de imagen, sin incluir la linfoscintigrafía).
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
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0

**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.

Tanto los cirujanos como los oncólogos médicos, los radioterapeutas y los otros especialistas presentes en la reunión coincidieron en hacer hincapié en la importancia de este trabajo en 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.<sup>1</sup>

Estos carcinomas son inicialmente sospechados por la existencia de un hallazgo mastográfico o por la existencia de un tumor palpable que puede llegar a medir hasta 10 cm. Además, la forma de presentación puede ser la de la enfermedad de Paget y, menos frecuentemente, la existencia de una secreción por el pezón.

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión (tamaño) son indispensables para la selección de la terapéutica adecuada, por lo que muchas veces, sobre todo en lesiones pequeñas, el tratamiento se efectuará en dos 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 reseca 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 locoregional en el carcinoma ductal *in situ* se recomienda la utilización del índice pronóstico de Van Nuys, modificado en 2003.<sup>1</sup> Dicho índice incluye el análisis de cuatro variables que son: a) tamaño tumoral; b) margen tumoral; c) clasificación histopatológica; d) edad de la 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
- Grado nuclear 1 o 2 con necrosis: calificación 2
- Grado nuclear 3 con o sin necrosis: calificación 3

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 cuatro variables suministra una calificación numérica de 4 a 12 y, en general, las indicaciones de tratamiento son:

- » Calificación de 4-5 y 6: escisión local amplia.
- » Calificación de 7-8 y 9: escisión local amplia más radioterapia.
- » Calificación de 10-11 y 12: mastectomía total.

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 menores de 10 mm son inadecuados y las pacientes deben ser reintervenidas para ampliar el margen. En caso de no lograr un margen de 10 mm se realizará mastectomía. En los casos tratados con cirugía conservadora y que requieran radioterapia, ésta será administrada a la mama solamente a dosis de 50 Gy.<sup>2</sup> Las pacientes tratadas con cirugía conservadora y que se considera que no requieren radioterapia complementaria, deben ser informadas de riesgos y beneficios. No está indicada la radioterapia a las zonas ganglionares.<sup>2</sup>

### Indicaciones para mastectomía total

- Enfermedad multicéntrica
- Tumores > 4 cm
- Relación mama-tumor desfavorable
- Imposibilidad de conseguir márgenes de 10 mm
- Microcalcificaciones difusas, radiológicamente vistas en mastografía
- Calificación de 10 a 12 de Van Nuys
- Pacientes < 45 años con invasión linfocelular o cuatro o más ganglios positivos
- Deseo de la paciente
- Imposibilidad para administrar radioterapia cuando es necesaria

### Mapeo linfático en el carcinoma *in situ*

En general, no se requiere disección axilar o procedimiento de mapeo linfático con búsqueda de ganglio centinela; sin embargo, en aquellos tumores con calificación de 10, 11 y 12 por el índice pronóstico de Van Nuys, así como en tumores de 4 cm o mayores, de tipo comedocarcinoma, se deberá realizar el procedimiento de mapeo linfático, localización y estudio histológico del ganglio centinela y actuar en consecuencia a su resultado, a pesar de que el significado clínico de las micrometástasis

del ganglio centinela detectadas por inmunohistoquímica en pacientes con carcinoma ductal *in situ* permanece incierto.

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

### Tratamiento con tamoxifeno<sup>3</sup>

La utilización adicional de tratamiento sistémico con hormonoterapia en el carcinoma ductal *in situ* es controversial. Sin embargo, se acepta que en aquellos casos con receptores positivos, la utilización de tamoxifeno a dosis de 20 mg por cinco años es una opción razonable, ya que reduce el índice de recurrencias locales después de tratamiento conservador, así como la aparición de un segundo primario. Existen estudios con hormonoterapia mediante inhibidores de aromatasas como el anastrozol y el letrozol que requieren mayor tiempo de seguimiento para poder evaluar sus beneficios.

### Seguimiento

La evaluación de la glándula mamaria de 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 que no requieran 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 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.<sup>4</sup>

### 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 esta lesión como un marcador de riesgo y no como 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 el riesgo aumenta a 1% por año.<sup>5</sup>



El tratamiento de elección es la escisión de la zona afectada tras verificar que no exista lesión clínica, radiológica o histológica residual o adicional. No está indicada la radioterapia o la terapia médica adyuvantes.

Todas las pacientes con CLIS deberán incluirse en un programa de seguimiento y vigilancia estrecho, además de un asesoramiento en relación con la prevención con tamoxifeno o mastectomía bilateral profiláctica.<sup>6</sup>

## ▷ X. ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS I y II

El estudio de estas pacientes (excepto T3 N0 M0) debe incluir:

- Historia clínica completa dirigida. Se deberá hacer énfasis en antecedentes familiares de cáncer mamario, ovario 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 la presencia de otros signos mamarios, además de presencia o ausencia de adenomegalias de regiones linfoportadoras. Deben mencionarse las condiciones de la mama contralateral.
- Estadificación del tumor por el sistema TNM y pTp-NpM
- Exámenes de laboratorio sistemáticos
- Radiografía de tórax PA
- 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 ultrasonido mamario o resonancia magnética 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 química ósea.

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

La biopsia con agujas de corte (tipo *tru-cut*) tiene la ventaja de permitir un estudio histológico más completo y con menores posibilidades de error. La biopsia con aguja fina (BAAF) debe ser complementada con una biopsia con aguja de corte o estudio histológico transoperatorio antes de iniciar el tratamiento.

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

El manejo del cáncer mamario debe ser multidisciplinario aun en etapas tempranas.

## ▷ XI. MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I y II

El manejo quirúrgico en estas etapas (excepto T3 N0 M0) puede ser el siguiente:<sup>1-3</sup>

- **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 la resección amplia del tumor primario a fin de preservar la estética de la mama.
- **Tratamiento radical:** mastectomía radical modificada.<sup>4-6</sup>

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 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 locoregional 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  $\leq 3$  cm y que deseen conservar la mama, aceptando el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.
- En casos muy seleccionados, las mujeres con tumores  $> 3$  cm y aun los  $> 5$  cm (T3) pueden iniciar su tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para disminuir el tamaño del primario y poder realizar una cirugía conservadora.

#### 2. Contraindicaciones absolutas:

- 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, podría considerarse la aplicación de técnicas de cirugía oncoplástica que permiten el desplazamiento de tejidos con resultados cosméticos adecuados.
  - Primer trimestre del embarazo.
  - No contar con radioterapia o haberla recibido previamente, o cursar el primer trimestre de embarazo.
  - Rechazo explícito de la paciente.
3. Contraindicaciones relativas:
- Enfermedad de Paget.
  - Mujeres < 40 años.
  - Enfermedad activa de la colágena (esclerodermia y lupus).
4. Condiciones para efectuar el tratamiento conservador.
- Contar con el consentimiento informado y firmado por la paciente.
  - 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 de mucha utilidad delimitar el sitio y tamaño del tumor original. Esto se realiza con frecuencia mediante un tatuaje en la piel de la mama, ya que la efectividad de la quimioterapia puede dificultar la localización de la neoplasia si la respuesta clínica es mayor o completa.<sup>5</sup>

El cirujano tiene la obligación de obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor. El borde deseable es > 10 mm. En casos de 1 a 10 mm se debe considerar algún otro tipo de procedimiento, desde ampliar márgenes hasta la mastectomía. La presencia de células tumorales en el borde quirúrgico obliga a la resección o la mastectomía.

El uso de la resonancia magnética no es indispensable para llevar a los pacientes a cirugía conservadora, dado el gran número de falsos positivos.

La radioterapia no es sustituto de un tratamiento quirúrgico inadecuado.

5. Técnica quirúrgica.
- Se deberá efectuar la resección tridimensional del tumor con un margen periférico de al

menos 1 cm. El marcaje de los bordes quirúrgicos es indispensable para una adecuada valoración de los límites de resección. En forma obligada debe efectuarse concomitantemente el tratamiento quirúrgico de la axila.

- Para facilitar el trabajo del radioterapeuta es recomendable dejar grapas metálicas que delimiten el área de resección en la glándula mamaria, ya que la sobredosis de radiaciones puede ser más precisa de esta manera.
- Debe buscarse un adecuado resultado cosmético de la mama sin comprometer el tratamiento oncológico.
- 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, que son realizados por cirujanos con experiencia o con el apoyo de cirujanos plásticos sin menoscabo del control oncológico.

## CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA

La cirugía oncoplástica de mama es un nuevo abordaje quirúrgico del tratamiento conservador del cáncer de mama que permite efectuar la excisión amplia del tumor sin comprometer la imagen natural de la mama. Se basa en la integración de técnicas de cirugía plástica para la inmediata remodelación de la mama después de la excisión 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 de la mama. El factor limitante es la cantidad del tejido extirpado, no sólo en términos absolutos sino en relación con la localización del tumor y el tamaño de la mama.

El concepto no es nuevo y lleva practicándose 20 años en Europa y los resultados son comparables a los del tratamiento conservador estándar en cuanto a márgenes quirúrgicos y recurrencias, a condición de administrar siempre radioterapia posoperatoria como en cualquier tratamiento conservador de la mama.

Clough y colaboradores<sup>7,8</sup> propusieron clasificar las técnicas oncoplásticas en dos grupos:

- Cuando el volumen de tejido a escindir es < 20%. Estas técnicas las puede efectuar cualquier cirujano sin entrenamiento en cirugía plástica.

- Cuando se prevé escindir 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 oncológica o la participación de un cirujano plástico, ya que además debe efectuarse la simetrización de la mama contralateral, en forma simultánea o diferida.

Estos procedimientos oncológicos han permitido ampliar las indicaciones del tratamiento conservador de la mama en pacientes a quienes se sometía a mastectomía porque no era posible obtener un resultado estético adecuado después de la excisión del tumor.<sup>9-12</sup>

### **B. Tratamiento radical**

- El tratamiento quirúrgico es la mastectomía radical modificada (Patey, Madden o preservadoras de piel).
- La mujer que es sometida a una mastectomía radical debe ser informada de la posibilidad de reconstrucción mamaria. El momento adecuado y la técnica de reconstrucción deben ser discutidos con la paciente y el cirujano plástico reconstructor que es parte del equipo multidisciplinario.

#### 1. Indicaciones para mastectomía radical modificada.

- Preferencia de la paciente posterior a una información completa de sus opciones quirúrgicas.
- Enfermedad multicéntrica.
- Relación mama-tumor desfavorable.
- Dificultad para un seguimiento adecuado.
- Sin posibilidades de administrar radioterapia posoperatoria.
- Cursar el primer trimestre del embarazo.

#### 2. Mastectomía preservadora de piel.

- Esta técnica, que requiere mayor experiencia, consiste en realizar la misma mastectomía radical modificada pero preservando la mayor cantidad de piel posible, reseca el complejo areola-pezones y respetando el surco mamario.<sup>1-3,7</sup> La disección axilar podrá realizarse mediante incisiones separadas. Se deben planear las incisiones y resección del sitio de biopsia previa y programar a la paciente para reconstrucción inmediata mediante tejido autólogo o material protésico. Esto brindará a la paciente un mejor resultado cosmético,

reducción de costos y un menor efecto psicológico, sin disminuir el control oncológico.

#### 3. Tratamiento quirúrgico de axila.

- En todo carcinoma invasor deberá efectuarse tratamiento quirúrgico de la axila. El tratamiento de la axila clínicamente negativa en tumores < 5 cm permite utilizar la técnica de mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela.<sup>13</sup> Si el ganglio centinela analizado en el estudio transoperatorio es negativo, no se efectúa más tratamiento quirúrgico de axila hasta tener el reporte histopatológico definitivo. Si el ganglio centinela es positivo en el transoperatorio, debe practicarse la disección axilar.
- La disección axilar deberá incluir sistemáticamente los niveles I y II, extendiéndose al nivel III sólo si existen metástasis macroscópicas evidentes. La técnica (Madden o Patey) será seleccionada por el cirujano.
- Las pacientes con ganglios clínicamente positivos (N1) deberán someterse a disección de axila al tiempo del tratamiento del primario. Cuando se cuente con las condiciones apropiadas (radiólogo intervencionista y patólogo con experiencia) podrá efectuarse preoperatoriamente BAAF o biopsia con aguja de corte guiada por ultrasonido del ganglio. En caso de que el material obtenido sea adecuado para diagnóstico y negativo para metástasis, se deberá someter a la paciente a mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela durante el tratamiento quirúrgico del tumor primario.

#### 4. Mastectomía conservadora de areola y pezón.

- Aun cuando la mastectomía conservadora de piel generalmente incluye la resección del complejo areola-pezones, dicho complejo puede ser preservado en pacientes cuidadosamente seleccionados. Este proceso se denomina mastectomía preservadora de areola y pezón y se realiza particularmente en pacientes con tumores periféricos y < 2 cm.<sup>4</sup> Sin embargo, aún no existen estudios clínicos prospectivos suficientes para poderlo recomendar.

- Tanto la mastectomía conservadora de piel como la conservadora de areola y pezón deben tratar la axila mediante técnicas de ganglio centinela o resección de al menos los niveles I y II.

### MAPEO LINFÁTICO Y LINFADENECTOMÍA DE GANGLIO CENTINELA

La biopsia del ganglio centinela es actualmente el método preferido para estadificar los ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos,<sup>1-3</sup> siempre y cuando el equipo de trabajo (cirujano, patólogo y médico nuclear) tenga experiencia en este método<sup>4</sup> y la paciente sea candidata apropiada.

El mapeo linfático con linfadenectomía del ganglio(s) centinela(s) es un procedimiento seguro y asequible, suficientemente maduro, ya que ha soportado variaciones en la técnica y ha mostrado incrementar la seguridad de la estadificación al hacer un análisis patológico detallado.<sup>5</sup> Tiene menor morbilidad que la disección ganglionar de axila y ofrece cifras comparables a este procedimiento en cuanto a control local.<sup>6-8</sup>

Como todo nuevo procedimiento multidisciplinario, en el que participan cirujano, patólogo y médico nuclear, se requiere superar una curva de aprendizaje del equipo de trabajo y evaluar la seguridad del procedimiento (al menos 20 procedimientos efectuados con más del 90% de identificación del ganglio(s) centinela(s) (GC) y menos del 5% de falsos negativos).<sup>4</sup>

A continuación se mencionan los enunciados para efectuar el mapeo linfático, así como sus indicaciones:

1. El mapeo linfático y la linfadenectomía del GC se podrá efectuar sólo cuando el diagnóstico del cáncer mamario se haya confirmado por biopsia previa.
2. El mapeo linfático y la linfadenectomía del GC están indicados en todos aquellos cánceres de mama que no tengan adenopatías axilares palpables y que sean:
  - Tumores invasores no > 5 cm.
  - No está contraindicado en tumores multicéntricos.
  - En pacientes tratados con quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante sólo deberá efectuarse bajo estricto protocolo de investigación.
3. La evaluación transoperatoria del GC debe realizarse citológicamente (por aposición o “impronta”) o en cortes congelados (el estudio definitivo se efectuará en cortes seriados). El

empleo de inmunohistoquímica (citoqueratinas) en el ganglio centinela es deseable pero no indispensable.

4. En todas las pacientes con estudio de ganglio centinela positivo a metástasis en el transoperatorio deberá realizarse disección de axila. En casos de ganglio centinela con micrometástasis ( $\geq 0.2$  mm y  $< 2$  mm), detectados en el estudio histopatológico definitivo, existe controversia sobre el tratamiento adecuado de la axila. El único estudio aleatorizado no demostró beneficio en supervivencia al hacer disección de axila, por lo que se sugiere individualizar cada caso y tomar en cuenta las terapias adyuvantes; se aconseja consultar los nomogramas de MSKCC, Stanford y Tenon\* para determinar el riesgo de invasión a otros ganglios de la axila y discutir con la paciente el beneficio y la morbilidad de completar la disección axilar.
5. En todos los casos en que no se logre identificar el ganglio centinela con el mapeo linfático debe practicarse la disección de axila.
6. En caso de captación del radionúclido en situación extraaxilar, en ganglios de cadena mamaria interna, supraclaviculares o infraclaviculares, evidentes en la linfoscintigrafía o gammasonda, sólo deberá efectuarse el abordaje y extirpación de estos ganglios si el estudio transoperatorio de los ganglios axilares es negativo.
7. Se podrá efectuar el mapeo linfático con colorante (azul patente), con radioisótopo o combinación de ambos. La técnica combinada es lo ideal, pero no indispensable. El sitio de la inyección (periareolar o peritumoral) de estos productos será elección del grupo de trabajo. El colorante se debe inyectar 10 a 15 min antes del inicio de la cirugía. El colorante conlleva un riesgo de 1% a 2% de inducir reacción anafiláctica; la premedicación con hidrocortisona (100 mg), difenhidramina (50 mg) o famotidina (20 mg) disminuye este riesgo.
8. La linfoscintigrafía previa es deseable, pero no indispensable. El tipo de coloide lo seleccionará el grupo de trabajo de acuerdo con los requerimientos de cada institución.
9. Está contraindicada la biopsia de ganglio centinela con colorante en pacientes embarazadas con cáncer de mama por el riesgo de reacción anafiláctica. Los estudios recientes con el uso de radionúclido no han demostrado riesgo para el feto, aunque son estudios limitados en número, por lo que se recomienda discutir el tema con la paciente.<sup>8,9</sup>

10. Es contraindicación relativa en pacientes con cirugía previa en la mama o axila que modifique el drenaje linfático o en quienes el tumor esté ubicado cerca de la axila.<sup>10</sup>

## RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

La reconstrucción mamaria es parte del tratamiento integral de la paciente con cáncer mamario, sobre todo en el medio mexicano, en donde se realizan muchos tratamientos radicales mutilantes debido al retraso del diagnóstico de la enfermedad. La posibilidad de llevar a cabo este procedimiento debe ofrecerse a toda paciente programada para una mastectomía.

El objetivo de la reconstrucción es corregir la deformidad creada por la mastectomía y formar una nueva mama con apariencia y sensación naturales. La reconstrucción mamaria habitualmente se completa en dos o tres tiempos quirúrgicos, aunque en circunstancias especiales es factible realizarla en un solo tiempo.

La reconstrucción mamaria puede ser inmediata o diferida; el cirujano oncólogo es el responsable de decidir el momento en que debe practicarse. La técnica de reconstrucción la determinará el cirujano plástico reconstructor en conjunto con el cirujano oncólogo.

La reconstrucción inmediata es aquella que se lleva a cabo inmediatamente después del término de la mastectomía y tiene las siguientes ventajas.<sup>1,2</sup>

- Beneficio psicológico con mejoría de la autoestima.
- Reintegración social y de la función de pareja en el corto plazo.
- Disminuye la limitación física.
- Evita un procedimiento quirúrgico anestésico.
- Los resultados estéticos son mejores al poder preservar piel y el surco mamario.

Las desventajas de la reconstrucción inmediata son:

- Retraso en la administración de terapias adyuvantes cuando hay complicaciones.
- Mayor pérdida de sangre y posibilidad de transfusión sanguínea.
- Prolongación del tiempo anestésico y quirúrgico.
- Mayor riesgo de complicaciones cuando la paciente va a recibir radioterapia adyuvante posoperatoria.
- Prolongación de la estancia hospitalaria.
- Incremento del costo global del tratamiento.

