

## Consenso mexicano de cáncer mamario. Cuidados multidisciplinares en cáncer de mama

Enrique Soto-Pérez-de-Celis<sup>1</sup>, Dione Aguilar-y-Méndez<sup>2</sup>, Silvia R. Allende-Pérez<sup>3</sup>, Rosa Ma. Álvarez-Gómez<sup>3</sup>, Verónica Cedillo-Compeán<sup>3</sup>, Ma. Teresa de J. Cervantes-Díaz<sup>4</sup>, Mariana Chávez-MacGregor<sup>5</sup>, Mabelid Mabiani-Céspedes<sup>6</sup>, Edith A. Monreal-Carrillo<sup>3</sup>, Ma. Paulina Núñez-Martínez<sup>3</sup>, Guadalupe E. Paredes-Rivera<sup>4</sup>, Edith Rojas-Castillo<sup>3</sup>, Sofía Saba-Cohén<sup>7</sup>, Isabelle A. Timeus-Salvato<sup>7</sup>, Emma L. Verastegui-Avilés<sup>3</sup>, Silvia Vidal-Millán<sup>3</sup>, Talía Wegman-Ostrosky<sup>3</sup>, Claudia Arce-Salinas<sup>3</sup>, Juan E. Bargallo-Rocha<sup>3</sup>, Verónica Bautista-Piña<sup>8</sup>, Guadalupe Cervantes-Sánchez<sup>9</sup>, Christian H. Flores-Balcázar<sup>1</sup>, Ma. del Carmen Lara-Tamburrino<sup>10</sup>, Ana Lluch-Hernández<sup>11</sup>, Antonio Maffuz-Aziz<sup>7</sup>, Víctor M. Pérez-Sánchez<sup>3</sup>, Adela Poitevin-Chacón<sup>12</sup>, Efraín Salas-González<sup>13</sup>, Laura Torrecillas-Torres<sup>9</sup>, Vicente Valero-Castillo<sup>5</sup>, Yolanda Villaseñor-Navarro<sup>3</sup> y Jesús Cárdenas-Sánchez<sup>14\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Geriátría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano, Hellion, TEC Salud, Monterrey, N.L., México; <sup>3</sup>Departamento de Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México; <sup>5</sup>Anderson Cancer Center, The University of Texas, Houston, TX, EE.UU.; <sup>6</sup>Fundación Salvati A.C., Ciudad de México, México; <sup>7</sup>Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; <sup>8</sup>Instituto de Enfermedades de la Mama, Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM), Ciudad de México, México; <sup>9</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México; <sup>10</sup>Grupo CT Scanner de México, Ciudad de México, México; <sup>11</sup>Departamento de Oncología Médica, Hospital Clínico, Valencia, España; <sup>12</sup>Departamento de Radioterapia, Médica Sur, Ciudad de México, México; <sup>13</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Occidente, IMSS Guadalajara, Jal., México; <sup>14</sup>Departamento de Oncología, Centro Médico de Colima, Col., México

### Resumen

El cáncer mamario impacta en diversas esferas de la vida del paciente y su entorno familiar y social. Se trata de una enfermedad compleja que requiere un abordaje multidisciplinario tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, así como en lo relativo al manejo de la toxicidad mediata y tardía del tratamiento sistémico y la radioterapia y también los aspectos psicológicos. Los cuidados paliativos y el manejo del dolor se incorporan cada vez más tempranamente al tratamiento en beneficio de los pacientes. Actualmente se ha incorporado a los genetistas a este abordaje multidisciplinario debido a los avances en genotipificación y terapias dirigidas. La difusión de este consenso contribuye a la actualización y homogeneidad de criterios de manejo del cáncer mamario y el objetivo de este artículo es el presentar la actualización en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Cuidados multidisciplinares. Consenso.

### Mexican breast cancer consensus. Multidisciplinary care in breast cancer

### Abstract

Breast cancer impacts various spheres of the patient's life and their family and social environment. It is a complex disease that requires a multidisciplinary approach both for diagnosis and treatment, as well as for managing mediate and late toxicity

#### \*Correspondencia:

Jesús Cárdenas-Sánchez

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

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

Fecha de recepción: 28-11-2023

Fecha de aceptación: 28-11-2023

DOI: [10.24875/j.gamo.23000101](https://doi.org/10.24875/j.gamo.23000101)

Disponible en internet: 26-01-2024

Gac Mex Oncol. (ahead of print)

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

from systemic treatment and radiotherapy, as well as psychological aspects. Palliative care and pain management are being incorporated earlier and earlier into treatment for the benefit of patients. Geneticists have now been incorporated into this multidisciplinary approach due to advances in genotyping and targeted therapies. The dissemination of this consensus contributes to the updating and homogeneity of breast cancer management criteria and the objective of this article is to present the update on the multidisciplinary management of breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer. Multidisciplinary treatment. Consensus.