Es importante tener en cuenta que la reconstrucción inmediata no afecta el curso natural de la enfermedad, no contraindica los tratamientos adyuvantes de quimioterapia y radioterapia y no impide la detección temprana de una posible recurrencia local.<sup>3</sup>

La reconstrucción mamaria tardía es la que se efectúa varios días o meses después de la mastectomía, generalmente después de tres a seis meses de haber terminado los tratamientos adyuvantes de quimioterapia y radioterapia.<sup>4</sup> Este periodo da tiempo suficiente a que los colgajos cutáneos cicatricen en forma adecuada, permitiendo que la piel que recubre el tórax sea más móvil.

Las técnicas de reconstrucción mamaria se pueden realizar con materiales aloplásticos, tejidos autólogos y la combinación de ambos. En la actualidad se tiende a la reconstrucción mamaria inmediata siempre que la posibilidad de radioterapia sea escasa o nula. Si ésta se indica, la tendencia es a retrasar la reconstrucción hasta que los efectos nocivos sobre los tejidos hayan disminuido.

En pacientes con radioterapia antes o después de la reconstrucción, el uso de materiales aloplásticos no es una buena opción debido al alto índice de complicaciones; es mejor la reconstrucción con tejidos autólogos.<sup>5</sup>

## MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA

*Mastectomía profiláctica para la prevención de cáncer de mama. Cirugía reductora de riesgo<sup>6,7</sup>*

Se ha incrementado el uso de la mastectomía profiláctica por una sobreestimación del riesgo de cáncer mamario tanto por médicos como por pacientes. La mastectomía profiláctica es una opción a considerar cuando exista un riesgo elevado para desarrollar cáncer de mama (factor de Gail > 1.67). Debido a que son pocas las pacientes que tendrán un beneficio en la supervivencia global, se recomienda una discusión multidisciplinaria para determinar el riesgo individual, así como las alternativas de prevención. La discusión puede ser apropiada si la paciente la solicita y en cualquiera de las siguientes condiciones:<sup>6</sup>

- Edad temprana de presentación.
- Antecedente familiar de cáncer de mama.
- Vigilancia difícil para el seguimiento.

La paciente deberá ser informada sobre los riesgos y beneficios, así como el hecho de que el procedimiento no ofrece una protección absoluta para cáncer de mama, imagen corporal y efectos psicosexuales secundarios.<sup>7</sup>

Si se realiza una mastectomía profiláctica es necesario utilizar los límites anatómicos de una mastectomía terapéutica.<sup>8</sup>

*Indicaciones potenciales para la mastectomía profiláctica sin diagnóstico de cáncer:*

1. Antecedente familiar evidente de cáncer sin susceptibilidad genética demostrable: múltiples familiares en primer grado con cáncer de mama, cáncer de



mama en hombre, síndromes de cáncer familiar y recomendación genética.

2. Mutación de genes susceptibilidad BRCA 1 y 2
3. Factores de riesgo histológico (p. ej., neoplasia lobulillar *in situ*)

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

1. Reducción de riesgo.
2. Aspectos reconstructivos (asimetría, balance).
3. Dificultad para vigilancia (densidad mamaria, microcalcificaciones difusas)

## ▷ XII. TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE EN EL CÁNCER MAMARIO OPERABLE

El oncólogo clínico deberá de contar con una información completa del tumor para poder evaluar el mejor tratamiento individualizado de una paciente con cáncer mamario. En particular, la presencia o ausencia de los blancos terapéuticos, los receptores hormonales y el Her2/neu son de una importancia trascendental para brindar un tratamiento óptimo. Por lo anterior, el grupo reunido recomienda que los reportes de patología sean expedidos de manera oportuna por especialistas calificados, así como un control de calidad estricto y frecuente de las pruebas para la determinación de receptores hormonales y Her2/neu.

Los datos más importantes para decidir un tratamiento médico óptimo deberán estar contenidos en los siguientes puntos:

- » Historia clínica completa y dirigida (edad, estado menstrual, tiempo de evolución, enfermedades concomitantes, etc.)
- » Resultado de estudios de extensión (Rx de tórax, TAC o ultrasonido abdominal, rastreo óseo, exámenes de laboratorio, etc.)
- » Etapa clínica de la enfermedad (TNM)
- » Reporte de patología completo (tamaño del tumor, tipo y grado histológicos, invasión vascular, estado ganglionar, etc.)
- » Etapa patológica.
- » Determinación de receptores hormonales.
- » Determinación del Her2/neu.

### INDICACIONES

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico que se administre después de un tratamiento

quirúrgico; sus objetivos son incrementar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas y aumentar la supervivencia global, sin detrimento de la calidad de vida.

El tratamiento sistémico adyuvante deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico.

La terapia adyuvante en el cáncer mamario ha demostrado que prolonga el tiempo libre de recaída y la supervivencia en pacientes con ganglios positivos y negativos. Este beneficio, como se ha publicado recientemente, se prolonga y es cada vez mayor aun 15 años posteriores al manejo adyuvante.

La terapia adyuvante está indicada en todas aquellas pacientes que presenten metástasis a los ganglios axilares en la pieza quirúrgica y en aquellas con ganglios negativos (pN0), pero con factores de mal pronóstico.

**Pacientes con ganglios positivos.** Debido al alto riesgo de recaída en este grupo de enfermas, todas las pacientes deberán de recibir tratamiento sistémico adyuvante sin importar el número de ganglios afectados.

**Pacientes con ganglios negativos.** A pesar del menor riesgo en general de este grupo, 20% a 30% de ellas tendrá recaída de la enfermedad, principalmente aquellas con factores de mal pronóstico. Por lo anterior, los consensos internacionales recomiendan la utilización de tratamiento adyuvante sistémico cuando exista al menos uno de los siguientes factores:

- Tumor > 1 cm (> 3 cm con histología favorable [mucinoso, tubular y medular]).
- Con receptores hormonales negativos.
- Tumor con alto grado histológico.
- < 35 años.
- Tumor con sobreexpresión del oncogén Her2/neu.
- Tumor con invasión vascular o linfática.

### ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE

La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia entre la segunda y cuarta 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 hasta el término de la primera.

Para la elección del tratamiento sistémico, como ya se mencionó, deberá considerarse la etapa clínica de la enfermedad, las características histopatológicas y biológicas del tumor, la edad y factores de morbilidad del paciente,

así como la valoración de los receptores hormonales y del oncogén HER2/neu. También deberá tomarse en cuenta el potencial beneficio frente al riesgo de los efectos colaterales, así como la preferencia y elección de la paciente.

Actualmente, el tratamiento adyuvante del cáncer mamario requiere de manera indispensable el estudio de los receptores hormonales y del oncogén Her2/neu. Es necesario hacer todo el esfuerzo para determinar la presencia de estos importantes blancos terapéuticos.

Todas las pacientes con receptores positivos deberán ser tratadas con hormonoterapia adyuvante sin importar si recibirán quimioterapia o no. La hormonoterapia no está indicada en pacientes con receptores negativos.

La quimioterapia se recomienda en todas las personas con indicación de tratamiento adyuvante, menores de 70 años y sin contraindicaciones, sin importar el resultado de los receptores hormonales. En pacientes mayores de 70 años no hay suficiente evidencia de su beneficio y se deberá individualizar cada caso, tomando en cuenta los padecimientos concomitantes y la morbilidad del tratamiento.

Si bien cada paciente deberá de ser valorada de manera individual por el oncólogo médico, se recomienda en general lo siguiente en las pacientes candidatas a tratamiento sistémico adyuvante:

1. Pacientes en las que se recomienda quimioterapia adyuvante:
  - Menores de 70 años con receptores hormonales negativos.
2. Pacientes en las que se recomienda hormonoterapia adyuvante:
  - Mayores de 70 años con receptores hormonales positivos.
3. Pacientes en las que se recomienda quimioterapia más hormonoterapia adyuvante:
  - Menores de 70 años con receptores hormonales positivos.
4. Todas las pacientes con sobreexpresión del oncogén Her2/neu por inmunohistoquímica +++ o FISH + deberán de ser valoradas para recibir trastuzumab adyuvante, además de la quimioterapia u hormonoterapia.

#### **A. Tratamiento adyuvante con quimioterapia**

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 siempre con los antieméticos necesarios para disminuir la toxicidad digestiva, así como los factores estimulantes de colonias para prevenir o tratar la neutropenia.

La elección del esquema de quimioterapia es todavía controversial; sin embargo, las publicaciones más relevantes al respecto orientan a tomar decisiones basadas en resultados de meta-análisis recientes. También es importante considerar la accesibilidad a los medicamentos en cada caso e institución.

El meta-análisis de múltiples estudios prospectivos de quimioterapia y hormonoterapia adyuvante con seguimiento de 15 años demostró el beneficio de la quimioterapia adyuvante independientemente de la edad, estado de receptores hormonales, estado menstrual, afectación ganglionar u otras características.<sup>1,2</sup>

Los esquemas FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) o FEC (5-fluorouracilo, epiadriamicina y ciclofosfamida) son todavía de primera elección, siempre que no exista alguna contraindicación para el uso de antraciclinas. Estas combinaciones muestran superioridad en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al compararlas con esquemas previos, como el CMF. El beneficio es más notable en pacientes con ganglios positivos o ganglios negativos y factores de alto riesgo. Se deberán aplicar seis ciclos con las dosis y periodicidad óptimas.<sup>3,4</sup>

En cuanto a los combinaciones que incluyen taxanos, un meta-análisis de 13 estudios comparativos de esquemas de antraciclinas con y sin estos medicamentos (paclitaxel o docetaxel) demostró un beneficio clínico en la supervivencia libre de enfermedad (HR, 0.83;  $p < 0.00001$ ) y en supervivencia global (HR, 0.85;  $p < 0.00001$ ) en favor de la combinación. El beneficio absoluto a cinco años de seguimiento es de un 5% en reducción de riesgo para recurrencia y de un 3% de supervivencia global. Estas reducciones de riesgo no fueron influidas por el tipo de taxano utilizado, la expresión de receptores estrogénicos, el número de ganglios axilares afectados (N1-3 vs N4+) o el estado menstrual.<sup>5</sup>

Entre los esquemas secuenciales recomendados por este panel se encuentran el de AC, FAC o F, por cuatro ciclos seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas.<sup>6,7</sup> También los esquemas FAC o FEC por tres ciclos, seguido de docetaxel por tres ciclos más cada tres semanas, son un esquema que ha demostrado un claro beneficio en el periodo libre de enfermedad y un modesto beneficio en la supervivencia global.<sup>8</sup>

Entre los esquemas de tratamiento combinados con antraciclinas y taxanos no secuenciales se encuentra el TAC (docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida) por seis ciclos<sup>9</sup> en aplicación cada tres semanas. El análisis a 10

años del estudio BCIRG 001 que compara el TAC con el FAC demostró superioridad significativa del primero tanto en el periodo libre de progresión (62% vs 55%;  $p = 0.001$ ) como en sobrevida global (76% vs 69%;  $p = 0.002$ ), diferencias más notorias en pacientes con ganglios positivos.<sup>10-25</sup> Sin embargo, es importante hacer notar que la toxicidad hematológica del esquema TAC es considerablemente mayor, por lo que las pacientes requieren el apoyo con factores estimulantes de colonias.

En relación con el estudio que comparó el esquema TC (docetaxel más ciclofosfamida) con AC (adriamicina más ciclofosfamida), los dos por cuatro ciclos, mostró con siete años de seguimiento una diferencia en el periodo libre de enfermedad de 81% vs 75% y un beneficio en supervivencia global del 87% vs 82%, ambos resultados con significado estadístico. Este esquema de tratamiento (TC) se puede utilizar por seis ciclos,<sup>10</sup> siempre y cuando se cuente con factores estimulantes de colonias debido al mayor riesgo de neutropenia.

En las pacientes con tumores triple negativo (Her2/neu, RE y RPr neg) la recomendación actual es la de utilizar los mismos esquemas ya mencionados, dado que hasta el momento no hay evidencia para recomendar otros esquemas en adyuvancia.

Finalmente, es importante mencionar que se encuentran bajo evaluación las firmas génicas y predictores moleculares con microarreglos, lo que permitirá en un futuro elegir más certeramente la quimioterapia adyuvante óptima para una paciente en particular.<sup>12,13</sup>

## **B. Tratamiento adyuvante con hormonoterapia**

### *Premenopáusicas*

El tamoxifeno (20 mg/día por cinco años) es el tratamiento de elección en mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos. Las mujeres que hayan sido diagnosticadas como premenopáusicas en el momento del diagnóstico y se convierten en posmenopáusicas al terminar los cinco años iniciales de tratamiento con tamoxifeno deben ser consideradas para terapia extendida con un inhibidor de aromatasa (cinco años).

- El uso de ablación o supresión ovárica sola o en combinación con tamoxifeno no se recomienda como tratamiento estándar. El único subgrupo de pacientes que puede beneficiarse del tratamiento de supresión o ablación ovárica es el de las pacientes que no pueden recibir tratamiento con tamoxifeno.

- El uso combinado de supresión ovárica e inhibidor de aromatasa no se recomienda fuera de un estudio de investigación.
- El uso de inhibidores de aromatasa no está indicado en pacientes premenopáusicas.

### *Posmenopáusicas*

- En los últimos años se han publicado diversos estudios multicéntricos multinacionales que comparan el tamoxifeno con los inhibidores de aromatasa en adyuvancia, ya sea de manera directa o en forma secuencial con este fármaco. Los resultados publicados hasta la fecha demuestran un beneficio de los inhibidores de aromatasa en la supervivencia libre de enfermedad de 3.9% sin efecto en la supervivencia, excepto en los estudios secuenciales que muestran un incremento de ésta de 1.6%. Por lo anterior, la recomendación del consenso es utilizar tamoxifeno por dos a tres años seguido de un inhibidor de aromatasa por dos a tres años más.
- Por otra parte, a pesar de los resultados mencionados con los inhibidores de aromatasa, el uso del tamoxifeno durante cinco años aún puede considerarse como un tratamiento aceptado en mujeres posmenopáusicas con receptores positivos.
- La hormonoterapia adyuvante extendida por más de cinco años (cinco años de tamoxifeno más cinco años de inhibidores de aromatasa) ha demostrado un incremento absoluto de la supervivencia libre de enfermedad de 2% a 6% sin efecto en la supervivencia global, por lo que aún no puede ser considerada como un tratamiento estándar.
- Información reciente demuestra que los inhibidores de aromatasa esteroideos son equivalentes a los IA no esteroideos en cuanto a efectividad, con un menor riesgo de hipergliceridemia, hipercolesterolemia y osteoporosis.
- El uso de inhibidores de aromatasa es el tratamiento de elección en mujeres con contraindicación para el uso de tamoxifeno, intolerancia a éste o que desarrollen complicaciones que contraindiquen continuar este tratamiento.
- Los inhibidores de aromatasa también están indicados en pacientes con Her2/neu positivo, grupo resistente



al tamoxifeno. Por otro lado, en mujeres con intolerancia a los inhibidores de aromataasa, el tamoxifeno es el tratamiento recomendado.

- Se recomienda que las pacientes que reciban inhibidores de aromataasa se les realice una densitometría ósea basal para determinar su riesgo de fracturas, ya que este grupo de fármacos incrementa este riesgo.

### C. Tratamiento adyuvante con terapias blanco

Las pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de Her2/neu +++ por inmunohistoquímica o FISH + (entre 20% y 30% de los carcinomas mamaros) pertenecen a un subgrupo con mal pronóstico y mayor probabilidad de recaída. Sin embargo, la identificación de esta característica como blanco terapéutico ha permitido que, con el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab por un año, en combinación con la quimioterapia adyuvante, se obtenga un beneficio muy importante: una reducción del riesgo de la recurrencia de un 50% así como de un 30% en el riesgo de muerte, al compararla con el tratamiento estándar de quimioterapia +/- hormonoterapia. Estos resultados han sido ampliamente demostrados en cuatro estudios prospectivos multicéntricos internacionales de fase III.<sup>19-22</sup>

De ser posible, se recomienda iniciar el trastuzumab adyuvante tempranamente junto con la quimioterapia porque esto ha logrado mejores resultados. En caso de utilizarse antraciclinas, no se recomienda su uso simultáneo dado que se incrementa la cardiotoxicidad,<sup>23</sup> por lo que el trastuzumab se agregará al terminar el esquema que las contenga.

Actualmente se recomienda que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab deberá de ser por un año, ya que aplicaciones por menor o mayor tiempo no han demostrado mejores resultados o bien aún no han sido publicados.<sup>24</sup> La dosis recomendada es de 8 mg/kg como impregnación y posteriormente de 6 mg/kg cada tres semanas hasta completar el año.

Las pacientes que reciban trastuzumab deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, especialmente aquéllas con antecedente personal de enfermedad cardíaca o de alto riesgo. Todas las pacientes que reciban este medicamento deberán de ser vigiladas por medio de ecocardiografía para detectar tempranamente una disminución de la función ventricular.

En la **Tabla 4** se describe la conducta a seguir para la vigilancia cardiológica y ajuste de dosis del fármaco.

**Tabla 4.**

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

LN, límite normal.

FEVI, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

\*Repetir FEVI en cuatro semanas

Si cumple los criterios para continuar, reiniciar; si hay dos interrupciones consecutivas de un total de tres suspensiones, descontinuar el trastuzumab.

## ▷ XIII. TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ESTADIOS OPERABLES

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia).<sup>1</sup> En los últimos años se han realizado estudios mediante la quimioterapia como tratamiento inicial en mujeres con estadios operables (tumores > 2.5 cm).<sup>2</sup> Si bien los primeros resultados demostraron una discreta mejoría en la supervivencia libre de enfermedad, no hubo efecto en la supervivencia global al compararla con la cirugía de inicio.<sup>3-5</sup> Sin embargo, por otra parte, se observaron algunas ventajas del tratamiento neoadyuvante que se mencionan a continuación:

1. Inicio temprano de terapia sistémica.
2. Modelo *in vivo* para valorar sensibilidad al tratamiento.
3. Se incrementan las posibilidades de cirugía conservadora.
4. La obtención tras la terapia neoadyuvante de respuestas patológicas completas (RCp) tiene valor pronóstico, por lo que es un objetivo a seguir.
5. Es un modelo excelente para realizar estudios clínicos y valorar la mejor estrategia en tratamientos novedosos y específicos.<sup>6</sup>
6. Toda paciente candidata a quimioterapia adyuvante es susceptible de ofrecerle quimioterapia neoadyuvante.

Aunque el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante está basado en el uso de antraciclinas, existe evidencia de que la adición de taxanos (docetaxel o paclitaxel) ha incrementado el número de cirugías conservadoras, así

como el de respuestas patológicas completas (25% al 31%); esto último es un factor pronóstico favorable.<sup>7-11</sup> Por otra parte, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que al invertir la secuencia en la administración de quimioterapia, iniciar con taxanos seguido de antraciclina mejora la intensidad de la dosis de los fármacos, lo que reduce la aparición de resistencia e incrementa la tasa de respuestas patológicas completas.<sup>12-14</sup> (Esta indicación es válida en el contexto de neoadyuvancia solamente para pacientes con Her2/neu negativo, ya que el uso del trastuzumab se vería interrumpido durante la aplicación de antraciclina.)

Acerca de la duración de la quimioterapia neoadyuvante, estudios clínicos han reportado que un mayor número de ciclos se relaciona con mejores porcentajes de respuestas patológicas completas (RCp), por lo que la recomendación es aplicar toda la quimioterapia programada (seis a ocho ciclos) antes de la cirugía.<sup>12-14</sup>

Por otra parte, se ha reportado recientemente que la adición del trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con tumores que tengan sobreexpresión o amplificación del oncogén Her2 es segura e incrementa la tasa de RCp (41% a 65%) y disminuye las recurrencias,<sup>15-17</sup> por lo que se recomienda incorporarlo al manejo neoadyuvante en cuanto sea posible o por al menos durante nueve semanas antes de la operación.<sup>15-17</sup>

El uso de terapia endocrina neoadyuvante con tamoxifeno o inhibidores de aromataza se recomienda en mujeres con tumores hormonossensibles de edad avanzada con comorbilidades de importancia o en personas que declinan la quimioterapia.<sup>18</sup> La duración óptima del tratamiento aún no ha sido establecida a pesar de que los estudios publicados hasta ahora la utilizan por tres a cuatro meses previos a la cirugía.<sup>19-28</sup> En el caso de Her2 positivo, el trastuzumab se inicia junto con la hormonoterapia neoadyuvante.

Una vez efectuado el tratamiento quirúrgico y con base en el reporte histopatológico, se valorará la mejor opción terapéutica adyuvante. En caso de pacientes con receptores hormonales positivos se indicará hormonoterapia por al menos cinco años y si son tumores Her2/neu positivos, el trastuzumab se continuará hasta completar un año.

#### ▷ XIV. RADIOTERAPIA ADYUVANTE

##### RADIOTERAPIA POSOPERATORIA EN EL MANEJO CONSERVADOR

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora deberán recibir radioterapia externa a la mama con dos campos tangenciales; se utilizará cobalto 60 o acelerador lineal

con rayos X hasta 6 MV; la dosis será de 45 a 50.4 Gy en 25 o 28 fracciones. Se recomienda suministrar dosis adicional en el lecho tumoral de 10 a 20 Gy,<sup>1</sup> ya sea con fotones, haz de electrones o braquiterapia intersticial, según sean la disponibilidad de los aparatos de radioterapia y la experiencia del radiooncólogo, ya que tal procedimiento reduce significativamente la recurrencia local; esta disminución es mayor en números absolutos para las pacientes más jóvenes.<sup>2</sup>

En meta-análisis se ha observado que la dosis adicional reduce a 15 años el riesgo de mortalidad por cáncer de mama en 5%. Para una mayor precisión en la dosimetría de la dosis adicional es necesario que el cirujano deje referencias radiopacas en el lecho quirúrgico. El hipofraccionamiento (dosis mayor por fracción, menor número de fracciones y tres semanas de tiempo total de tratamiento) es otra opción, sus resultados en el control local y la supervivencia y en la estética y los episodios adversos tardíos son similares a los que obtiene el fraccionamiento convencional.<sup>3-7</sup>

Otra alternativa de tratamiento conservador en la etapa TI NO MO para los tumores de menor tamaño es la radioterapia acelerada parcial de la mama, aunque el seguimiento de los ensayos clínicos respectivos todavía es insuficiente para asegurar que los buenos resultados obtenidos se mantendrán a largo plazo.<sup>8,9</sup>

En las pacientes que no recibirán tratamiento sistémico, diferir el inicio de la radioterapia más de ocho semanas después de la cirugía conservadora afecta negativamente el control local de la enfermedad; aplazar la radioterapia tres meses después de la cirugía reduce la supervivencia, por lo que se recomienda empezar como máximo ocho semanas después.<sup>10</sup> En las pacientes que recibirán tratamiento sistémico adyuvante, postergar la radioterapia más allá de la semana 26 después de la operación modifica desfavorablemente la supervivencia,<sup>11,12</sup> por lo que se recomienda iniciar la radioterapia sin exceder ese plazo.

En general, las pacientes con edad  $\geq 70$  años tratadas conservadoramente deberán recibir radioterapia posoperatoria; sin embargo, ésta se puede omitir en personas con tumores  $\leq 2$  cm, con axila patológicamente negativa y receptores estrogénicos positivos, siempre y cuando reciban el tratamiento endocrino pertinente, tomando en consideración que en ellas aunque la RT produce una disminución absoluta de la recurrencia de 7% (9% sin RT vs 2% con RT) no aumenta la supervivencia global.<sup>13,14</sup>

## INDICACIONES DE RADIOTERAPIA A CADENAS GANGLIONARES

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 cuatro o más ganglios. No obstante, en estudios aleatorizados y retrospectivos existe evidencia de que en el grupo de uno a tres ganglios positivos el beneficio de la radioterapia es igual al que se obtiene en el grupo de cuatro o más ganglios positivos,<sup>15-17</sup> por lo que se recomienda la irradiación adyuvante en las pacientes con este número de ganglios; existen subgrupos de pacientes vinculados con factores de riesgo, en quienes es posible definir con mayor precisión la indicación.<sup>18</sup>

**Cadena mamaria interna.** No se recomienda la irradiación adyuvante de esta cadena, debido a que a largo plazo se ha encontrado un aumento significativo del riesgo de muerte por infarto del miocardio atribuible a su irradiación en casos de cáncer de la mama izquierda;<sup>19</sup> por otra parte, el beneficio terapéutico de irradiarla no está bien definido. Se debe tratar sólo cuando es clínica, patológica o radiológicamente positiva. No obstante, si de acuerdo con el criterio del médico tratante existen factores de riesgo que hacen imprescindible la irradiación adyuvante de esta cadena, se deben usar técnicas modernas (planeación en 3D, combinación de haces de electrones acelerados con fotones, etc.) se presupone que las técnicas usadas en los decenio de 1970 y 1980 son las principales causantes del efecto deletéreo.<sup>20,21</sup> Las verdaderas dimensiones del beneficio terapéutico y de los episodios adversos de la irradiación adyuvante de esta cadena se definirán mejor con los resultados de dos estudios prospectivos aleatorizados que actualmente se encuentran en curso.

**Supraclavicular.** Deberá irradiarse en caso de que haya cuatro o más ganglios axilares positivos, o tumores > 5 cm. Sin embargo, al igual que en el caso de la radioterapia a la axila, deberá valorarse a partir de un ganglio positivo.

## RADIOTERAPIA A LA PARED TORÁCICA POSTERIOR A LA MASTECTOMÍA

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 > 5 cm.
- Se recomienda con uno o más ganglios axilares positivos.
- Invasión a la piel o la fascia del pectoral.

- Permeación tumoral de los linfáticos dérmicos.
- Tumores multicéntricos.
- Invasión linfovascular y tumores de alto grado.

Con objeto de facilitar la valoración de la radioterapia posoperatoria, se recomienda la clasificación en categorías de riesgo (**Tabla 5**).

**Tabla 5.**

Categoría de riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Riesgo	<10%	10%-20%	>20%
Tamaño tumoral	T1-2	T1-2	T3-4
#gg axilares + grado	0 1-2	1-3 3	>3 Cualquiera
Invasión vascular	-	+	-/+
Histología	Otra	Ductal-lobulillar	Ductal-lobulillar
Indicación de radioterapia posoperatoria según el riesgo:			
Categorías de riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Pared torácica	No	Sí?	Sí
Supraclavicular	No	Sí?	Sí
Mamaria interna	No	Sí?	Sí?
Axila	No	Sí?	Sí

? = evidencia limitada

## RADIOTERAPIA RELACIONADA CON QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS BLANCO

La radioterapia concomitante a la quimioterapia no se recomienda debido al incremento de la toxicidad, por lo que cuando ambas estén indicadas la quimioterapia deberá de ser el tratamiento inicial. Por otro lado no existe evidencia actualmente que contraindique la radioterapia concomitante con trastuzumab en pacientes con tumores que sobreexpresan Her2/neu; sin embargo, debido al aumento conocido de cardiotoxicidad de este medicamento, se necesita un seguimiento más prolongado de las pacientes para conocer la aparición de posibles secuelas cardiovasculares tardías por la combinación.<sup>22</sup>

## ▷ XV. TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO LOCALMENTE AVANZADO

En este grupo se incluyen los carcinomas mamarios en estadio III que están claramente especificados en la estadificación TNM del año 2010. No obstante, para

finés de tratamiento se agregan también aquellos casos de etapa IIB, por T3 N0 M0.

El estudio inicial de estas pacientes deberá incluir evaluación clínica y de imagen del primario, así como de los sitios potencialmente metastásicos más comunes: telerradiografía de tórax, ultrasonografía hepática, rastreo óseo, y en ocasiones de algún sitio adicional sintomático. La realización de estudios de tomografía axial computarizada, RMN y PET-SCAN, aunque potencialmente útil, no está considerada como parte de la evaluación sistemática y se reserva para situaciones especiales.

Deberá realizarse biopsia del tumor primario, ya sea con aguja de corte o mediante biopsia quirúrgica abierta, incluyendo cuando se considere útil un segmento de piel, con la finalidad de corroborar invasión de ésta si hay sospecha clínica. La biopsia deberá incluir suficiente tejido para que sea representativa de la lesión y poder realizar estudio histológico completo, incluida la evaluación de receptores hormonales y Her2/neu, de tal manera que se obtengan todos los elementos para poder decidir el tratamiento sistémico óptimo.

La propuesta terapéutica la definirá el grupo médico multidisciplinario y se basará en las características individuales de cada paciente (edad, estado menstrual, enfermedades concomitantes, preferencias, etc.), en el estadio clínico de la enfermedad, así como en las variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario. El tratamiento habitualmente deberá incluir quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia y eventualmente hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos y trastuzumab en tumores Her2/neu positivos.

Se considera que el tratamiento sistémico neoadyuvante con quimioterapia es la opción indicada en la mayoría de los casos de pacientes con cáncer mamario localmente avanzado. Sin embargo, deberá realizarse un proceso de decisión médica individualizado, evaluando beneficios, riesgos y preferencias. En algunos casos se considera como una opción de manejo adecuado realizar un procedimiento quirúrgico locoregional radical inicial cuando la enfermedad sea técnicamente resecable y no sea factible o deseada por la paciente una conservación mamaria, o se considere que la efectividad de la quimioterapia será escasa (tumores bien diferenciados), o su toxicidad muy alta y riesgosa (mujeres ancianas con tumores receptor negativos).

Si bien el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante está basado en esquemas que incluyen antraciclinas, existe evidencia de que la adición de taxanos (docetaxel o paclitaxel), se ha incrementado el número de cirugías conservadoras, así como el de las respuestas patológicas completas (25% al 31%); esto último es un factor

pronóstico favorable.<sup>1-11</sup> Por otra parte, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que al invertir la secuencia en la administración de quimioterapia, iniciar con taxanos seguido de antraciclinas mejora la intensidad de dosis de los fármacos, lo que reduce la aparición de resistencia e incrementa la tasa de respuestas patológicas completas.<sup>12-21</sup>

Recientemente se ha comprobado que la administración de trastuzumab más quimioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con tumores Her2/neu positivo (IHQ +++ o Fish +) incrementa las respuestas patológicas completas y el beneficio clínico, por lo que se recomienda su utilización de manera temprana, sobre todo con esquemas que contengan taxanos.<sup>22,23</sup> La quimioterapia con antraciclinas combinada con trastuzumab podrá aplicarse con precaución y estrecha vigilancia en las pacientes con enfermedad localmente avanzada, ya que los resultados publicados han demostrado beneficios notables con una toxicidad aceptable.

En general, se puede afirmar que la combinación de trastuzumab y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con tumores con sobreexpresión o amplificación del oncogén HER2 es el eje central del tratamiento neoadyuvante.

Con base en resultados de estudios clínicos de fase III se recomienda aplicar toda la quimioterapia programada de forma neoadyuvante (seis a ocho ciclos antes de la operación), dado que esto ha aumentado el número de respuestas patológicas completas y el beneficio clínico.<sup>15-17</sup>

De acuerdo con la respuesta, una vez concluido el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante se podrá tomar alguna de las siguientes opciones:

1. En las pacientes que presenten una respuesta clínica completa o parcial, se deberá realizar una mastectomía radical modificada. En casos seleccionados en los que exista una respuesta satisfactoria a la quimioterapia de inducción, con reducción del tumor a menos de 3 cm corroborado por clínica e imagen, podrá ofrecerse tratamiento conservador siguiendo los lineamientos de éste.
2. En caso de enfermedad estable, si el tumor es resecable, deberá efectuarse mastectomía radical; en el caso contrario, recibirá ciclo mamario completo de radioterapia y, dependiendo de la respuesta, podrá indicarse tratamiento quirúrgico o continuar manejo sistémico de segunda línea, incluidos hormonoterapia o trastuzumab si están indicados.
3. Una vez efectuado el tratamiento quirúrgico y con base en el reporte histopatológico de la pieza, se valorará la mejor opción terapéutica adyuvante para la paciente. En lo que respecta a la radioterapia

se recomienda que todas las pacientes con enfermedad localmente avanzada la reciban, siguiendo las recomendaciones posmastectomía o de tratamiento conservador, según sea el caso.<sup>1,2</sup>

En pacientes con receptores hormonales positivos se indicará hormonoterapia por al menos cinco años y, si es un tumor Her2/neu positivo, el trastuzumab se continuará hasta completar un año.

La hormonoterapia neoadyuvante con tamoxifeno o con inhibidores de aromataza en pacientes con enfermedad localmente avanzada es una opción que se recomienda sólo en mujeres con receptores hormonales positivos, enfermedad de lento crecimiento y en quienes la morbilidad de la quimioterapia no sea aceptable, particularmente en aquéllas de edad avanzada. En estos casos se podrá iniciar con hormonoterapia y, si se obtiene respuesta objetiva, se efectuará tratamiento local de ser posible. Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante según sean el reporte de patología, la respuesta previa y las condiciones de la paciente.<sup>24-27</sup>

En las mujeres con tumores triple negativo, la quimioterapia neoadyuvante será igual a la utilizada en los otros subtipos tumorales.

La adición a la quimioterapia neoadyuvante de otras terapias biológicas, además del trastuzumab, se encuentra en fase de investigación y no se recomienda su uso.<sup>24</sup>

## ASPECTOS QUIRÚRGICOS

El tratamiento locorregional completo en el que se logra la extirpación y control de la enfermedad se relaciona con una mejor sobrevida. Por lo tanto, el manejo con cirugía y radioterapia es un elemento trascendente en el manejo del paciente con cáncer localmente avanzado.

Los criterios tradicionales de inoperabilidad inicial son:

- Tumor mamario fijado a la parrilla costal.
- Invasión extensa de piel.
- Conglomerado ganglionar fijo.
- Metástasis supraclaviculares.
- Carcinoma inflamatorio.
- Edema de brazo relacionado.
- Metástasis a distancia.

En algunos casos será factible realizar un procedimiento conservador inicial, bajo criterios de selección muy específicos (p. ej., T4b pequeños con N0 o N1).

Los criterios para valorar un manejo quirúrgico conservador después de un tratamiento neoadyuvante son:

- Debe efectuarse el marcado de la localización y extensión del tumor primario.
- Se debe tener estudio de imagen que evalúe el grado de respuesta tumoral.

- En la cirugía se deberá extirpar el segmento previamente afectado y deberá marcarse y orientarse 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 practica la mastectomía.

Deberá tenerse acceso y ser evaluado por un servicio de radioterapia. El manejo ideal de la región axilar es aún controversial. Tradicionalmente ha sido la disección axilar completa o por lo menos de los niveles 1 y 2, ya sea antes o después de la quimioterapia. Sin embargo, con base en la experiencia actual, es factible considerar el mapeo linfático axilar prequimioterapia en casos que se decida neoadyuvancia, o en casos inicialmente considerados quirúrgicos, cuando tengan axila homolateral clínicamente negativa (N0). El mapeo linfático posquimioterapia neoadyuvante parece una opción razonable, pero aún no existe una validación de este procedimiento en el cáncer localmente avanzado.

La reconstrucción mamaria es una opción que debe ser analizada en todos los casos tratados con mastectomía, aun cuando sean localmente avanzados. La decisión conjunta entre oncólogo y cirujano plástico podrá analizar la mejor técnica y momento adecuado para la reconstrucción. Estrictamente no existe contraindicación para la reconstrucción inmediata, aunque debe considerarse que el índice de complicaciones puede incrementarse en los casos que requieran radioterapia poscirugía.

## ASPECTOS DE RADIOTERAPIA

La radioterapia en enfermedad localmente avanzada se utiliza generalmente en forma posoperatoria y se siguen las recomendaciones mencionadas para pared torácica y ganglios linfáticos. En la enfermedad inflamatoria, la dosis debe escalarse a 66 Gy en mujeres mayores a 45 años, con márgenes cercanos o positivos, con cuatro o más ganglios axilares positivos después de tratamiento sistémico o con poca respuesta al tratamiento neoadyuvante.<sup>28</sup>

## ▷ XVI. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea con manifestaciones clínicas variables, cuyo tratamiento dependerá del sitio y número de las metástasis, así como de las características del huésped y el fenotipo tumoral, incluidas la sensibilidad o la resistencia



a los tratamientos médicos oncológicos previos. Desafortunadamente, esta etapa de la enfermedad aún no es curable; sin embargo, se ha observado en las dos últimas décadas una mejoría considerable en la supervivencia coincidente con la introducción de novedosos y más eficaces tratamientos sistémicos.<sup>1-3</sup>

Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

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

El oncólogo médico seleccionará la mejor estrategia terapéutica tomando en cuenta las características y la biología del tumor, así como los factores clínicos de la paciente, con lo cual determinará el tratamiento más adecuado para cada caso en particular. Estos factores incluyen los siguientes:<sup>4,5</sup>

- Edad.
- Síntomas.
- Estado funcional.
- Enfermedades concomitantes.
- Intervalo libre de enfermedad.
- Agresividad de la enfermedad.
- Sitio, número y volumen de las metástasis.
- Tratamiento previo y respuesta a él.
- Receptores hormonales y sobreexpresión del Her2/neu.
- Preferencia de la paciente.

De acuerdo con sus características, todas las pacientes con enfermedad metastásica deberán de recibir tratamiento sistémico.

Considerando la heterogeneidad del cáncer de mama metastásico, éste se puede presentar con diferentes factores de mayor o menor riesgo de agresividad, los cuales deberán de ser tomados en cuenta por el oncólogo médico para elegir el tratamiento óptimo en cada caso (**Tabla 6**).

Antes de determinar el tratamiento en las pacientes con recaída tumoral, se deberá realizar de ser posible biopsia de un sitio metastásico para estudio de inmunohistoquímica, ya que está demostrado que un porcentaje de pacientes cambia su inmunofenotipo: los receptores hormonales alrededor del 40% y el Her2/neu del 10% al 15%. Lo anterior tiene como resultado un cambio en el plan de manejo de un 25% al 37%, evitando subtratamientos o sobretamientos.<sup>6-8</sup>

**Tabla 6.**

Evaluación del riesgo		
Bajo		Alto
Sí	Presencia de receptores hormonales	No
No	Sobreexpresión de Her2/neu	Sí
> 2 años	Intervalo libre de enfermedad	< 2 años
Limitado	Número de metástasis	Extensa
Tejidos blandos y hueso	Sitio de metástasis	Visceral
No	Compromiso de órganos vitales	Sí

### TRATAMIENTO DE ACUERDO CON EL RIESGO

Las pacientes con bajo riesgo son usualmente hormonosensibles, por lo que el manejo con hormonoterapia es la primera opción de tratamiento. Esta recomendación está basada en una menor toxicidad, duración de las respuestas generalmente prolongadas y sin diferencias en la supervivencia global al compararse con la quimioterapia.<sup>9</sup> Por el contrario, las de alto riesgo deberán de iniciar tratamiento con quimioterapia +/- terapia blanco.

#### *Bajo riesgo*

Características de las pacientes candidatas a manejo inicial con hormonoterapia:

- Con receptores hormonales positivos (condición exigida): RE+ y/o RP+
- Supervivencia libre de enfermedad prolongada (> 2 años).
- Metástasis en tejidos blandos o hueso.
- Sin metástasis viscerales (o limitadas).
- Con enfermedad metastásica de lenta evolución.