## Toxicidad mediata/tardía del manejo sistémico y locoregional

### Toxicidades sistémicas a mediano y largo plazos

El diagnóstico oportuno y la implementación de nuevos avances terapéuticos han mejorado el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama temprano e incrementado de forma importante el número de sobrevivientes. Es por ello que las toxicidades derivadas del tratamiento médico son de particular importancia y el estar familiarizado con el manejo recomendado de estas resulta fundamental, dado el gran impacto que producen en la calidad de vida de las supervivientes<sup>1</sup>.

## CARDIOTOXICIDAD

### Antraciclinas

La cardiotoxicidad relacionada con el uso de antraciclinas se presenta como disfunción sistólica derivada del daño al miocito y su reemplazo por tejido fibrótico por estrés oxidativo e inhibición de la topoisomerasa II, manifestándose en el ecocardiograma con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esta toxicidad es dependiente de la dosis y aumenta considerablemente cuando las dosis acumuladas de doxorubicina son mayores de 400 mg/m<sup>2</sup> y de 900 mg/m<sup>2</sup> para epirubicina. La incidencia es variable y dependiente de diferentes factores asociados y del método con el cual se evalúa la función cardíaca; se ha reportado en adultos desde un 7% por FEVI a un 45% por *strain* cardíaco<sup>2</sup>.

Factores de riesgo asociados:

- Edad mayor de 65 años.
- Historia de hipertensión, diabetes o comorbilidades cardíacas.
- Obesidad.
- Dosis acumuladas altas (1% de riesgo con dosis de 240 mg/m<sup>2</sup>, 5% con 400 mg/m<sup>2</sup> e incremento drástico del riesgo a partir de 550 mg/m<sup>2</sup> de adriamicina).
- Historia de radiación a mediastino.
- Combinación con otros agentes cardiotoxicos.

Dentro de las características clínicas que se pueden asociar a la cardiotoxicidad por antraciclinas se pueden mencionar:

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Palpitaciones.
- Arritmias.
- Elevación de biomarcadores como troponinas, péptido natriurético tipo B.

La insuficiencia cardíaca asociada a antraciclinas se considera un diagnóstico de exclusión y se debe sospechar en el contexto de un paciente que recibió antraciclinas como tratamiento oncológico y que tiene factores de riesgo asociados. Se considera que la disfunción ventricular asociada a antraciclinas es significativa cuando hay un descenso > 10% de un FEVI basal  $\leq 40\%$  o  $\leq 15\%$  de un FEVI basal < 50%<sup>3</sup>.

Recomendaciones:

- Realizar ecocardiograma con obtención de FEVI y *strain* a toda paciente que recibirá tratamiento con antraciclinas. En caso de no estar disponible un ecocardiograma o no ser posible realizarlo, se sugieren técnicas de imagen nuclear para evaluación de FEVI (MUGA) o resonancia magnética cardíaca.
- No exceder dosis recomendada de antraciclinas
- Evitar el uso concomitante de agentes cardiotoxicos.
- Considerar el uso de esquemas de quimioterapia sin antraciclinas en pacientes con muy alto riesgo de cardiotoxicidad.
- Considerar el monitoreo seriado con FEVI o *strain* dependiendo de los factores de riesgo de la paciente.
- No usar de manera sistemática agentes cardioprotectores (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II, estatinas, ácido acetilsalicílico), a menos que tengan indicaciones adicionales.
- Monitorización clínica de síntomas y en su caso referencia oportuna a cardiología.

### Trastuzumab y otros agentes anti-HER2

La cardiotoxicidad por agentes anti-HER2 es una preocupación constante cuando se administran estos

tratamientos. Sin embargo, generalmente se considera reversible. Su fisiopatología no se comprende del todo, pero no es dependiente de la dosis y se relaciona con el daño causado por el bloqueo anti-HER2 a nivel de los miocitos cardiacos. La incidencia de insuficiencia cardiaca por terapia anti-HER2 es del 1.5 al 5%; la disminución asintomática de la FEVI puede ser del 4 al 20%. Los factores de riesgo son similares a los comentados en cardiotoxicidad por antraciclinas<sup>4,5</sup>.