#### *Alto riesgo*

Características de las pacientes candidatas a tratamiento inicial con quimioterapia +/- terapias blanco:

- Tumor Her2/neu +++ (o Fish+).
- Con receptores hormonales negativos.
- Tumores hormonoresistentes.
- Intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses.
- Presencia de metástasis viscerales.
- Síntomas que requieran una rápida paliación.

### HORMONOTERAPIA EN EL CÁNCER MAMARIO METASTÁSICO (BAJO RIESGO)

El manejo con terapia hormonal cuando esté indicado dependerá del estado menstrual, antes o después de la

menopausia, tomando en cuenta los siguientes criterios razonables de esta última:<sup>1</sup>

- Edad  $\geq$  60 años.
- Edad  $<$  60 años con amenorrea de 12 meses sin relación con QT/HT con FSH y estradiol en niveles de posmenopausia.
- En el caso de menopausia inducida por quimioterapia (MIQT) (30% a 80% de los casos), verificar el estado hormonal por medio de cuantificación de estrógenos (estrógenos  $<$  50 pg/ml, estradiol  $<$  30 pg/ml). Esta medición deberá repetirse para corroborar el estado menstrual a los seis y 12 meses.

#### **Tratamiento hormonal en premenopáusicas**

El tamoxifeno es el tratamiento de elección de primera línea en pacientes sin hormonoterapia previa. En caso de progresión a tamoxifeno, pero con respuesta inicial objetiva a él o cuando las pacientes hayan recibido terapia adyuvante previa reciente con este fármaco, se podrá indicar la ablación ovárica (química o quirúrgica) acompañada de inhibidores de aromataza siempre que sea posible.<sup>2-6</sup>

#### **Tratamiento hormonal en posmenopáusicas**

El tratamiento de primera línea con tamoxifeno o inhibidores de aromataza es lo recomendado. La elección dependerá de la disponibilidad de los fármacos y comórbidos de las pacientes; en el caso de haberse utilizado previamente el tamoxifeno, lo indicado de segunda línea son los inhibidores de aromataza.<sup>7-9</sup> Si las pacientes ya recibieron tamoxifeno e inhibidores de aromataza no esteroideos (anastrozol o letrozol), una opción más de tratamiento con la que se cuenta son los inhibidores de aromataza esteroideos (exemestano)<sup>10,11</sup> o un antiestrógeno puro (fulvestrant),<sup>12,13</sup> este último a la dosis recientemente sugerida de 500 mg IM mensualmente.<sup>14</sup>

En las pacientes con respuesta o claro beneficio clínico inicial con hormonoterapia, y que progresan a una primera línea, deberá intentarse una segunda, tercera e incluso una cuarta línea hormonal dependiendo de lo utilizado previamente, dado que a menudo se obtiene de nuevo respuesta tumoral<sup>10-13,15,16</sup> y la paciente podrá tener una supervivencia libre de quimioterapia con una mejor calidad de vida. En el caso de resistencia comprobada al manejo hormonal se deberá cambiar a quimioterapia.

En el caso de pacientes de riesgo alto, pero con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta el máximo beneficio, deberán continuar con hormonoterapia de mantenimiento de acuerdo con el estado menstrual hasta la progresión.

#### **Tratamiento hormonal en pacientes con Her2 positivo**

Se debe considerar la posibilidad de utilizar un inhibidor de aromataza y un anti-Her2/neu (trastuzumab o lapatinib) en pacientes posmenopáusicas, con receptores hormonales positivos y Her2/neu positivo,<sup>17-18</sup> siempre y cuando la quimioterapia esté contraindicada o no sea aceptada por la paciente.

#### **QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS BLANCO EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (ALTO RIESGO)**

Las pacientes de alto riesgo se clasifican en tres grupos:

- Con Her2/neu negativo o desconocido
- Con Her2/neu positivo (inmunohistoquímica +++ o FISH positivo)
- Pacientes triple negativo (receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu negativos)

#### **Tratamiento sistémico en pacientes con Her2/neu negativo o desconocido (75% a 80% de los casos)**

A pesar de la gran experiencia de muchos años en el tratamiento con quimioterapia del cáncer mamario metastásico, no existe un régimen de manejo estándar de primera línea para las pacientes con tumores Her2/neu negativo no hormonosensibles. Pare elegir el mejor tratamiento se deberán considerar varios factores entre los que figuran el tratamiento adyuvante previo, si lo hubo (**Tabla 7**), y el intervalo de terminación de la adyuvancia ( $<$  o  $>$  1 año), ya que en aquellas pacientes que recayeron después de un año la primera línea de quimioterapia podrá incluir medicamentos suministrados en la adyuvancia.

**Tabla 7.**

Tratamiento adyuvante previo	Ninguno o sin antraciclinas	Con antraciclinas	Con antraciclinas y taxanos
Primera línea	Basados en antraciclinas  FAC, FEC, AC, EC	Taxanos	Capecitabina*
		+/- Capecitabina	Vinorelbina*
		+/- Gemcitabina	Gemcitabina*
			Ixabepilona*
			*Dependiendo de tratamientos previos

### *Quimioterapia de primera línea: ¿en combinación o secuencial?*

En las pacientes con síntomas notorios o metástasis viscerales de progresión rápida, la terapia de elección será la combinación ya que produce mayores porcentajes de respuesta y paliación rápida.<sup>1-4</sup> El oncólogo médico deberá tomar en cuenta las características de la paciente, comórbidos, síntomas a paliar y disponibilidad de fármacos.

La piedra angular de los esquemas de primera línea son los que contienen antraciclinas.<sup>5-7</sup> Sin embargo, debido a que un porcentaje alto de pacientes ya las recibieron con la adyuvancia, se podrán valorar otros esquemas de quimioterapia, de los cuales dos están aprobados. En ambos, los resultados produjeron mayor supervivencia global e intervalo libre de progresión (docetaxel/capecitabina y paclitaxel/gemcitabina) comparado con el taxano solo.<sup>8,9</sup> ¿Qué taxano se elige para combinar con capecitabina o gemcitabina? Depende de los recursos de cada institución y características de las pacientes.<sup>10-11</sup>

Si, por el contrario, no existen síntomas importantes a paliar, enfermedad no visceral o de lenta evolución, se puede elegir tratamiento secuencial iniciando con monoterapia (taxano)<sup>12-14</sup> o capecitabina (en pacientes que recibieron el taxano).<sup>15-16</sup> En el caso de elegir paclitaxel se recomienda semanal.<sup>17-18</sup>

Los tratamientos de segunda, tercera e incluso cuarta líneas dependerán de los fármacos utilizados previamente; están disponibles fármacos eficaces como vinorelbina e ixabepilona.<sup>19-22</sup>

La duración del tratamiento no se ha definido del todo. Varios estudios han demostrado que continuar la quimioterapia puede prolongar el intervalo libre de progresión, pero sin prolongar la supervivencia.<sup>23,24</sup> En la práctica clínica se recomienda continuar la quimioterapia hasta progresión o toxicidad, según sean el fármaco aplicado (intravenoso frente a oral y dosis máximas acumuladas) y calidad de vida de las pacientes.

### ***Tratamiento sistémico en pacientes con Her2/neu positivo (IHQ +++ o FISH +)***

Éste es un grupo de pacientes (20% a 30% del total) que tiene la característica de una pobre respuesta a algunos fármacos quimioterapéuticos y hormonales, así como una evolución más agresiva. Sin embargo, la presencia de este blanco terapéutico, el Her2/neu, permite un tratamiento dirigido.<sup>1</sup>

El tratamiento recomendado de primera línea es la combinación de un taxano o un alcaloide de la vinca, como paclitaxel, docetaxel o vinorelbina, con el trastuzumab.<sup>2-4</sup> Estos esquemas han demostrado mayor número de respuestas, así como prolongación de la supervivencia

al compararla con la quimioterapia sola. Es importante mencionar que las antraciclinas no deberán utilizarse simultáneamente con el trastuzumab, debido al importante incremento reportado de cardiotoxicidad.<sup>2</sup>

En pacientes con falla o progresión a una combinación de quimioterapia con trastuzumab en el contexto de la enfermedad metastásica, o como recaída durante o después de una terapia adyuvante, se ha observado que el blanco terapéutico, el Her2/neu, es aún sensible. Por lo anterior, se recomienda continuar un tratamiento que incluya una terapia anti-Her2 combinada con quimioterapia o con otras terapias blanco (p. ej., trastuzumab + quimioterapia estándar para segunda y tercera líneas<sup>5</sup> o lapatinib con capecitabina<sup>6</sup> o incluso la combinación de dos terapias anti-Her2/neu, como trastuzumab y lapatinib, aunque esta última opción no se ha aprobado todavía.<sup>7</sup>

### ***Pacientes triple negativo (receptores de estrógenos, progesterona y Her2/neu negativos)***

Este grupo se caracteriza por tener un pobre pronóstico y en los cuales la terapia antihormonal y los anticuerpos dirigidos al receptor Her2 no son útiles. Por la importancia que significa, desde el punto de vista terapéutico y pronóstico, es sumamente importante contar con estudios confiables de determinación de receptores y Her2/neu.

Las pacientes con tumores triple negativo tienen como única opción de tratamiento la quimioterapia, sin poder recomendar en la actualidad un esquema específico. Las mismas recomendaciones descritas para las indicaciones de quimioterapia en el cáncer de mama metastático se aplican a estas pacientes. El cisplatino y los derivados han sido investigados con especial interés, ya que se postula que estos casos se relacionan con mutaciones del BRCA, lo que los hace más sensibles a agentes que dañan el DNA,<sup>8</sup> pero no existen estudios de fase III que confirmen su particular eficacia. También se ha informado en un subanálisis que el agente antimicrotúbulo ixabepilona tiene especial eficacia en este terreno.<sup>9</sup> Actualmente existen múltiples estudios prospectivos que están evaluando la eficacia particular de algunos esquemas que contienen diversas terapias blanco (bevacizumab, cetuximab, erlotinib, olaparib, iniparib, dasatinib, etc.), pero aún no se pueden recomendar fuera de un estudio clínico.<sup>10-13</sup>

### **OTRAS TERAPIAS BIOLÓGICAS**

En relación con el bevacizumab, la información del meta-análisis recientemente publicado refleja beneficio en un intervalo libre de progresión de 6.7 a 9.2 meses, cuando se combina con taxanos.<sup>14</sup> Sin embargo, en diciembre de 2010 la FDA recomendó revocar la autorización para



la indicación de este medicamento combinado con quimioterapia en pacientes con cáncer mamario metastásico, tras declarar que el beneficio es muy limitado e injustificado ante la toxicidad cardiovascular, entre otras.<sup>15</sup> La decisión definitiva aún está pendiente. Por otra parte tanto la agencia europea EMEA así como ESMO y COFEPRIIS mantienen la indicación sin cambios hasta el momento. La recomendación de este panel para México es mantener en tratamiento a pacientes quienes ya se encuentran recibiendo y tienen un claro beneficio clínico con el fármaco, evitando, mientras tanto, su prescripción en nuevos casos.

### **NUEVOS FÁRMACOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

El proceso de investigación clínica con nuevos fármacos en oncología clínica, particularmente en el cáncer mamario, genera numerosas y variadas publicaciones que deben ser evaluadas cuidadosamente, tanto en su metodología como en el correcto análisis e interpretación de resultados y conclusiones.

Algunos ejemplos dentro de un gran número de fármacos nuevos se mencionan a continuación:

- El nab-paclitaxel es una nanopartícula de paclitaxel unida a albúmina que produce menor toxicidad y cuyos resultados de eficacia son muy alentadores.<sup>1,2</sup>
- La patupilona a razón de 10 mg/m<sup>2</sup> semanal se halla en un estudio de fase II en pacientes con cáncer mamario metastásico al sistema nervioso central (SNC).<sup>3</sup>
- En cuanto a los inhibidores de PARP, destaca el olaparib, sustancia poli-(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) que produce enlace entre DNA y proteínas; su función estriba en bloquear la reparación de DNA con la idea central de potenciar el efecto de la quimioterapia (estudio BSI-201).<sup>4</sup>
- Everolimus, un inhibidor de m-Tor.<sup>5</sup>
- El sorafenib, un inhibidor de la tirosina cinasa, en el estudio SOLTI-0701 multinacional que compara sorafenib + capecitabina *vs* capecitabina.
- Eribulina: uno de los estudios más alentadores, recientemente reportado, es el estudio de fase III EMBRACE, el cual compara el mesilato de eribulina (novedoso inhibidor de microtúbulos derivado de una esponja marina) *vs* el tratamiento de quimioterapia a elección del investigador. Las pacientes participantes habían recibido una mediana de cuatro líneas de quimioterapia. Lo trascendente de este

estudio es que la eribulina incrementó la supervivencia global en comparación con el estándar disponible; fue el primer agente que logró incrementar la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama metastásico fuertemente tratadas.<sup>6</sup>

### **PAPEL DE LA CIRUGÍA EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO**

El pronóstico de sobrevida para pacientes con cáncer de mama estadio IV ha mejorado en los últimos años. Con tratamiento multimodal se ha reportado sobrevida a cinco años de 23.4%. El papel de la cirugía en individuos con este escenario es controversial y algunos autores la consideran una opción para aumentar la sobrevida.<sup>1</sup>

En personas con cáncer de mama metastásico se puede evaluar el tratamiento quirúrgico en tres escenarios: a) resección de enfermedad metastásica (fundamentalmente hepática o pulmonar); b) resección del tumor primario en presencia de metástasis a distancia; y c) resección paliativa del tumor en presencia de ulceración o sangrado.

### **RESECCIÓN DE ENFERMEDAD METASTÁSICA**

#### ***Metástasis hepáticas***

De las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico, algunas presentan metástasis hepáticas y de éstas en una tercera parte es el único sitio de enfermedad a distancia. Muchos estudios han evaluado la resección hepática en pacientes con cáncer de mama metastásico. La tasa de sobrevida a cinco años posterior a la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas se ha reportado entre 18% y 61%.<sup>2</sup> Las técnicas quirúrgicas actuales permiten que la resección tenga una mortalidad posoperatoria entre 0% y 6% y una morbilidad entre 0.8% y 5.4% en centros de referencia.<sup>2</sup>

En relación con factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para sobrevida en muchos de ellos.<sup>3,4</sup> Otros factores predictores adversos para la sobrevida han sido el estado de los receptores hormonales, la pobre respuesta a la quimioterapia, invasión vascular, número de metástasis e intervalo libre de enfermedad < 1 año después de la resección primaria de cáncer de mama.

Basado en lo anterior, debe considerarse para resección de metástasis hepáticas en cáncer de mama a las pacientes con receptores positivos a estrógeno, 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.<sup>2-4</sup>

### **Metástasis pulmonares**

Una resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares se puede realizar con baja morbilidad y mortalidad. Varios estudios retrospectivos han observado que de las pacientes con metástasis por cáncer de mama en 15% a 25% se presentan en pulmón o en el espacio pleural. La supervivencia a cinco años tiene rangos del 27% al 54%, con una mediana de 35 a 97 meses.<sup>5,6</sup>

Un hallazgo común a la mayor parte de los estudios que evalúan el papel de la metastasectomía pulmonar es que el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de metástasis pulmonares afecta muy significativamente la supervivencia. Otros factores relacionados con mejoría de la supervivencia han sido los receptores de estrógeno positivos, Her2/neu positivo y metástasis solitarias.<sup>5,6</sup> Al igual que en el caso de metástasis hepáticas, se debe considerar candidatas a metastasectomía pulmonar a pacientes con metástasis únicas e intervalo libre de enfermedad prolongado.

### **Otros sitios metastásicos**

Este tipo de grupos es menos estudiado, ya que no ha mostrado algún beneficio a la supervivencia. Un ejemplo son las metástasis cerebrales porque este grupo de pacientes tiene un pobre pronóstico, si bien se ha sugerido la utilidad de la resección paliativa.<sup>7</sup> Otro ejemplo es la metástasis ósea en la cual muy pocos pacientes aceptan la resección quirúrgica y varios estudios no muestran beneficios en el pronóstico.<sup>8</sup> En ambos casos, la radioterapia es la modalidad paliativa de elección. Algunos estudios han encontrado que la resección de metástasis en esternón o caja torácica se vincula con un incremento de la supervivencia.<sup>9</sup> Sitios menos estudiados por su rareza en los que no se recomienda la resección, salvo en situaciones de paliación de síntomas, son las metástasis adrenales, ováricas y gastrointestinales.

### **Resección del tumor primario en la enfermedad metastásica**

Es un escenario clínico en el que las controversias son aún mayores y la evidencia es también muy pobre, 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 la supervivencia cuando se practica la resección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama estadio IV.<sup>10,11</sup> Se ha propuesto que dejar el tumor *in situ* es origen de nuevas metástasis, de tal forma que su remoción reduciría la posibilidad de progresión de la enfermedad. Por otra parte, la reducción del volumen tumoral podría incrementar la eficacia de

la quimioterapia, reduciendo la probabilidad de aparición de clones celulares resistentes.<sup>10</sup>

Todos los estudios que evalúan este problema son retrospectivos y las pacientes seleccionadas para cirugía no lo fueron en forma aleatoria, sino elegidas por el médico tratante generalmente con base en la 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 de la remoción del tumor. Por lo tanto, actualmente se recomendaría la resección del tumor primario en presencia de metástasis únicamente con fines paliativos (p. ej., ulceración o inminente ulceración del tumor primario) para mejorar la calidad de vida, sin evidencia de mejoría en la supervivencia de las pacientes en estos casos.

### **Resección paliativa del tumor en la enfermedad metastásica**

En este contexto clínico no hay controversia y cuando exista ulceración o hemorragia del tumor, si éste es resecable con baja morbilidad debe practicarse la resección. En caso de tumores primarios no resecables se puede considerar la radioterapia paliativa.

### **PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA**

La radioterapia está indicada en metástasis óseas en las que se recomiendan esquemas hipofraccionados, esquemas que incluyen 30 Gy en 10 sesiones en dos semanas o 20 Gy en cinco sesiones en una semana. Una alternativa es la radioterapia segmentaria de 8 Gy en una sesión.<sup>1,2</sup> No está contraindicado el uso de los bifosfonatos durante la radioterapia.

En el tratamiento de las metástasis cerebrales está indicada la radioterapia holocraneal, con esquemas de fraccionamiento de 30 Gy en 10 sesiones, o 20 Gy en cinco sesiones en pacientes con las siguientes características: lesión única sin enfermedad extracraneal, primario controlado, lesión < 3 cm con desplazamiento de la línea media < 1 cm e índice Karnofsky  $\geq 70$ , que fueron sometidas a cirugía o radiocirugía de la lesión; también está indicada la radioterapia holocraneal, ya que aumenta la supervivencia comparativamente con la que resulta de la radioterapia holocraneal como único tratamiento. En casos menos favorables de lesión única, la radioterapia holocraneal agregada a la cirugía o radiocirugía disminuye la recurrencia local y la muerte por causa neurológica por lo que también está indicada.<sup>3-5</sup>

La radioterapia paliativa se usa también en caso de metástasis a piel y tejidos blandos, lesiones ulceradas,

fúngantes o sangrantes sin respuesta al manejo médico. Las metástasis oculares también se benefician de la radioterapia.

## **BIFOSFONATOS**

Los bifosfonatos son análogos del pirofosfato, inhibidores potentes de la resorción ósea por los osteoclastos. Son efectivos en el tratamiento de las metástasis óseas, de la hipercalcemia relacionada con procesos malignos, así como en la osteoporosis posmenopáusica.<sup>1</sup>

### ***Bifosfonatos en metástasis óseas***

En el caso de las metástasis óseas se recomienda el uso de bifosfonatos con o sin radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, dado que han demostrado una reducción de los episodios esqueléticos en 14% y la hipercalcemia, además de una mejoría significativa del dolor y la calidad de vida, meta fundamental del tratamiento paliativo, a pesar de no tener efecto en la supervivencia.<sup>7-10</sup>

Los pacientes con evidencia radiográfica de metástasis óseas deben recibir tratamiento ya sea con ácido zoledrónico (4 mg IV en 15 min) o con pamidronato (90 mg IV en 2 h) cada tres a cuatro semanas por un periodo de dos años, valorando su continuación de acuerdo con la presencia o no de enfermedad ósea y la función renal.

A pesar de que existe una ventaja en favor del ácido zoledrónico sobre el pamidronato, ésta no alcanzó relevancia estadística en un estudio de fase III ( $p = 0.058$ ) por lo que la evidencia actual es insuficiente para apoyar la superioridad de un fármaco sobre otro en países en donde ambos están aprobados.<sup>8</sup>

### ***Bifosfonatos en adyuvancia***

Los bifosfonatos como terapia adyuvante para prevenir metástasis óseas es inconsistente y su efectividad permanece incierta, por lo que en la actualidad no puede ser recomendados.<sup>2,3</sup>

### ***Pérdida ósea relacionada con los inhibidores de aromatasa***

Los inhibidores de aromatasa causan pérdida ósea, lo cual se ha demostrado en los diferentes estudios de hormonoterapia adyuvante en los que el índice de fracturas es mayor al compararlo con el tamoxifeno. Los bifosfonatos han demostrado ser efectivos en la prevención de la pérdida mineral ósea relacionada con el tratamiento prolongado con inhibidores de aromatasa en pacientes posmenopáusicas,<sup>4,6</sup> por lo que se recomienda la aplicación de ácido zoledrónico cada seis meses.

Dadas las complicaciones de los bifosfonatos se recomienda: examen bucal cada seis a 12 meses y evitar

las cirugías dentales y química sanguínea antes de cada aplicación. Están contraindicados en pacientes con depuración de creatinina  $< 30$  ml/min.<sup>11</sup>

## **▷ XVII. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

Este grupo de pacientes es cada vez más frecuente en México debido al envejecimiento de la población. Existe evidencia de que la enfermedad a esta edad es por lo general menos agresiva, dado que corresponde a tumores con baja tasa de proliferación, receptores positivos, alta frecuencia de diploidía, baja expresión de Her2/neu y baja frecuencia de mutación de p53. Sin embargo, existe también un grupo de pacientes en esta edad con receptores negativos o Her2/neu positivo.

Por otra parte, en este grupo de pacientes de edad avanzada el estado funcional y las enfermedades concomitantes pueden dificultar un tratamiento agresivo,<sup>1</sup> por lo que se recomienda valorar cada caso de acuerdo con escalas geriátricas validadas en pacientes oncológicos (ADL, *Activities of Daily Living*, o CGA, *Comprehensive Geriatric Assessment*).<sup>2-4</sup>

### **TRATAMIENTO ADYUVANTE<sup>5,6</sup>**

- El manejo hormonal es el tratamiento de elección para pacientes con receptores positivos.
- En pacientes con receptores negativos se recomiendan seis ciclos de quimioterapia con esquemas que contengan antraciclinas en ausencia de afección cardíaca.
- Se recomienda agregar taxanos a las antraciclinas en pacientes de alto riesgo.
- La combinación de docetaxel y ciclofosfamida puede reemplazar a esquemas con antraciclinas.
- En pacientes con tumores que sobreexpresen el Her2/neu está indicado agregar al tratamiento adyuvante el trastuzumab, tomando en cuenta su cardiotoxicidad.

### **TRATAMIENTO PALIATIVO**

- El tratamiento hormonal es lo recomendado para pacientes con receptores positivos.
- En personas con receptores negativos o resistentes a hormonoterapia se recomienda la quimioterapia. Se sugieren esquemas de un solo fármaco sobre la quimioterapia combinada.
- Dado que la quimioterapia es paliativa, la calidad de vida es fundamental por lo que debe evitarse una toxicidad excesiva.
- En pacientes con Her2/neu positivo está indicado agregar trastuzumab, tomando en cuenta su cardiotoxicidad.

## ▷ XVIII. TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO EN EL HOMBRE

El cáncer de mama en el hombre es una entidad poco frecuente. A pesar de que su incidencia aún es aproximadamente del 1% de todas las neoplasias malignas de la mama, en los últimos 25 años la cifra de casos ha aumentado, con un pico de edad a los 71 años.<sup>1-7</sup> En Estados Unidos se diagnosticaron 1 690 casos en el año 2005 y hubo 460 muertes por esa causa.<sup>2</sup> En México se diagnostican entre 50 y 60 casos por año y representan el 0.44% de los cánceres de mama, con proporción femenino:masculino de 228:1.<sup>1</sup>

La etiología del cáncer de mama en el hombre todavía no está muy clara. Se ha observado una relación con el síndrome de Klinefelter, criptorquidia, infertilidad masculina, aumento de temperatura ambiental, traumatismo en mama y antecedente de secreción del pezón, entre otras.<sup>2,3</sup> Al igual que en el cáncer mamario femenino, se ha analizado la importancia de los antecedentes familiares, encontrando que alrededor del 34% de los pacientes tiene mutaciones del BRCA (el BRCA 2 es el gen más mutado, a diferencia de la mujer).<sup>8-10</sup>

Al igual que en la mujer, la mayoría de los tumores corresponde a carcinomas canaliculares, mientras que los lobulillares se relacionan más en presencia de síndrome de Klinefelter.<sup>8</sup> La gran mayoría (80% a 90%) tiene receptores hormonales positivos, mientras que la sobreexpresión del Her2/neu está presente en un 5% a 11%, aunque hay algunas series que reportan hasta el 37%.<sup>4</sup> Finalmente, del 34% al 95% tiene receptores androgénicos.<sup>2,8</sup>

La edad de presentación de estos tumores es los 60 años en promedio en Estados Unidos y los 64 en el Reino Unido. Un nódulo subareolar indoloro es el dato clínico inicial más frecuente, además de la retracción del pezón y el sangrado a través de éste; en ocasiones se encuentra fijación a la piel o la parrilla costal.<sup>2,3,11,12</sup> La mastografía y el ultrasonido son los estudios de detección más utilizados en esta afección, teniendo al igual que en las mujeres una sensibilidad superior al 90%.<sup>2,4</sup> La ruta diagnóstica y de estadificación es también la misma; deben realizarse la biopsia del nódulo sospechoso para confirmar el diagnóstico y realizar estudio de receptores hormonales y Her2/neu.<sup>2,3</sup>

El factor pronóstico más importante es la presencia de metástasis ganglionares y no hay diferencia en la supervivencia al comparar etapa por etapa con las mujeres.<sup>11-14</sup> Otros factores relacionados con el pronóstico son el tamaño tumoral, el grado histológico y la etapa clínica, la cual frecuentemente es más avanzada al momento del diagnóstico en el hombre que en la mujer.

El tratamiento en pacientes con etapas tempranas consiste generalmente en la mastectomía radical modificada con disección ganglionar,<sup>2-4,13</sup> aunque en países como en el Reino Unido, sólo se realiza mastectomía total más radioterapia con resultados aceptables.<sup>4,13</sup> En pacientes con ganglios clínicamente negativos está actualmente aceptado realizar el estudio del ganglio centinela, ya sea con azul patente, radioisótopo o ambos, sin llevar a cabo la complementación de la disección axilar si éste resulta ser negativo en el estudio transoperatorio.<sup>4,5,7</sup> Por otra parte, la reconstrucción mamaria sólo está indicada cuando se realizó un procedimiento extenso que incluya la parrilla costal; puede ser inmediata o tardía según sea el caso.<sup>4,5</sup>

En relación con la terapia adyuvante se indica prácticamente con los mismos parámetros que en la contraparte femenina; el tratamiento sistémico, al igual que en la mujer, mejora el tiempo libre a la progresión y la sobrevida global tanto en pacientes con ganglios positivos como negativos.<sup>4,6</sup> La radioterapia adyuvante se requiere en la mayoría de los casos, ya que las lesiones mamarias frecuentemente invaden piel o estructuras profundas, sobre todo el pectoral mayor.<sup>2-4</sup>

Debido a la alta frecuencia de receptores hormonales, la terapia endocrina adyuvante está indicada en la mayoría de los casos; el tamoxifeno es el medicamento de elección por un periodo de cinco años. Los inhibidores de aromataza aún no han sido estudiados suficientemente, por lo que no está indicado su uso de manera sistemática. Por último, en los tumores con sobreexpresión del gen Her2/neu, el uso del trastuzumab aún no puede recomendarse como tratamiento adyuvante por la ausencia de información que confirme su beneficio, por lo que su indicación quedará al criterio del oncólogo médico.<sup>2-4</sup>

Muchos pacientes se diagnostican en etapas localmente avanzadas y deben seguirse las mismas guías terapéuticas que en la mujer. No obstante, debido al alto porcentaje de tumores con receptores hormonales positivos, la terapia endocrina neoadyuvante, generalmente con tamoxifeno, es una opción válida y puede dejarse la terapia citotóxica para los pacientes con receptores negativos, sin respuesta al manejo endocrino o en los que por la agresividad de la enfermedad se considere indicado iniciar con quimioterapia. La radioterapia neoadyuvante está indicada sólo en tumores fungantes, con poca respuesta a la quimioterapia u hormonoterapia.<sup>2-4</sup>

En la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos se considera que el tamoxifeno es el tratamiento de elección, excepto en los casos de tumores con rápido crecimiento o con metástasis viscerales, en los que es necesario buscar una pronta respuesta objetiva con terapia citotóxica. Finalmente, en pacientes con

receptores negativos u hormonorrefractarios, la quimioterapia con los mismos esquemas y dosis que los utilizados en la mujer es el tratamiento de elección.<sup>15-18</sup>

## ▷ XIX. CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

El cáncer mamario que coincide con el embarazo es aquel que se diagnostica durante la gestación o dentro del año siguiente al parto. Se considera relativamente raro (10 a 40/100 000 embarazos y complica al 0.2% a 0.1% de ellos), aun cuando se observa un incremento de la incidencia explicada probablemente por la decisión de la mujer de diferir la primera gestación.<sup>1</sup>

El embarazo no contribuye al surgimiento o la progresión de la enfermedad. Sin embargo, se sugiere que mujeres portadoras de mutaciones, especialmente BRCA 1 y BRCA 2 que deseen embarazarse, recurran a consejo genético, ya que tienen mayor probabilidad de padecer cáncer durante la gestación. Esto es más notorio en las pacientes con mutación BRCA 2, quienes muestran menor sobrevida al embarazarse.<sup>1-5</sup>

El retraso en el diagnóstico se debe a la dificultad para identificar una lesión tumoral en una mama con cambios fisiológicos relacionados con el embarazo, por lo que durante la atención prenatal es fundamental la adecuada exploración de las mamas para detectar y estudiar los casos probables de cáncer mamario. Es precisamente el retraso del diagnóstico el que explica una mayor incidencia de presentación en etapas avanzadas y por tanto el retardo en el tratamiento, lo cual afecta el pronóstico.

Toda mujer embarazada que presente datos clínicos anormales en la exploración mamaria debe ser evaluada inicialmente con un ultrasonido. La mastografía, en caso de requerirse, puede utilizarse sin riesgo para el producto. La resonancia magnética nuclear no tiene papel en la evaluación de los tumores mamarios durante el embarazo, ya que el gadolinio atraviesa la barrera placentaria y no se conocen sus efectos sobre el producto.<sup>1</sup>

Una vez identificada a una paciente embarazada como caso probable de cáncer mamario se debe referir a la brevedad a un centro especializado para estudiarla y confirmar o descartar el diagnóstico, el cual se establece mediante la toma de biopsia. Se deberá evitar el uso de aspiración con aguja fina; es de elección la obtención de tejido mediante aguja de corte o biopsia incisional o excisional y se notifica al médico anatomopatólogo de que la paciente está embarazada debido a los cambios histológicos que se producen durante este periodo.<sup>2</sup>

El estudio de la paciente embarazada con cáncer de mama confirmado consiste en evaluación radiológica

con telerradiografía de tórax con protección abdominal, ultrasonido hepático y resonancia magnética nuclear sin gadolinio de columna toracolumbar. Deben evitarse los estudios de medicina nuclear.<sup>6</sup>

El tratamiento dependerá de la etapa clínica y en general se siguen los mismos criterios terapéuticos que en las mujeres no gestantes pero teniendo en cuenta lo siguiente:

- La opción quirúrgica de elección es la mastectomía radical modificada con disección axilar.
- La reconstrucción mamaria debe diferirse hasta terminado el embarazo.
- La cirugía conservadora es factible en el último trimestre del embarazo; la radioterapia se reserva hasta después de la terminación de la gestación.
- Se puede llevar a cabo el procedimiento del ganglio centinela cuando así lo permita el caso, evitando en forma absoluta el uso de colorantes; se utiliza el tecnecio, dado que no ha mostrado efectos deletéreos en el producto; se puede llevar a cabo en el tercer trimestre.<sup>3</sup>
- Nunca debe administrarse quimioterapia en el primer trimestre por las malformaciones provocadas por los agentes antineoplásicos. Ésta se inicia a partir del segundo trimestre.
- El esquema ideal de quimioterapia es a base de antraciclinas. El uso de taxanos no es habitual y se indica cuando hay contraindicación a la administración de antraciclinas, existe progresión tumoral a ellas y no hay opción quirúrgica. No hay datos que sugieran daño al producto y parece ser un medicamento seguro. El uso del trastuzumab se valora en pacientes con tumores Her2/neu positivo. No se justifica el uso de lapatinib.
- Hay que vigilar la aparición de oligo/anhydramnios y viabilidad fetal.
- No se indican agentes como metotrexato ni manejo hormonal durante el embarazo.
- El uso de ondasetrón, granisetron y filgastrim no está contraindicado.
- La vigilancia del embarazo se debe realizar en conjunto por el obstetra de preferencia especializado en medicina materno-fetal y por el oncólogo.
- La terminación temprana del embarazo no mejora la sobrevida. Sin embargo, cuando se diagnostica cáncer de mama en el primer trimestre y existen factores adversos como tumores localmente avanzados, ganglios positivos o metástasis a distancia y es inminente iniciar el manejo sistémico a base de quimioterapia, se deberá considerar la terminación del embarazo y privilegiar el manejo de la neoplasia sobre



la viabilidad fetal. Esta decisión debe ser individualizada y con información amplia para la paciente, su pareja y sus familiares.

- La conclusión del embarazo se debe proponer después de las 34 semanas de gestación y cuando se haya confirmado la madurez pulmonar.<sup>5-7</sup>

El pronóstico de la enfermedad comprende los siguientes aspectos:

- Obstétrico, que se relaciona con una mayor incidencia de partos de pretérmino y malformaciones congénitas cuando se administra quimioterapia en el primer trimestre del embarazo.
- Recurrencia y sobrevida que sólo se ve afectada por el retraso diagnóstico y el terapéutico.
- Lactancia futura que se ve disminuida pero no impedida si se realizó cirugía o radioterapia.<sup>4</sup>

Respecto de la posibilidad de las pacientes que han padecido cáncer de mama en relación con embarazos subsecuentes, esto no está contraindicado siempre y cuando se encuentre controlada la enfermedad, no haya evidencia de enfermedad locorregional o sistémica y hayan transcurrido dos o más años de finalizado el manejo sin evidencia de recurrencia.<sup>4</sup>

La preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama en edad reproductiva es un tema en discusión, ya que requiere sobreestimulación endocrina ovárica por periodos de dos meses o más, lo cual retarda el manejo adyuvante y provee un ambiente hormonal alterado. Asimismo, no se ha identificado ganancia en el éxito para lograr un embarazo al utilizar estos métodos.<sup>4</sup>

## ▷ XX. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO PRIMARIO CON INTENCIÓN CURATIVA

Al concluir el tratamiento primario para el cáncer de mama, habitualmente con cirugía, quimioterapia o radioterapia, inicia la etapa de vigilancia y control denominada "seguimiento". El objetivo principal en esta etapa es diagnosticar en forma temprana las recidivas locales o sistémicas de la enfermedad con la finalidad de instituir oportunamente un tratamiento adecuado.

En la **Tabla 8** se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes.<sup>1-6</sup>

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. En la **Tabla 9** se incluyen los estudios no recomendados en pacientes asintomáticas y en seguimiento.

**Tabla 8.**  
Recomendaciones para el seguimiento de las pacientes

Procedimiento	Frecuencia
Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término de su tratamiento radical
Examen físico	1° y 2° años cada tres a cuatro meses Del 3° al 5° años cada seis meses A partir del 5° año, anual
Autoexploración mamaria	Mensual
Mamografía Antecedentes de: mastectomía radical, manejo conservador	Anual Semestral el 1° y 2° años, posteriormente anual
Marcadores tumorales	Sin información suficiente para recomendarlos
TAC de tórax, abdomen, centellografía ósea y enzimas hepáticas	Sólo si hay síntomas
Otros procedimientos de escrutinio (ovario, colon y endometrio)	Anuales

**Tabla 9.**

### Estudios que no se recomiendan en pacientes asintomáticas en la etapa de seguimiento

Marcadores tumorales
Radiografías de tórax
Tomografías de tórax y abdomen
Rastreo óseo
PET (tomografía por emisión de positrones)

## ▷ XXI. TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE CÁNCER DE MAMA

La información científica actual demuestra un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (RR, 1.66) y de muerte por la misma enfermedad (RR, 1.22) relacionado con el uso de terapia de reemplazo hormonal a base de estrógenos; el riesgo es aplicable a cualquiera de sus presentaciones (oral, vaginal, transdérmica).<sup>1,2</sup> Asimismo, se reconoce que el riesgo es mayor en aquellas usuarias actuales por más de cinco años de terapia hormonal combinada (estrógenos y progesterona; RR, 2).<sup>3-5</sup>

Específicamente en mujeres con antecedente personal de cáncer de mama existen pocos estudios aleatorizados que evalúen el uso de este tratamiento;<sup>6-8</sup> en uno de ellos se demuestra claramente un mayor riesgo de recurrencia tanto local como sistémica, así como en



la aparición de cáncer de mama contralateral (RR, 3.3),<sup>9</sup> por lo que no se recomienda con la evidencia científica actual el uso de terapia de reemplazo hormonal basada en estrógenos en este grupo de mujeres.<sup>10,11</sup>

Adicionalmente, no se recomienda la utilización de tibolona como alternativa terapéutica debido a un incremento del riesgo de recurrencia tanto locorregional como sistémica (RR, 1.4) en mujeres con antecedente de cáncer de mama.<sup>12</sup>

## ▷ XXII. GENÉTICA Y CÁNCER MAMARIO

Aunque el 20% de los tumores malignos de la glándula mamaria se considera familiar (antecedente familiar de cáncer de mama), el cáncer de mama hereditario representa entre 5% y 10% de todos los tumores malignos de esta localización. Las mutaciones germinales en dos genes de alta susceptibilidad para el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, BRCA1 (17q21) y BRCA2 (13q12.3), constituyen el 60% de cáncer de mama hereditario.<sup>1</sup> Se debe tener en cuenta que existen otros genes que confieren susceptibilidad alta: PTEN, TP53, STK11, etc.<sup>2</sup>

El riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama en la mujer con mutación en BRCA1 a los 70 años es de 65% a 85%. Para BRCA2, a la misma edad, es de 45% a 80%, y para desarrollar cáncer de ovario es de 39% a 44% y 11% a 27%, respectivamente.<sup>3</sup> Estos riesgos pueden estar sobreestimados debido a la exclusión de otros factores, como los ambientales y familiares.<sup>4</sup> Esta entidad tiene un mecanismo de herencia autosómica dominante, por lo que los familiares de primer grado de las pacientes portadoras de mutaciones tienen un riesgo de 50% de heredarla.<sup>1,3</sup> Es esencial que el oncólogo identifique a estas pacientes de alto riesgo para su canalización al servicio de genética. En esta consulta se resumirá la información de los antecedentes familiares en forma de árbol genealógico; una vez identificada a la familia en riesgo, se propondrá la realización del estudio molecular de BRCA1 y 2, iniciando siempre con una paciente afectada (si está disponible).