El manejo con betabloqueadores e IECA pueden mejorar la FEVI, sin embargo no se recomiendan de manera sistemática<sup>6</sup>.

Recomendaciones:

- Ecocardiograma, MUGA o en casos especiales resonancia magnética cardiaca antes del inicio del tratamiento anti-HER2 y cada tres meses hasta finalizarlo (meses 0, 3, 6, 9 y 12). En pacientes con enfermedad metastásica se recomienda personalizar la vigilancia, dado que muchas reciben terapia anti-HER2 por periodos muy largos.
- Si hay disminución de la FEVI (< 40% o una caída  $\geq$  10% del basal) se debe suspender el tratamiento y abordar la insuficiencia cardiaca.
- Bajo la estrecha supervisión de cardiología es posible reiniciar el tratamiento si la FEVI mejora.

### NEOPLASIAS MIELOIDES ASOCIADAS A TRATAMIENTO

La leucemia mielocítica aguda y el síndrome mielodisplásico se han relacionado con el uso de agentes que causan daño al ADN, como la quimioterapia citotóxica, y se presentan entre cinco a siete años después del tratamiento. El riesgo asociado con el uso de taxanos no se encuentra del todo definido, dada la relativamente reciente introducción de estos fármacos<sup>7</sup>.

Posterior a la terapia antineoplásica la tasa acumulada de neoplasias mieloides a cinco años es del 0.24%, incrementándose hasta el 0.48% a los 10 años de finalizado el tratamiento. En comparación con pacientes tratadas únicamente con cirugía, el uso de quimioterapia presenta un riesgo 6.8 veces mayor y se incrementa 7.6 veces si son tratadas con quimioterapia y radioterapia (RT)<sup>8</sup>.

La presentación clínica es variable, pero la mayoría presentan manifestaciones que asemejan leucemias agudas o síndrome mielodisplásicos, con signos y síntomas asociados a pancitopenia. Se debe sospechar una neoplasia mieloides asociada a tratamiento en pacientes con exposición previa a agentes citotóxicos y que presenten manifestaciones clínicas y de laboratorio (pancitopenia, leucocitosis, blastos o células

inmaduras en sangre periférica o medula ósea) compatibles con síndromes leucémicos<sup>9</sup>.

Finalmente, con la reciente aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los inhibidores PARP (poli(ADP)-ribosa polimerasa) en el tratamiento adyuvante para pacientes con variante patogénica *BRCA1/2* germinal, existe la posibilidad de desarrollo de síndrome mielodisplásico en este grupo. Si bien los reportes de este evento adverso son < 1%, se requiere de un seguimiento mayor a largo plazo<sup>10</sup>.

### NEUROPATÍA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

La neuropatía es una complicación frecuente en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia, principalmente con taxanos, siendo esta una causa importante para el detrimento de la calidad de vida. La neuropatía se considera dependiente de la dosis, su incidencia es del 13 al 27% y varía según el tipo y frecuencia de la quimioterapia utilizada. Los factores vinculados con esta toxicidad son: edad avanzada, raza, obesidad, diabetes *mellitus* e historia de abuso de alcohol<sup>11</sup>. Sus manifestaciones clínicas son principalmente sensitivas (disestesias, parestesias, etc.) y en casos severos puede ser incapacitante y/o permanente. A la fecha no existe un método preventivo eficaz y las opciones terapéuticas tienen beneficio limitado<sup>12,13</sup>.

Prevención:

- Mantener una rutina de ejercicio apropiada para cada paciente antes, durante y después del tratamiento.
- En pacientes que hayan recibido taxanos, verificar niveles de vitamina D y realizar suplementación en caso de deficiencia.

Tratamiento:

- Ajuste y reducción de dosis de agente citotóxico.
- Intervención de terapia física y rehabilitación. Si bien no han tenido evidencia sólida, se considera que el ejercicio regular es un hábito benéfico para todos los pacientes.
- La duloxetina ha demostrado en estudios pequeños que la dosis de 30 mg al día por 1 semana y aumento a 60 mg al día por 4 semanas ha demostrado disminuir significativamente el dolor y mejorar la calidad de vida en pacientes que recibieron taxanos y platinos<sup>14</sup>.
- Los gabapentinoides han demostrado beneficio limitado en estudios clínicos; su efecto aparece a dosis altas y después de semanas a meses de tratamiento. Su administración está limitada por la somnolencia y cansancio que ocasionan<sup>15</sup>.
- Opioides en casos severos.