Es importante que se les explique a los pacientes en qué consiste el estudio molecular, así como los riesgos y beneficios que deberán estar contenidos en una carta de consentimiento informado. Se debe elegir un laboratorio con experiencia en la realización e interpretación correcta de estas pruebas por el riesgo de falsos positivos que lleven a emitir recomendaciones equivocadas a las pacientes. Las pruebas moleculares no predicen en qué órgano ni cuándo se desarrollará el cáncer. Cabe señalar que este estudio no es un tamizaje que se pueda ofrecer a

la población general, ya que su costo es muy elevado. El estudio molecular debe abarcar la totalidad de los genes, dado que en la población mexicana no se conocen mutaciones representativas.<sup>5</sup>

Las pacientes deben cumplir con ciertas características, que se enumeran en la **Tabla 10** para poder optar a él:

**Tabla 10.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con cáncer de mama antes de los 40 años.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia o neoplasia relacionada en dos o más familiares de primer o segundo grados.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de neoplasia multifocal o bilateral.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La presencia de dos o más tumores primarios en la misma paciente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama a edad temprana y cáncer de ovario en la misma rama familiar.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de próstata a edad temprana (antes de los 45 años) y antecedente familiar de cáncer de mama.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama en varones.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pertener a grupos de alto riesgo, como judíos asquenazi.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres premenopáusicas con tumores de mama triple negativo (receptor de estrógeno, progesterona, HER2: mayor probabilidad de encontrar mutación en BRCA1) y que expresen citoqueratina 5/6.<sup>6</sup></li> </ul>

Una vez determinado el diagnóstico molecular, se dará nuevamente asesoramiento genético, con particular interés en los aspectos psicológicos que implica una prueba predictiva. Una prueba molecular negativa para los genes BRCA no excluye la posibilidad de que la paciente tenga una enfermedad hereditaria debido a mutaciones en otros genes, modificaciones epigenéticas o rearrreglos génicos complejos; además, deben tomarse en cuenta las mutaciones de significado clínico desconocido.<sup>6-8</sup> La identificación de una mutación germinal en BRCA 1 y 2 tiene el potencial de modificar la elección del tratamiento, ya que al presentar mayor riesgo de cáncer de mama ipsolateral o contralateral, se recomienda realizar una resonancia magnética (IRM) bilateral de mama, antes de considerar opciones quirúrgicas y radioterapia. Esta última no está contraindicada, aunque es importante considerar la fibrosis que provoca ante la posibilidad de una mastectomía profiláctica con reconstrucción estética. Los tumores relacionados a BRCA son susceptibles de terapia sistémica adyuvante con quimioterapia basada en cisplatino y antraciclinas, siempre teniendo en cuenta otros factores de riesgo que puedan influir en la decisión

terapéutica en cada paciente.<sup>6</sup> Recientemente se ha estudiado el uso de inhibidores de PARP1 como nueva línea de tratamiento basado en que las células tumorales que pierden la función de BRCA1 o BRCA2 son incapaces de reparar las roturas de doble hebra del DNA y por lo tanto son más susceptibles a los inhibidores de PARP en comparación con las células silvestres.<sup>9-12</sup>

El seguimiento recomendado se iniciará con autoexploración mensual a partir de los 18 años, examen clínico anual o semestral, así como mastografía y IRM de mamas a partir de los 25 años, lo cual se puede individualizar de acuerdo con la edad más temprana de presentación en la familia de la paciente.<sup>3</sup> La evidencia actual resalta la utilidad de la IRM en el diagnóstico de pacientes con mutaciones en BRCA1 y 2, sobre todo en menores de 40 años, por lo que se indica el uso de esta prueba para su seguimiento.<sup>9</sup>

Otras opciones preventivas en pacientes portadoras de mutaciones son la quimioprevención con el uso de tamoxifeno (en pacientes con mutación en BRCA2), la mastectomía y la combinación de mastectomía/oo-forectomía reductoras de riesgo. Si bien la mastectomía profiláctica no modifica la mortalidad, disminuye el riesgo de un tumor metacrónico contralateral y aumenta el tiempo libre de enfermedad. 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 a una información detallada y asesoramiento genético.<sup>10,11</sup>

### ▷ XXIII. ASPECTOS PSICOONCOLÓGICOS DEL CÁNCER MAMARIO

De acuerdo con varios autores,<sup>1,2</sup> la psicooncología es una especialidad que surge de la fusión de la psicología y la psiquiatría con la oncología, lo cual implica la conexión entre estas disciplinas, a través y más allá de ellas. Tiene como objetivos la prevención, valoración y atención de los aspectos psicológicos, sociales, culturales, espirituales, ético-legales, y de la sexualidad de los pacientes con cáncer. Asimismo, interviene en las repercusiones de las reacciones secundarias y colaterales de los tratamientos oncológicos, en el área psicosocial del paciente y su familia y con el equipo terapéutico, en los aspectos psicológicos y el manejo del síndrome de desgaste profesional. Lo anterior favorece el funcionamiento desde la perspectiva de cada uno de los integrantes de la triada médico-paciente-familia.

El diagnóstico de cáncer, en particular de cáncer

mamario, posee un significado amenazador para la paciente y se presenta como un riesgo prematuro de muerte. Este efecto dependerá de una variedad de factores, como la edad, la situación socioeconómica, el círculo afectivo y el apoyo emocional que se posee.<sup>3,4</sup> La estructura de la personalidad de la paciente, la preexistencia de psicopatologías y la historia oncológica es decir, las experiencias previas con la enfermedad, el desarrollo y desenlace de éstas, ya que podrían influir de manera significativa en la esfera psicológica. Por otra parte, las alternativas y objetivos de los tratamientos oncológicos propuestos serán básicos para determinar las expectativas de la recuperación.<sup>5</sup>

En el paciente oncológico y en sus familiares son comunes los sentimientos de miedo, ansiedad y tristeza. Estos sentimientos se relacionan con el hecho de que a la paciente le parece imposible continuar con el desempeño de sus papeles familiar y social, y se experimenta una pérdida de control de la propia vida y cambios en su imagen corporal, además del miedo al dolor y a lo desconocido.<sup>4</sup> El cáncer de mama es visto aún, por el público lego, como una afección de pronóstico sombrío, mutilante, costosa, dolorosa a nivel de pareja, compleja en términos familiares y como una amenaza permanente, tanto para las sobrevivientes como para las madres, hermanas, hijas y nietas de éstas.<sup>6</sup>

Las reacciones, síndromes y trastornos más frecuentes en los pacientes con cáncer son: reacciones y trastornos adaptativos, síndrome de ansiedad anticipatoria, síndrome de náusea y vómito anticipatorio, síndrome de órgano fantasma, síndrome de cancerofobia, síndrome orgánico cerebral (delirium), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor y crisis parciales de síntomas simples y complejos.

A continuación se enumeran los principios básicos de la práctica psicooncológica:

1. La atención psicosocial debe formar parte integral del paciente con cáncer.
2. El enfermo y la familia son la unidad básica de atención.
3. Paciente y familia deben ser informados y tener acceso a la atención psicosocial disponible en la institución que la atiende.
4. Los aspectos psicosociales deben ser valorados por el equipo a través de instrumentos de evaluación breves (p. ej., escalas visuales análogas, indicadores de riesgo o necesidades sociales).
5. La práctica psicosocial debe estar basada en la evidencia.

6. La formación e investigación continua de los miembros del equipo psicosocial es esencial para la práctica asistencial.
7. El equipo psicosocial debe incluir cuando menos a un psicooncólogo, un psiquiatra y un trabajador social.
8. Se considera apto al profesional con al menos dos años de experiencia supervisada en el manejo del paciente oncológico.<sup>7</sup>

Finalmente, es importante conocer los objetivos de la intervención psicooncológica:

- Disminuir el sufrimiento y el efecto emocional que producen la enfermedad y sus diferentes tratamientos.
- Facilitar en la paciente la toma de decisiones.
- Promover la comunicación médico-paciente-familia.
- Estimular el aprovechamiento de los recursos personales y familiares.
- Trabajar la autoestima y la imagen corporal.
- Identificar y manejar preocupaciones sexuales.
- Trabajar con el temor a la muerte

#### ▷ **XXIV. REHABILITACIÓN FÍSICA PARA LA PACIENTE CON CÁNCER MAMARIO**

Los avances en los tratamientos y el incremento de la sobrevivencia de las pacientes de cáncer han demandado que los métodos de rehabilitación sean cada vez más efectivos para lograr una mejor calidad de vida en las sobrevivientes.

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 estas complicaciones son:

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

El linfedema es una complicación común después de una cirugía ganglionar axilar por cáncer de mama. En la actualidad, la rehabilitación indicada es poco conocida y por esto la incidencia de linfedema es mayor a la que se podría ver con la debida prevención. Del 13% a 27% de las pacientes con disección axilar presentará linfedema.<sup>1-3</sup> Este riesgo se incrementa según sean la extensión de la disección axilar y la radioterapia.

El sobrepeso o la obesidad aumentan el riesgo de linfedema a un 80% de los casos y además limita los re-

sultados del tratamiento.

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

La paciente debe empezar a mover el brazo desde el primer día de la cirugía, hacia atrás y adelante. No debe hacer movimiento de abducción de hombro por siete días, ya que los capilares linfáticos en la axila tardan esos días en restablecerse.

A partir del octavo día la paciente ya debe de mover el brazo con ejercicios pasivos de flexión, abducción y rotación de hombro. Una vez logrado el arco de movimiento completo deberá iniciar un programa de ejercicios para mantener el sistema linfático permeable ([www.linfedema.com.mx](http://www.linfedema.com.mx)).

Los cuidados preventivos son:

- Evitar esfuerzos (máximo 2 kg).
- Evitar heridas, quemaduras, picaduras de insectos.
- No dormir sobre el brazo afectado.
- No utilizar joyas ni reloj en el brazo afectado.
- Mantener el peso ideal.
- Contraindicado aplicar calor en el cuadrante afectado.
- No medir la presión en el brazo afectado.
- No extraer sangre del brazo afectado.
- No realizar tratamientos de acupuntura en el cuadrante afectado.
- Utilizar manga de compresión al viajar y hacer ejercicio.
- No utilizar diuréticos, salvo indicación médica muy necesaria.
- Si el brazo aumenta de volumen, cambia de color o se eleva su temperatura acudir al médico.

Una manga de compresión preventiva es indispensable para hacer ejercicio, viajar y hacer las labores del hogar. La manga preventiva debe ser especial para linfedema (compresión, 20 a 30 mm/Hg).

El tratamiento indicado es la terapia descongestionante completa (TDC).<sup>4</sup> Aunque el linfedema no tiene curación, este tratamiento puede reducir el edema y mantener los efectos bajo control.

Los cuatro componentes de la terapia descongestionante completa son:

1. El meticuloso cuidado de la piel y las uñas del cuadrante afectado.
2. El drenaje linfático manual (DLM).
3. La terapia compresiva a base de vendas de tracción corta y prendas de compresión médica.
4. Los ejercicios terapéuticos o descongestionantes.

Esta terapia es suave, no invasiva y en la mayoría de los casos se logra devolver al paciente el control sobre su linfedema y reincorporarla a una vida funcional.

## ▷ XXV. AVANCES Y FUTURO EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE MAMA

En las últimas dos décadas se han presenciado grandes avances en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama: el tratamiento quirúrgico evolucionó de ser mutilante a uno conservador, incluido además el importante avance del mapeo linfático y la biopsia de ganglio centinela. La radioterapia evolucionó de la bomba de cobalto a una conformada, lo cual da la oportunidad a los pacientes de recibir un tratamiento más efectivo y con un perfil de seguridad superior. La afección también ha cambiado rápidamente de morfológica a una enfermedad molecular y la radiología es más precisa y dinámica gracias a los avances en mamografía digital, resonancia magnética y PET.

En el área de oncología médica, la década pasada permitió observar el desarrollo de nuevos agentes de quimioterapia muy importantes, incluidos los taxanos, las epitolonas y recientemente la eribulina, así como la modernización de agentes ya conocidos como los inhibidores de las pirimidinas (capecitabina y gemcitabina). Por otra parte, en los últimos años se dispone de cinco nuevos agentes hormonales, la goserelina, el anastrozol, el letrozol, el exemestano y el fulvestrano, que junto con el tamoxifeno son el pilar del manejo en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos y cuya utilización ha mejorado en forma significativa los resultados logrados previamente.

Quizá uno de los avances más importantes es que la comprensión de la biología y la genética tumoral ha aumentado de manera exponencial. A fines de la década pasada y principios de ésta, dianas de blanco y biológicas se incorporaron a los tratamientos con quimioterapia y hormonales como nuevas terapias en el cáncer de mama. Estas terapias se caracterizan por atacar uno o varios mecanismos mediante los cuales la célula tumoral se reproduce, moviliza, invade o crea nuevos vasos sanguíneos. Estos agentes son sintetizados en el laboratorio y se dividen en anticuerpos monoclonales humanizados o quiméricos (trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab) o inhibidores de tirosina cinasa (lapatinib, neratinib, everolimus) conjugados como el T-DM1, que combina un anticuerpo monoclonal, trastuzumab, con el agente quimioterapéutico emtansina. El último grupo de fármacos biológicos son los inhibidores de PARP. Estos fármacos se están incorporando al tratamiento del cáncer de mama hereditario y potencialmente al manejo de pacientes con tumores triple negativo.<sup>1</sup>

Los avances en biología tumoral han permitido la disección del genoma humano con la ambición de identificar los genes causantes de cada enfermedad. Esta información se encuentra en aproximadamente

25 000 genes, 300 000 polimorfismos mononucleotídicos (SNP) y en 1.5 millones de proteínas, y se ha estudiado la manera de identificar las firmas relacionadas con ciertos tipos o estadios de cáncer, así como con el pronóstico y la posibilidad de respuesta al tratamiento propuesto. La identificación de estos biomarcadores genéticos o proteínicos en los pacientes con cáncer podría conducir a la prevención y el diagnóstico temprano de la enfermedad, así como a la selección de tratamientos más efectivos para un paciente en particular.

En el cáncer de mama, mediante agrupaciones de firmas genéticas, es posible reunir genes de acuerdo con su activación o no activación. Este ordenamiento permite describir cuatro o cinco fenotipos y clasificarlos en diferentes subgrupos que, mediante distintos tratamientos para cada uno, han sentado las bases de la “medicina personalizada”.<sup>2</sup> Esta selección de tratamientos basados en la firma o sello genético se encuentra ya comercializada (Mammaprint y Oncotype-DX). El Oncotype DX no sólo ha demostrado la capacidad pronóstica, sino también predictiva del beneficio obtenido con el tamoxifeno, ya que en el brazo experimental control (sólo tamoxifeno) del ensayo B-14, por ejemplo, las pacientes con riesgo de recurrencia alto no se beneficiaron del tratamiento con este medicamento, mientras que los grupos con riesgo bajo o intermedio obtuvieron un beneficio sustancial con el tamoxifeno comparando con placebo. El Oncotype DX también es predictivo del beneficio obtenido con quimioterapia en pacientes con ganglios negativos (NSABP B-20) y ganglios positivos (SWOG 88-03); la quimioterapia (CMF/FAC) en el brazo experimental fue superior al brazo control (sólo tamoxifeno) en las pacientes con riesgo de recurrencia alto, mientras que el grupo con riesgo bajo no obtuvo un beneficio sustancial.

La identificación de moléculas que cumplen una función en el crecimiento y la progresión de las células malignas, o en su respuesta al tratamiento, es sólo el primer paso en el proceso de desarrollar aplicaciones terapéuticas relevantes. El camino que conduce del laboratorio a la clínica es muchas veces largo y complicado, pero este gran desafío seguramente significará un incremento de la curabilidad de la enfermedad y el mejoramiento de la calidad de vida de las pacientes con esta enfermedad.

Se espera que en los próximos años, además de lograr la identificación de nuevas firmas genómicas o proteómicas relacionadas con el riesgo de recaída y la respuesta al tratamiento, también se conocerán otros blancos terapéuticos basados en la biología tumoral y se desarrollarán nuevas dianas o terapias dirigidas cada vez más efectivas; de esta manera será ya una realidad la medicina personalizada en el tratamiento del cáncer.

## COORDINADORES

**Dr. Jesús Cárdenas Sánchez**

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

**Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís**

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

**Dr. Eduardo Maafs Molina**

Cirujano oncólogo  
Hospital Ángeles Clínica Londres  
México, D.F.

**Dra. Adela Poitevin Chacón**

Oncóloga radioterapeuta  
Médica Sur  
México, D.F.

## PARTICIPANTES

**Lic. T.F Isabelle Aloi-Timeus Salvato**

Fisioterapeuta  
Hospital ABC  
México, D.F.

**Psic. Onc. Salvador Alvarado Aguilar**

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

**Dra. Isabel Alvarado Cabrero**

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

**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**

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

**Mtra. Psic. Leticia Ascencio Huertas**

Hospital Juárez de México, SSA  
México, D.F.

**Dr. Juan Ramón Ayala Hernández**

Oncólogo radioterapeuta  
Hospital Dalinde  
México, D.F.

**Dr. Sinuhé Barroso Bravo**

Cirujano oncólogo  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
México, D.F.

**Dra. Nimbe Barroso Quiroga**

Oncóloga radioterapeuta  
Hospital Ángel Leño  
Guadalajara, Jal.

**Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha**

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

**Dra. Paula Anel Cabrera Galeana**

Oncólogo médico  
Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM  
Toluca, Estado de México



**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**  
Oncólogo médico  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
México, D.F.

**Dr. Jaime G. de la Garza Salazar**  
Oncólogo médico  
Instituto Nacional de Cancerología, SSA  
México, D.F.

**Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís**  
Oncólogo médico  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
México, D.F.

**Dra. Ma. del Rosario García Calderón**  
Radióloga  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
México, D.F.

**Dr. Carlos Gamboa Vignolle**  
Oncólogo radioterapeuta  
Instituto Nacional de Cancerología, SSA  
México, D.F.

**Dra. Georgina Garnica Jaliffe**  
Oncólogo médico  
Hospital General de México, O.D.  
México, D.F.

**Dr. Francisco García Rodríguez**  
Cirujano oncólogo  
Hospital Juárez, SSA  
México, D.F.

**Dra. Rebeca Gil García**  
Oncóloga radioterapeuta  
Hospital Juárez, SSA  
México, D.F.

**Dra. Raquel Gerson Cwilich**  
Oncólogo médico  
Hospital ABC  
México, D.F.

**Dr. Juan Francisco González Guerrero**  
Oncólogo radioterapeuta  
Centro Universitario contra el Cáncer  
Monterrey, N.L.

**Dr. José Luis Haddad Tame**  
Cirujano plástico reconstructor  
Hospital General de México, O.D.  
México, D.F.

**Dra. Mercedes Hernández González**  
Patóloga  
Hospital General de México, O.D.  
México, D.F.

**Dr. Alejandro Juárez Ramiro**  
Oncólogo médico  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
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, O.D.  
México, D.F.

**Dr. Eucario León Rodríguez**  
Oncólogo médico  
Instituto Nacional de la Nutrición, SSA  
México, D.F.

**Dr. Víctor Manuel Lira Puerto<sup>†</sup>**  
Oncólogo médico  
Hospital ABC,  
México, D.F.

**Dr. Pomponio José Luján Castilla**  
Oncólogo radioterapeuta  
Hospital General de México, O.D.  
México, D.F.

**Dr. Eduardo Maafs Molina**  
Cirujano oncólogo  
Hospital Ángeles Clínica Londres  
México, D.F.

**Dr. Fernando Mainero Ratchelous**  
Cirujano oncólogo  
Hospital de Ginecoobstetricia No.4, IMSS  
México, D.F.

**Dra. Georgina Martínez Montañez**  
Epidemióloga  
Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Repro-  
ductiva, SSA  
México, D.F.

**Dr. Heriberto Medina Franco**  
Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de la Nutrición, SSA  
México, D.F.

**Dr. Gilberto Morgan Villela**  
Oncólogo médico  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jal.

**Dr. Ismael Moyaho Acevedo**  
Oncólogo radioterapeuta  
Hospital Guadalupe  
Puebla, Pue.

**Dr. Mario Pérez Martínez**  
Oncólogo médico



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

**Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez**  
Patólogo

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

**Dra. Adela Poitevin Chacón**  
Oncóloga radioterapeuta  
Médica Sur  
México, D.F.

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Cirujano oncólogo  
Hospital General de México, O.D.  
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.

**Psic. Onc. Amparo Rubio Cárdenas**  
Instituto Estatal de Cancerología, SSA  
Colima, Col.

**Dra. Velia Rubio Gutiérrez**  
Radióloga  
Unidad Mamaria Especializada, Hospital Médica Sur  
México, D.F.

**Dra. Julia Angelina Sáenz Frías**  
Oncólogo radioterapeuta  
IMSS  
Monterrey, N.L.

**Dr. Efraín Salas González**  
Oncólogo médico  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jal.

**Dr. Carlos Sánchez Basurto**  
Cirujano oncólogo

Asociación Mexicana de Mastología  
México, D.F.

**Dr. Benito Sánchez Llamas**  
Oncólogo médico  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jal.

**Dr. Erik Santamaría Linares**  
Cirujano plástico reconstructor  
Hospital Gea González, SSA  
México, D.F.

**Dr. Héctor Santiago Payán**  
Patólogo  
Hospital Santa Fe  
México, D.F.

**Dr. Juan Alejandro Silva**  
Oncólogo médico  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
México, D.F.

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
Oncólogo médico  
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE  
México, D.F.

**Dr. Jorge A. Vázquez Delgado**  
Oncólogo radioterapeuta  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
México, D.F.

**Dr. Vicente Valero Castillo**  
Oncólogo médico  
Hospital M.D. Anderson  
Houston, Tx, USA  
**Dra. Silvia Vidal Millán**  
Genetista  
Instituto Nacional de Cancerología, SSA  
México, D.F.

**Dra. Patricia Villarreal Colín**  
Ginecóloga oncóloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SSA  
México, D.F.

**Dra. Yolanda Villaseñor Navarro**  
Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SSA  
México, D.F.

**Dr. Gelasio Zarco Espinosa**  
Cirujano oncólogo  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
México, D.F.

## REFERENCIAS

### I. 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(suppl 2).
4. Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2008;7(suppl 6).
5. 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.
6. Primera Reunión sobre Tratamiento Médico del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2007;Vol(suppl 1).
7. Reunión sobre Tratamiento Médico del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2010;9(suppl 1).

### II. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

1. Breast cancer: prevention and control. World Health Organization <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html>
2. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de defunciones 1979-2009. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud.
3. NOM-041-SSA-2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.

### III. INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN

1. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami H. Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway. NEJM 2010;363(13):1203-1210.

### IV. QUIMIOPREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 2005;97(22) November 16.
2. Vogel VG, Costantino JP, et al., for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006;295:2727-2741.

### V. DIAGNÓSTICO TEMPRANO

1. Normas Oficiales Mexicanas NOM-229-SSA1-2002 y NOM-041-SSA2-2002.
2. 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.
3. Pisano E, Yaffe J, Kuzniak C. Digital mammography. Lippincott Williams & Wilkins 2004.
4. ACR. Mammography, quality control manual, Va. American College of Radiology 1999.
5. Destouet JM, Bassett LW, Yaffe MJ, Butler PF, Wilcox PA. The ACR's mammography accreditation program: ten years experience since MQSA. J Am Coll Radiol 2005;2(7):585-94.
6. 2010 American College of Radiology. J Am Coll Radiol 2010;7:18-27.
7. Cancer 2010 epub ahead of PRINT Sept 29, 2010.
8. Geller BM, Barlow WE, Ballard-Barbash R, Emster VL, Yankaskas BC, Sickles EA, Carney, et al. Use of the American College of Radiology BI-RADS to report on the mammographic evaluation of women with signs and symptoms of breast disease. Radiology 2002;222(2):536-42.
9. Mendelson EB. Breast US: performance, anatomy, pitfalls, and BI-RADS. Categorical course in diagnostic radiology. Breast imaging. In 2005 Syllabus. RSNA 107-13.
10. Zhi H, Ou B, Luo B. Comparison of US elastography, mammography and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. J Ultrasound Med 2007;26:807-815.
11. Stavros T, Rapp C, Parker S. Breast ultrasound. Lippincott Williams & Wilkins 2004.
12. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. Radiology 2008;246:376-83.
13. 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.

14. Schulz-Wendland R, Hermann KP, Wacker T, Bautz W. Current situation and future perspectives of digital mammography. Radiologe 2008;48(4):324-34.
15. Rafferty EA. Digital mammography: Novel applications. Radiol Clin Am 2007;45:831-843.
16. Williams MB, Judy PG, Gunn S, Majewski S. Dual-modality breast tomosynthesis. Radiology 2010;255:191-198.
17. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. Radiology 2007;244:356-78.
18. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin 2007;57(2):75-89.
19. Weinstein S, Rosen M. Breast MR imaging: current indications and advanced imaging techniques. Radiol Clin North Am 2010;48(5):1013-42.
20. Jansen SA, Shimauchi A, Zak L, Fan X, Wood AM, Karczmar GS, Newstead GM. 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.
21. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics 2007;27(suppl 1):S215-29.

### VI. LESIÓN SOSPECHOSA NO PALPABLE

1. Liberman L. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy state of the ART at the Millennium. AJR 2000;174:1191-1199.
2. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. J Clin Ultrasound 2005;33(2):47-52.
3. Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma. Brit J Can 2006;95:62-66.
4. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L. Indeterminate breast fine-needle aspiration: repeat aspiration or core needle biopsy? Ann Surg Oncol 2009;16(2).
5. Lieske B, Ravichandran D, Alvi A, Lawrence DAS, Wright DJ. Screen-detected breast lesions with an indeterminate (B3) core needle biopsy should be excised. Eur JSurg Oncol (EJSO) 2008;34(12):1293-1298.

### VII. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

1. Connolly JL. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. Pathol Case Rev 1998;3(5):241.
2. Prognostic factors in Breast Cancer College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:96678.
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. Rakha EA, Ellis IO. Lobular breast carcinoma and its variants. Sem Diag Pathol 2010;27:49-61.
5. Rakha EA, Patel A, Powe DG, Benhasouna A, Green AR, Lambros MB, Reis-Filho JS, Ellis IO. Clinical and biological significance of E-cadherin protein expression in invasive lobular carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol 2010;34(10):1472-9.
6. 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. AMJ Clin Pathol 1996:312-316.
7. Alvarado CI, Alderete VG, Quintal RM, Patiño M, Ruiz E. Incidence of pathologic complete response in women treated with preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer: correlation of histology, hormone receptor status, Her2/Neu, and gross pathologic findings. Ann Diag Pathol 2009;13(3):151-7.
8. Prasad ML, Osborne MP, Giri DD, Hoda SA. Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast: clinicopathologic profile of 21 cases. Am J Surg Pathol 2000;24(3):422-8.
9. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001;15:3817-3827.
10. Slamon D, Clark G, Wong, et al. Human breast cancer, correlation of relapse and survival with amplification of the Her2Neu oncogene. Science 1987;235:177-182.
11. Silverstein MJ. DCIS Prognostic Index. Cancer 1996;77(11):2267-2274.
12. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma *In situ*. Cancer 1997;80:1798-1802.

- Silverstein MJ, Groshen S. The influence of margin width on local control of ductal carcinomas *in situ* of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461.
- Badve SA, Hren RP. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma *in situ* of the breast using five histological classification: a comparative study with long followup. *Hum Pathol* 1998;29:915-923.
- 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.
- Greene PC, Page DL, Flemming ID, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Publisher by Springer-Verlag, 2002.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1984-1987.
- Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Villarreal-Colin P, et al. Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico. *J Med Oncol* 2010;27(2):233-6.
- Wolff AC. 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(1):11845.
- Brown R. Quality management in immunohistochemistry, in quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction. FP. Nakhleh RE, Editor. Northfield: The College of American Pathologists, 2005:93110.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, 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(6):907-22.

## VIII. CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM

- Breast. In: 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*

- Índice pronóstico de la Universidad del Sur de California/Van Nuys. *Am J Surg* 2003;186:337-343.
- Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma *in situ* of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-102.
- Allred D, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher ER, Julian T, 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).
- 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.
- Lupe K, Truong PT, Alexander C, Lesperance M, Speers C, Tyldesley S. Subsets of women with close or positive margins after breast-conserving surgery with high local recurrence risk despite breast plus boost radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 Apr 20.
- Arver B, Isaksson K, Atterhem H, Baan A, Bergkvist L, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in Swedish women at high risk of breast cancer: A National Survey. *Ann Surg* 2011;253(6):1147-1154.

## XI. MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I y II

- Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048.
- Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003;83:885.
- Lamitis 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.
- Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148.
- Alm El-Din MA, Taghian AG. Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:229.
- Sabel MS. Surgical considerations in early-stage breast cancer: lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:10.
- Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* 2008;143:38.

- Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant Atlas for Oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1375-91.
- 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.
- 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.
- Acea Nebril B. Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama., 2da ed. Amsterdam-Toronto: Elsevier Masson, 2009.
- Staub G, Fitoussi A, Falcon MC, Salmon RJ. Breast cancer surgery: use of mammaplasty. Results. Serie of 298 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;53 (2):124-34.
- Atlas of breast surgery. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY, editors. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.

## MAPEO LINFÁTICO Y LINFADENECTOMÍA DE GANGLIO CENTINELA

- Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004;11:211S-215S.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *New Eng J Med* 2003;349:546-553.
- Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection; a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462-468.
- 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.
- Krag DN. Protocol B-32: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. <http://www.nsbp.pitt.edu/B-32.htm> 2010; available from:
- Onishi T, Jinno H, Takahashi M, et al. Non-sentinel lymph node status and prognosis of breast cancer patients with micrometastatic sentinel lymph nodes. *Eur Surg Res* 2010;45:344-9.
- Pernas S, Gil M, Benitez A, et al. Avoiding axillary treatment in sentinel lymph node micrometastasis of breast cancer: A prospective analysis of axillary or distant recurrence. *Ann Surg Oncol* 2010;17:772-7.
- Keleher A, Wendt R, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer M. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99 sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-5.
- Mondi MM, Cuenca RE, Ollila DW, Stewart JH, Levine EA. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy. Initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-21.
- Kiluk JV, Kaur P, Meade T, Ramos D, et al. Effects of prior augmentations and reduction mammoplasty to sentinel lymphatic mapping in breast cancer. *Breast J* 2010;16:598-602.

## RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

- Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:619.
- Webster DJT, Mansel RE, Hughes LE. Immediate reconstruction of the breast after mastectomy: is it safe? *Cancer* 1984;53:1416.
- Johnson CH, van Heerden JA, Donohue JH, et al. Oncological aspects of immediate breast reconstruction following mastectomy for malignancy. *Arch Surg* 1989;124:819.
- Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving post-mastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:78.
- Chang DW, Wang B, Robb GL, et al. Effect of obesity on flap and donor site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1640.
- Giuliano A, Boolbol S, Degnim A, et al. Society of Surgical Oncology: Position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council, March 2007. *Ann Surg Oncol* 2007;14(9):2425-2427.
- Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11.
- Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma *in situ*. *J Clin Oncol* 2009;27:1362-1367.

## XII. TRATAMIENTO MÉDICO ADYUVANTE EN EL CÁNCER MAMARIO OPERABLE

- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;19:1319-1329.
- EBCTCG: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
- Kataja V, Castiglione M. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(suppl).
- Gianni L, Norton L, Wolmark N. Role of anthracyclines in the treatment of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4798-4808.
- De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(1):44-53.
- Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358(16):1663-71.
- Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3686-96.
- Roché H, Fumoleau P, Spielman M, Canon JL, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients. The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.
- Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicky M, Guastalla JP, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
- Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7 years follow-up US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;24(27):1177-1183.
- Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1496-1506.
- Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-3734.
- Sotiriou C, Phil D, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790-800.
- Joergers M, Thürlimann B. Update of the BIG 1-98 Trial: where do we stand? *Breast* 2009;(Suppl 3):S78-S82.
- Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, on behalf of the BIG 1-98 Collaborative Group. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):766-776.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, on behalf of the ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-62.
- 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(19):1793-1802.
- Bertelli G, Hall E, Ireland E, et al. Long-term endometrial effects in postmenopausal women with early breast cancer participating in the intergroup Exemestane Study (IES)—a randomized controlled trial of exemestane versus continued tamoxifen after 2-3 years tamoxifen. *Ann Oncol* 2010;21(3):498-505.
- Jahanzeb M. Adjuvant trastuzumab therapy for HER2-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:324-333.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684.
- Piccant-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369(9555):29-36.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients: BCIRG 006 Study. *Cancer Res* 2009;69(24 Suppl):Abstract nr 62.
- Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6129-34.
- Martin M, Mackey J, Pienkowski T, et al. Ten year follow up analysis of the BICRG 001 trial confirms superior DFS and OS benefit of adjuvant TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) over FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in women with operable node positive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2010:S4-3.

## XIII. TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ESTADIOS OPERABLES

- Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: Review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003;21:2600-8.
- Bonadonna G, Zambetti M, Bumma C, et al. Multimodal treatment with primary single-agent epirubicin in operable breast cancer: 5-year experience of the Michelangelo Cooperative Group. *Ann Oncol* 2002;13:1049-58.
- Jakesz R, for the ABCSG. Comparison of pre- vs. postoperative chemotherapy in breast cancer patients: four-year results of Austrian Breast, Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) trial 7. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:125.
- Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery. Preliminary results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 30A. 1994;645-652.
- Broet P, Scholl SM, de la Rochefordiere A, et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:151-156.
- Maur M, Guameri V, Frassoldati A, et al. Primary systemic therapy in operable breast cancer: clinical data and biological fall-out. *Ann Oncol* 2006;suppl 5:158-64.
- Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4958-65.
- Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-341.
- Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B, et al. 6 cycles of FEC 100 vs 6 cycles of epirubicin-docetaxel (ED) as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients (pts): preliminary results of a randomized phase II trial of Girec S01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:355.
- Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3(Suppl 2):S69-S74.
- von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005;16:56-63.
- Miller KD, Soule SH, Calley C, et al. Randomized phase II trial of the antiangiogenic potential of doxorubicin and docetaxel; primary chemotherapy as biomarker discovery laboratory. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:187.
- Earl HM, Vallier A, Hiller L, et al. Neo-tAnGo: a neoadjuvant randomized phase III trial of epirubicin/cyclophosphamide and paclitaxel gemcitabine in the treatment of women with high risk early breast cancer (EBC): first report of the primary endpoint, pathological complete response (pCR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010;abstr 548.
- Alvarez RH. The effect of different sequencing regimens of taxanes and anthracyclines in the primary systemic treatment (PST) breast cancer (BC) patients (pts): M.D. Anderson Cancer Center, retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(suppl):15s; abstr 548.
- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epirubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. *Anticancer Drugs* 2005;16(8):867-870.
- Roumieu G, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, et al. A multicenter randomized phase II study of 4 or 6 cycles of adriamycin/taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of breast cancer (BC). *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):33.
- Steger G, Galid A, Gnani M, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-15. *J Clin Oncol* 2007;25:2012-18.
- Penault-Llorca F, Abrial C, Mouret-Reynier, et al. Achieving higher pathological complete response rates in HER2 positives patients with induction chemotherapy without trastuzumab in operable breast cancer. *The oncologist* 2007;12:390-96.
- 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.

20. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1232-8.
21. Baresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33:48-57.
22. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. First results of the Neo-ALTTO trial (BIG 01-06/EGF 106903): a phase III randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. *SABCS 2010*;abst.
23. Gianni L. Pertuzumab and Herceptin plus chemotherapy significantly improved the rate of complete tumour disappearance in study of women with newly diagnosed, early-stage HER2-positive breast cancer. Phase II study evaluating a novel targeted combination regimen showed promising results in the neoadjuvant (pre-surgery) setting. *SABCS 2010*;abst.
24. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab: primary efficacy endpoint analysis of the geparquinto study (GBG 44). *SABCS 2010*;abst.
25. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the immediate preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16.
26. 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.
27. 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.
28. , , , et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. 2011;22(3):515-23.

#### XIV. RADIOTERAPIA ADYUVANTE

1. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomised clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.
2. 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. *Radiother Oncol* 2007;82:265-71.
3. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and off 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.
4. Whelan T, Pignol JP, Levine M, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520.
5. START Trialists' Group. Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2008;9:331-41.
6. START Trialists' Group. Bentzen SM, Agrawal RK, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008;371:1098-1107.
7. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001.
8. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American society for radiation oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001.
9. Prosnitz LR, Horton J, Wallner PE. Accelerated partial breast irradiation: caution and concern from an ASTRO Task Force. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:981-984.
10. Jenny Huang, Lisa Barbera, Melissa Brouwers, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21(3):555-63.
11. Benk V, Joseph L, Fortin P, Zhang G, et al. Effect of delay in initiating radiotherapy for patients with early stage breast cancer. *Clin Oncol* 2004;16:6-11.
12. Hersman DL, Wang X, McBride R, et al. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1353-60.

13. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971-7.
14. Hughes KS, Schnaper LA, Cirincione C, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 507.
15. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b and c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:2472-24.
16. Poortmans P. A bright future for radiotherapy in breast cancer. *Radiother Oncol* 2007;82:243-246.
17. Marks LB, Zeng J, Prosnitz LR. One to three versus four or more positive nodes and postmastectomy radiotherapy: time to end the debate. *J Clin Oncol* 2008;26:2075-2077.
18. Truong PT, Olivetto IAS, Kader HA, et al. Selecting breast cancer patients with t1-t2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:337-1347.
19. Roychoudhuri R, Robinson D, Putcha V, et al. Increased cardiovascular mortality more than fifteen years after radiotherapy for breast cancer: a population-based study. *BMC Cancer* 2007;7:9.
20. Chen RC, Lin NU, Golshan M, et al. Internal mammary nodes in breast cancer: diagnosis and implications for patient management—a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4981-4989.
21. Reedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):805-814.
22. Adamowicks K, Marczevska M, Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2009;35(5):409-16.