- Antidepresivos: nortriptilina, venlafaxina y fluoxetina carecen de evidencia en pacientes con neuropatía asociada con el uso de taxanos<sup>16</sup>.
- La acupuntura ha tenido datos limitados, pero no se descarta la posibilidad de beneficio para algunos pacientes seleccionados<sup>17</sup>.
- Terapia de relajación y ocupacional.
- Neuroestimulación eléctrica y masajes.

## FATIGA

Se denomina así a la sensación persistente de cansancio no proporcional con las actividades físicas. Se presenta hasta en el 80% de las pacientes tratadas con quimioterapia y hormonoterapia, pudiendo persistir por 6 a 12 meses después de finalizado el tratamiento en hasta el 30% de las pacientes. Las estrategias terapéuticas son limitadas y de lenta mejoría<sup>18</sup>. En pacientes tratadas con enfermedad metastásica, dada la duración del tratamiento, la fatiga es un problema no solo frecuente, sino también constante en muchas pacientes.

Recomendaciones:

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

Intervenciones:

- Incremento de la actividad física apropiada para cada paciente y de manera regular (150 min de ejercicio aeróbico moderado a la semana y dos a tres sesiones de entrenamiento de fuerza)<sup>19</sup>.
- Para pacientes que no se encuentren en condición de ejercitarse, se recomienda caminata u otra terapia física.
- Terapias cognitivas y psicosociales. Técnicas de relajación, grupos de apoyo, etc.<sup>20</sup>.
- Intervenciones mente-cuerpo: yoga, acupuntura, masaje.
- Tratamiento farmacológico: solo considerarlo cuando todas las alternativas previamente mencionadas no han tenido impacto. El modafinilo o metilfenidato pueden ayudar en casos de fatiga severa. La evidencia sugiere que la mejoría en los síntomas es frecuente cuando se emplea modafinilo durante el tratamiento, con eficacia limitada en pacientes que han concluido la terapia<sup>21,22</sup>.

## DISFUNCIÓN COGNITIVA

Las causas de esta compleja toxicidad, que se presenta a mediano y largo plazo, son hasta el momento poco claras, sin embargo puede presentarse con el tratamiento de quimioterapia y terapia endocrina. Existen reportes que señalan que del 17 al 75% de las mujeres sufren cambios cognitivos a causa del tratamiento y por el impacto del diagnóstico. La disfunción cognitiva se puede manifestar como alteración de la memoria, niebla mental, dificultad para concentrarse, etc. En la actualidad no existen intervenciones comprobadas para la prevención y el manejo de las alteraciones cognitivas y las guías internacionales no proponen lineamientos específicos. En pacientes con deterioro cognitivo persistente, la evaluación neurocognitiva resulta fundamental<sup>23,24</sup>.

Recomendaciones:

- Optimizar factores modificables que pudieran incrementar la disfunción cognitiva (sueño, ejercicio, adecuada nutrición, reducción de estrés).
- Ejercicio físico, terapia ocupacional y de relajación.
- Rehabilitación cognitiva basada en entrenamiento cerebral por medio de programas computacionales asistidos por un neuropsicólogo<sup>25</sup>.

## SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS INDUCIDOS POR TRATAMIENTO MÉDICO

La prevalencia de síntomas climatéricos inducidos por la quimioterapia y el tratamiento hormonal (bochornos, sudoraciones nocturnas, sequedad y atrofia vaginal, incontinencia, dispareunia, insomnio, irritabilidad, artralgias, fatiga) varía de acuerdo con la edad, el tipo de tratamiento endocrino, el estado menopáusico de las pacientes y el número de ciclos de quimioterapia administrados. Estos síntomas pueden tener una incidencia tan alta como un 77% para síntomas vasomotores<sup>26</sup>.

La vida sexual en general puede ser menos disfrutable debido a cambios en la imagen corporal y por uso de terapias sistémicas que modifican el eje hormonal y se asocian a disminución de la libido<sup>27</sup>.

La terapia hormonal de reemplazo (THR) como tratamiento para los síntomas menopáusicos cuenta con evidencia controversial, debido a que las variables en estos estudios son difíciles de controlar (THR oral o vaginal, estrógenos o estrógenos combinados, el tiempo de administración, etc.) y en ocasiones no son reportadas (etapa clínica, estado ganglionar, estatus de los receptores, etc.)<sup>28</sup>.