#### XV. TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO LOCALMENTE AVANZADO

1. Kaufmann M, von Minckwitz G, Smith R, et al. International expert panel on the use of primary (preoperative) systemic treatment of operable breast cancer: review and recommendations. *J Clin Oncol* 2003;21:2600-8.
2. Bonadonna G, Zambetti M, Bumma C, et al. Multimodal treatment with primary single-agent epirubicin in operable breast cancer: 5-year experience of the Michalangelo Cooperative Group. *Ann Oncol* 2002;13:1049-58.
3. Jakesz R, for the ABCSG. Comparison of pre- vs. postoperative chemotherapy in breast cancer patients: four-year results of Austrian Breast, Colorectal Cancer Study Group (ABCSG) trial 7. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:125.
4. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery. Preliminary results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;645-652.
5. Broet P, Scholl SM, de la Rochefordiere A, et al. Short and long-term effects on survival in breast cancer patients treated by primary chemotherapy: an updated analysis of a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:151-156.
6. Maur M, Guameri V, Frassoldati A, et al. Primary systemic therapy in operable breast cancer: clinical data and biological fall-out. *Ann Oncol* 2006;(suppl 5):158-64.
7. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breastcancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4958-65.
8. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-341.
9. Luporsi E, Vanlemmens L, Coudert B, et al. 6 cycles of FEC 100 vs 6 cycles of epirubicin-docetaxel (ED) as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients (pts): preliminary results of a randomized phase II trial of Girec S01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:355.
10. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen Trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3(Suppl 2):S69-S74.
11. von Minckwitz G, Blohmer JU, Raab G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005;16:56-63.
12. Miller KD, Soule ShE, Calley C, et al. Randomized phase II trial of the anti-angiogenic potential of doxorubicin and docetaxel; primary chemotherapy as biomarker discovery laboratory. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:187.

13. Earl HM, Vallier A, Hiller L, et al. Neo-tAnGo: a neoadjuvant randomized phase III trial of epirubicin/cyclophosphamide and paclitaxel gemcitabine in the treatment of women with high risk early breast cancer (EBC): first report of the primary endpoint, pathological complete response (pCR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; abstr 548.
14. Alvarez RH. The effect of different sequencing regimens of taxanes and anthracyclines in the primary systemic treatment (PST) breast cancer (BC) patients (pts): M.D. Anderson Cancer Center, retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):15s; abstr 548.
15. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, et al. Pathological complete response rates comparing 3 versus 6 cycles of epirubicin and docetaxel in the neoadjuvant setting of patients with stage II and III breast cancer. *Anticancer Drugs* 2005;16(8):867-870.
16. Roumieu G, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, et al. A multicenter randomized phase II study of 4 or 6 cycles of adriamycin/taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of breast cancer (BC). *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):33.
17. Steger G, Galid A, Gnant M, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-15. *J Clin Oncol* 2007;25:2012-18.
18. Penault-Llorca F, Abrial C, Mouret-Reynier, et al. Achieving higher pathological complete response rates in HER2 positives patients with induction chemotherapy without trastuzumab in operable breast cancer. *The Oncologist* 2007;12:390-96.
19. 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.
20. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1232-8.
21. Baresford MJ, Ravichandran D, Makris A. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2007;33:48-57.
22. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. First results of the Neo-ALTT0 trial (BIG 01-06/EGF 106903): a phase III randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer. *SABSC* 2010;abst.
23. Gianni L. Pertuzumab and Herceptin plus chemotherapy significantly improved the rate of complete tumour disappearance in study of women with newly diagnosed, early-stage HER2-positive breast cancer. Phase II study evaluating a novel targeted combination regimen showed promising results in the neoadjuvant (pre-surgery) setting. *SABCS* 2010;abst.
24. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab: primary efficacy endpoint analysis of the geparkinto study (GBG 44). *SABCS* 2010;abst.
25. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) Multicenter Double-Blind Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-16.
26. 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.
27. 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.
28. , et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. 2011;22(3):515-23.
4. Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. *Rev Gamó* 2008;7(suppl 6).
5. Beslija S, Boneterre H, Burstein J, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771-85.
6. 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(20):1499-1504.
7. 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.
8. 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. Program and abstract of the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 2010: Abstract PD10-05.
9. Wilcken N, Hombuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Issue 2. Art. No: CD002747. DOI: 10.1002/14651858 CD002747.

## HORMONOTERAPIA EN EL CÁNCER MAMARIO METASTÁSICO (BAJO RIESGO)

1. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001;76:874.
2. C Kent Osborne. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
3. 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;5:337-342.
4. 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;19:343-353.
5. Forward DP, Cheung KL, Jackson L, Robertson JF. Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer* 2004;90(3):590-4.
6. . Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. 2010;28(25):3917-21.
7. Ellis MJ, Chair MBB. Aromatase inhibitors for the treatment of breast cancer. ED. CMP United Business Media Oncology Publishes Group, 2005.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
9. Mouridsen H, Gersanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozol versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozol Breast Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-2109.
10. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trials. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-44.
11. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285.
12. Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol* 2006;24:1052.
13. 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.
14. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella 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.
15. Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J. Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992;3:611.
16. Bhide SA, Rea DW. Metastatic breast cancer response after Exemestane withdrawal: a case report. *Breast* 2004;13:66.
17. Kaufman B, Mackey JR, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic

## XVI. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

### INTRODUCCIÓN

1. 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.
2. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100:44.
3. Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. *Cancer* 2005;104:1742.



breast cancer: Results From the Randomized Phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.

18. Johnston S, Pergam 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.

## QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS BLANCO EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO (ALTO RIESGO)

1. 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 (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:20s.
2. 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):588-592.
3. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003372.
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.
5. Hortobagyi GN, Yap HY, Kau SW, et al. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12:57.
6. Hortobagyi GN, Bodey GP, Buzdar AU, et al. Evaluation of high-dose versus standard FAC chemotherapy for advanced breast cancer in protected environment units: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 1987;5:354.
7. Blomqvist C, Elomaa I, Rissanen P, et al. Influence of treatment schedule on toxicity and efficacy of cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in metastatic breast cancer: a randomized trial comparing weekly and every-4-week administration. *J Clin Oncol* 1993;11:467.
8. O'Shaughnessy J, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel. Combination therapy in anthracycline-pretreatment patients with advanced breast cancer. Phase III Trial Result. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-23.
9. 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.
10. Blumm J, Dees C, Chacko A, et al. Phase II trial of capecitabine and weekly paclitaxel as First-Line Therapy for Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2008;24:
11. Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus docetaxel (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients: results of a European phase III study. *J Clin Oncol* 2009;27:1753-60.
12. Gelmon K. The taxoids: paclitaxel and docetaxel. *Lancet* 1994;344:1267.
13. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4963.
14. Harvey V, Mouridsen H, Semiglazov V, et al. Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4963.
15. Fumoleau P, Largillier 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.
16. Venturini M, Paridaens R, Rossner D, et al. An open-label, multicenter study of outpatient capecitabine monotherapy in 631 patients with pretreated advanced breast cancer. *Oncology* 2007;72:51.
17. Seidman AD, Berry D, Cirincione 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.
18. Seiman A, Berry D, Cirincione 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 non overexpressors; final results of cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1642-9.
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;28:3256-3263.
20. Perez EA, Lerzo G, Pivrot X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407-3414.

21. Martin M, Ruiz A, Muñoz M. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8(3):219-25.
22. Nisticò C, Garufi C, Milella M, et al. Weekly schedule of vinorelbine in pretreated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:223.
23. Gennari A, Sormani M, Bruzi P, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(Abstr 1067).
24. Gennari A. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *ESMO Milan* 2010.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO EN PACIENTES CON HER2/NEU POSITIVO (IHK +++ o FISH +)

1. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Yip AY, Tse LA, Ong EY, Chow LW. Survival benefits from lapatinib therapy in women with HER2-overexpressing breast cancer: a systematic review. *Anticancer Drugs* 2010;21:487.
7. Blackwell KL, Burstein HJ, Stomilo 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.
8. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145.
9. Perez EA, Patel T, Moreno-Aspitia A. Efficacy of ixabepilone in ER/PR/HER2-negative (triple-negative) breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:261.
10. Miles DW, Chan A, Dirix LY, 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.
11. Baselga J, Gomez P, Awada A, Greil R, Braga S, Climent M, Wardley A, Zube A, Groos J, and Kaufman B. The addition of cetuximab to cisplatin increases overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II study (BALI-1). 35th European Society of Medical Oncology Congress, 2010: p. Abstract No: 2740.
12. O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:205.
13. Finn R, Bengala C, Ibrahim N, Strauss L, Fairchild J, Sy O, Roche H, Sparano J, Goldstein L. Phase II trial of dasatinib in triple-negative breast cancer: results of study CA180059. San Antonio Breast Cancer Symposium, December 12, 2008: p. Abstract 3118.
14. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, 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). *J Clin Oncol* 2010;28:7s (abstr# 1005).
15. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements>.

## NUEVOS FÁRMACOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

1. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7794-7803.
2. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3611-3619.

- Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Phase II trial of the oral Parp inhibitor Olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):abstr 501.
- O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201, A POLY (adp-ribose) npolymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2009;27:Suppl;abstract 3.
- Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-2637.
- Twelves C, Loesch D, Blum J, et al. A phase III study (Embrace) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28,18S CRA 1004.

## PAPEL DE LA CIRUGÍA EN EL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

- Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degnim 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.
- Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-99.
- Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006;244:897-907.
- Thelen A, Benckert C, Jonas S, Lopez-Ha'nningen E, Sehoul J, Neumann U, et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:25-9.
- Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:485-91.
- Chen F, Fujinaga T, Sato K, Sonobe M, Shoji T, Sakai H, et al. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:393-7.
- Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE, Wolke J, Liedberg A, Signomkloa T, et al. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:211-6.
- Durr HR, Muller PE, Lenz T, Baur A, Jansson V, Refior HJ, et al. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002;396:191-6.
- Van Geel AN, Wouters MW, van der Pol C, Schmitz PI, Lans T. Chest wall resection for internal mammary lymph node metastases of breast cancer. *Breast* 2009;18:94-9.
- Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, 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.
- Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-94.

## PAPEL DE LA RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

- Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(3):594-605.
- Van der Linden YN, Steenland E, van Howelingen HC, Post WJ, 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.
- Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2005;31(4):256-273.
- Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastases: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007;14(4):131-43.
- Gaspar LE, Metha MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):17-32.

## BIFOSFONATOS

- Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:687-695.
- Winter MC, Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer: teaching an old dog new tricks. *Curr Opin Oncol* 2009;21:499-506.
- Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Brit J Can* 2007;96:1796-1801.
- Coleman RE. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy? *R Eur J Cancer* 2009;10:1016/j.
- Eidtmann H, Bundred NJ, DeBoer R. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up to ZO-FAST. Proceedings of the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, Dec 10-14, 2008 (abstr 44).
- ZO-FAST. *Cancer Res* 2008;69(Suppl. 2) San Antonio breast cancer symposium, abstract 44
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(7):679-91.
- Cochrane data base Sys tRev 2005;(3):CD003474.
- Rosen LS, Gordon DH, Dugan W. Zoledronic acid is superior to pamidronate or the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
- NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *JNCCN* 2009;7(Suppl 3):1-32.
- Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Brit J Can* 2008;98:1736-1740.

## XVII. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

- Wedding U, R`hrig B, Klippstein A, et al. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133(12):945-950.
- Aaldriks AA, Maartense E, Cessie S, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;Aug 13.
- Taira N, Sawaki M, Takahashi M, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly breast cancer patients. *Breast Cancer* 2010;17(3):183-9.
- Brunello A, Sandri R, Extermann M. Multidimensional geriatric evaluation for older cancer patients as a clinical and research tool. *Cancer Treat Rev* 2009;35(6):487-492.
- Taylor WC, Muss HB. Recent advances: adjuvant therapy for older women with breast cancer. *Cancej J* 2010;16(4):289-293.
- Taylor WC, Muss HB. Adjuvant chemotherapy of breast cancer in the older patient. *Oncology (Williston Park)* 2010;24(7):608-13.

## XVIII. TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO EN EL HOMBRE

- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Secretaria de Salud. México. 2003.
- Giordano SH. A Review of the diagnosis and management of male breast cancer. *The Oncologist* 2005;10:471-9.
- Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595-604.
- Agrawal A, Ayantunde AA, Rampau R, et al. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:11-21.
- Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A, et al. Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg* 2008;32:2471-6
- Korde LA, Zujewsky JA, Kamin L, et al. Multidisciplinary meeting on Male Breast Cancer: summary and Research Recommendations. *J Clin Oncol* 2010;288(12):2114-22.
- Taber KAJ, Morisy L, Osbahr AJ, et al. Male breast cancer: risk factors, diagnosis, and management (review). *Oncol Reports* 2010;24:1115-20.
- Rudlowsky C, Friederichs N, Faridi A, et al. Her2/Neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Can Res Treat* 2004;84:215-23.
- Evans DGR, Bulman M, Young K, et al. BRCA 172 mutation analysis in male breast cancer families from North West England. *Familial Cancer* 2008;7:113-7.
- Sauty de Chalou A, Teo Z, Park DJ, et al. Are PALPB2 mutations associated with increased risk of male breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:253-5.

11. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al. The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer* 1993;71:154-61.
12. Bashman VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al. BCRA1 and BCRA2 mutations in a population based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:12.
13. Pant K, Dutta U. Understanding and management of male breast cancer: a critical review. *Med Oncol* 2008;25:294-298.
14. Perkins GH, Middleton LP, Garcia SM, et al. Male breast carcinoma outcomes and predictors of local-regional failure in patients treated without radiation therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:121.
15. Anderson WF. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:232-239.
16. Giordano SH. Male breast cancer: It's time for evidence instead of extrapolation. *Onkologie* 2008;31:505-506.
17. Goodman MT, Tung KH, Wilkens LR. Comparative epidemiology of breast cancer among men and women in the US, 1996 to 2000. *Cancer Causes Control* 2006;17:127-136.
18. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004;101:51-57.

## XIX. CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

1. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91.
2. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055.
3. 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.
4. De Bree Eelco, Makrigiannakis, et al. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive Review. *J Surg Oncol* 2010;101:534.
5. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2010;15:1238.
6. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34:302.
7. Azim A, Hatem, Santoro L, Paulidis N, et al. *Eur J Cancer* 2010;Article in press.

## XX. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO PRIMARIO 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;271:1593-7.
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(3):1080.
4. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer v. 1. 2011.
5. Peppercom 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 EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE CÁNCER DE MAMA

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;362:419-27.
3. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al for the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299(9):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(3):403-07.
5. Reeves G, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:910-18.

6. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?, a randomized comparison: Trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-55.
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. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Research* 2005;7:R535-R540.
9. Fletcher AS, Erbas B, Kavanagh AM, Hart S, Rodger A, Gertig DM. Use of hormone replacement therapy (HRT) and survival following breast cancer diagnosis. *The Breast* 2005;14:192-200.
10. Sestak I, Kealy R, Edwards R, Forbes J, Cuzick J. Influence of Hormone Replacement Therapy on Tamoxifen-Induced Vasomotor Symptoms. *J Clin Oncol* 2006;24(4):3991-96.
11. Bland KI, Copeland EM. *The Breast: comprehensive management of benign and malignant diseases*. 4a ed. 2009 Vol 2, Section XX, Ch 89.
12. 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(2):135-46.

## XXII. GENÉTICA Y CÁNCER MAMARIO

1. Pruthi S, Gostout BS, Lindor NM. Identification and management of women with BRCA mutations or hereditary predisposition for breast and ovarian cancer. *Mayo Clin Proc* 2010;85(12):1111-20.
2. Ellsworth RE, Decewicz DJ, Shriver CD, Ellsworth DL. Breast cancer in the personal genomic era. *Curr Genomics* 2010;11:146-161.
3. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genet Med* 2010;12(5):245-59.
4. Metcalfe K, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Foulkes WD, Kim-Sing C, Neuhausen S, Tung N, Rosen B, Gronwald J, Ainsworth P, Sweet K, Eisen A, Sun P, Narod SA; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(24):1874-1878.
5. Vidal-Millan S, Taja-Chayeb L, Gutierrez-Hernandez O, Ramirez MT, Robles-Vidal C, Bargallo-Rocha E, Mohar-Betancourt A, Dueñas-González A. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Mexican breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30(5):527-530.
6. Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, Bettina M, Friedlander M, Ward RL. The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:708-717.
7. Marchina E, Fontana MG, Spezianni M, Salvi A, Ricca G, Di Lorenzo D, Gervasi M, Caimi L, Barlati S. BRCA1 and BRCA2 genetic test in high risk patients and families: counselling and management. *Oncol Rep* 2010;24(6):1661-1667.
8. Brunet J. Hereditary breast cancer and genetic counseling in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123(Suppl 1):7-9.
9. Kuhl C, Weigel S, Schrading S, Arand B, Bieling H, Konig R, Tombach B, Leutner C, Rieber-Brambs A, Nordhoff D, Heindel W, Reiser M, Schild HH. Prospective Multicenter Cohort Study to refine management recommendations for women at elevated familial risk of breast cancer: The EVA Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1450-1457.
10. Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. *BMC Womens Health* 2010;10:28-38.
11. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10:11-21.
12. Telli ML, Ford JM. PARP inhibitors in breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010;8(9):629-35.

## XXIII. ASPECTOS PSICOONCOLÓGICOS DEL CÁNCER MAMARIO

1. Olivares Basurto G, Naranjo Fuentes ME, Alvarado Aguilar S. Cáncer de mama y bienestar subjetivo. *GAMO* 2007;6(4):87-90.
2. Alvarado Aguilar S, Genovés Tarazaga S, Zapata Isidoro MR. La psicooncología: Un trabajo transdisciplinario. *Cancerol* 2009;4(1):47-53.
3. Cano-Vidal A, Miguel-Tobal JJ. Valoración, afrontamiento y ansiedad. *Ansiedad Estrés* 1999;5(2-3):129-43.
4. Antonio Cano. Control emocional, estilo represivo de afrontamiento y cáncer: ansiedad y cáncer. *Psicooncol* 2005;2(1):71-80.
5. Secoli RS, Peso Silva MC, Alves Rolim M, Machado AL. El cuidado de la persona con Cáncer. Un abordaje psicosocial. *Index Enferm (Gran)* 2005;51:34-39.

6. Gonzalo Rojas-May. Estrategias de intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes* 2006;17(4):194-97.
7. Holland JC, et al. Updates. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Distress Management. NCCN Practice Guidelines in Oncology 2010;1.

#### **XXIV. REHABILITACIÓN FÍSICA PARA LA PACIENTE CON CÁNCER MAMARIO**

1. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(2):96-111.
2. Beaulac SM, McNair LA, Scott TE, et al. Lymphedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg* 2002;137(11):1253-7.
3. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(4):748-52. [79]

Roses DF, Brooks AD, Harris MN, et al. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1999;230(2):194-201.

4. Textbook of Lymphology. Földi M, Földi E, Kubik S. Cap 17-20. 1<sup>st</sup> ed. München, 2003.

#### **XXV. AVANCES Y FUTURO EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE MAMA**

1. Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Emerging targeted therapies for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3366-3379.
2. Gonzalez-Angulo AM, Hennessy B, Mills G. Biology of neoplasia: future of personalized medicine in oncology: a systems biology approach. *J Clin Oncol* 2010;28:2777-2783.

Para mayor información y sugerencias, visitar la página oficial del Consenso:  
<http://consensocancermamario.com>

# TERCERA DE FORROS



# CUARTA DE FORROS