Pese a que esta evidencia no es concluyente, se considera que el uso de THR afecta el pronóstico de las pacientes, aumentando las posibilidades de recurrencia por cáncer de mama, tanto en general como locorregionales por cáncer de mama<sup>29</sup>. Con base en lo anterior, el presente consenso considera que el uso de THR está contraindicado en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

Recomendaciones generales:

- Suspensión de tabaquismo y limitar la ingesta de alcohol.
- Ejercicio físico.
- Respiración pausada, relajación muscular, meditación, yoga.
- Terapia cognitivo-conductual.
- Hipnosis.
- Acupuntura.
- El uso de venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, citalopram y escitalopram tiene efecto en el control de los bochornos, sin embargo no hay estudios comparando uno contra otro; se prefiere el uso de venlafaxina y citalopram por su menor interacción con CYP2D6, particularmente relevante en pacientes tratadas con tamoxifeno<sup>30</sup>.
- La gabapentina y la pregabalina han demostrado disminuir los síntomas vasomotores hasta en un 46 y 71%, respectivamente. Sin embargo, sus efectos adversos limitan la dosis y su uso generalizado.
- Lubricantes vaginales a base de agua, sin terapia hormonal, para disminuir incomodidad durante el día y la actividad sexual. En caso de dispareunia pueden utilizarse lubricantes y geles con lidocaína para aminorar las molestias<sup>31</sup>.
- Otras medidas no farmacológicas son el uso de dilatadores vaginales, ejercicios vaginales y láser vaginal, mostrando este último método resultados prometedores, pero inciertos a largo plazo<sup>32</sup>.
- El uso de estrógenos vaginales puede ser de utilidad en intervalos cortos para el tratamiento de resequeidad vaginal refractaria<sup>33</sup>.

### **INSUFICIENCIA OVÁRICA POR QUIMIOTERAPIA**

Todas las pacientes en edad fértil deben recibir asesoría acerca de la probable pérdida de la función ovárica y, de ser posible, ser referidas a un especialista en oncofertilidad. Actualmente están disponibles métodos exitosos de criopreservación y protocolos de estimulación y de protección ovárica. Se tiene evidencia de que la goserelina administrada de manera simultánea con la quimioterapia ayuda a preservar la función ovárica<sup>34</sup>.

En sobrevivientes con cáncer de mama, evidencia limitada sugiere que el embarazo posterior a un tratamiento no incrementa las tasas de recurrencia y no compromete la salud del producto. Se recomienda que las pacientes que deseen embarazarse lo consideren de dos a tres años después del término de la quimioterapia. Todas deberán recibir asesoría estrecha de su oncólogo y su ginecólogo<sup>35</sup>.

### **EVENTOS MUSCULOESQUELÉTICOS**

El uso de inhibidores de aromatasa se encuentra relacionado con mialgias, artralgias, rigidez articular y síndrome de túnel del carpo, entre otros eventos musculoesqueléticos<sup>36</sup>. Estos eventos indeseables pueden ser severos hasta en un tercio de las pacientes y requerir suspensión del tratamiento en un 10 a 20% de los casos<sup>37</sup>.

Recomendaciones:

- Ejercicio regular y adecuado para cada paciente, así como programa de rehabilitación física.
- Antiinflamatorios no esteroideos para control de dolor.
- Acupuntura.
- La duloxetina demostró mejoría de dolor a las 12 semanas de tratamiento<sup>38</sup>.
- Cambio de terapia endocrina a tamoxifeno.
- En casos seleccionados, la suspensión temporal por 2 a 8 semanas o *switch* a un inhibidor de aromatasa diferente puede mejorar los síntomas<sup>39</sup>.

### **INCREMENTO PONDERAL**

Mantener un peso adecuado tiene un rol importante en el seguimiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. La obesidad y el incremento de peso se han asociado a un pronóstico adverso, e incluso a disminuir la eficacia de la hormonoterapia adyuvante, ya que el aumento del índice de masa corporal puede impedir la supresión ovárica debido a un incremento en la síntesis de estrógenos en el tejido graso. La intervención más eficiente es el manejo multidisciplinario con actividad física regular, cambio de hábitos, modificación de dieta y terapia cognitiva conductual<sup>40</sup>.

### **DIARREA ASOCIADA A TRATAMIENTO**

La diarrea asociada a tratamiento normalmente se encuentra relacionada con quimioterapia, sin embargo el uso de nuevas terapias en el tratamiento adyuvante para cáncer de mama (neratinib, abemaciclib, pertuzumab,

capecitabina) se ha asociado fuertemente a este evento adverso. Si bien la toxicidad grado 3 o 4 es poco frecuente, la diarrea severa condiciona disminución la calidad de vida y en casos severos puede poner en riesgo la vida<sup>41</sup>. Si bien los mecanismos patogénicos de diarrea son diferentes entre estos medicamentos, las medidas para mejorar/disminuir la diarrea son compartidas y se debe considerar la prevención de diarrea cuando se prescriben agentes como el neratinib<sup>42</sup>. La educación a las pacientes sobre el manejo con agentes antidiarreicos es fundamental para un adecuado control.

- Diarrea no complicada (sin fiebre, sin dolor abdominal intenso o sangrado): tratamiento ambulatorio con hidratación oral, loperamida y otros antidiarreicos. En caso de persistencia o afeción a la calidad de vida se debe considerar reducción de dosis.
- Diarrea complicada: admisión hospitalaria, uso de soluciones intravenosas, valoración de electrolitos, considerar infección por *Clostridium difficile*. Se debe valorar reducción de dosis o suspensión del tratamiento.

#### EVENTOS ADVERSOS INMUNORRELACIONADOS

El uso de inhibidores de *check-point* está asociado a eventos adversos inmunorrelacionados (EAI). Su incidencia y el tipo específico de toxicidad es variable. Sin embargo, los ensayos clínicos describen cualquier grado de toxicidad del 15-90% en todas las neoplasias y específicamente en cáncer de mama puede ser de hasta el 40%, con tasas de EAI grado 3 o más cercanas al 12%<sup>43</sup>.

Los EAI incluyen toxicidades dermatológicas, gastrointestinales, endocrinológicas y otros eventos inflamatorios menos comunes. Su aparición durante el tratamiento con inmunoterapia es poco clara y depende del evento adverso desarrollado, pues puede ir desde la segunda semana de la administración, hasta semanas o meses después de finalizado el tratamiento. Para su diagnóstico es fundamental la sospecha clínica y en ciertos casos se debe suspender el inhibidor de *check-point* y usar inmunorreguladores (glucocorticoides, micofenolato de mofetilo, antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa, etc.) para el tratamiento de los EAI. Es importante el monitoreo de síntomas y de pruebas de función tiroidea y adrenal durante el tratamiento cada 4 a 6 semanas<sup>44</sup>. La incorporación de un equipo multidisciplinario (reumatólogos, neumólogos, endocrinólogos, gastroenterólogos, etc.) es indispensable para la atención apropiada de los EAI. La reintroducción de un inhibidor de *check-point* en caso de

EA, que ameritó suspensión de inmunoterapia, debe ser individualizado con base en la respuesta a inmunorreguladores, la severidad del evento y las opciones de tratamiento disponibles<sup>45</sup>.

#### ANTIRRESORTIVOS ÓSEOS

Los bisfosfonatos y el denosumab son terapias útiles en el manejo de pacientes con alto riesgo de desarrollar osteoporosis y fracturas, así como en el manejo de pacientes con alto riesgo de recurrencia. Si bien la terapia con antirresortivos óseos es bien tolerada, su uso se puede asociar a efectos adversos indeseables y poco frecuentes.

- Hipocalcemia: su incidencia varía desde el 6.8 al 11.4% siendo más frecuente con denosumab. Para minimizar el riesgo deben evaluarse los niveles de calcio y vitamina D previo al uso de agentes antirresortivos y en caso de deficiencia, realizar sustitución. La monitorización del calcio y vitamina D durante el tratamiento es recomendada<sup>46</sup>.
- Osteonecrosis de mandíbula: su incidencia es variable, pero se ha descrito una incidencia del 1-2% durante el primer año de tratamiento. Clínicamente puede existir dolor, infección o úlcera. El evento más relacionado con su aparición es la cirugía dentoalveolar, la cual debe ser evitada durante el uso de agentes antirresortivos óseos. En caso de presentarse osteonecrosis de mandíbula, la paciente deberá recibir analgesia, colutorios, antibióticos y desbridaciones<sup>47</sup>.
- Fracturas atípicas: presentes hasta un 1.8% de las pacientes que reciben denosumab o ácido zoledrónico. Estas fracturas son reportadas como fracturas subtrocantéricas y diafisarias del fémur, las cuales pueden ocurrir después de trauma mínimo o sin este<sup>48,49</sup>.

#### NEUTROPENIA ASOCIADA A INHIBIDORES DE CICLINAS 4/6

La neutropenia es el evento adverso hematológico más frecuente con el uso de inhibidores de ciclinas 4/6, debido a un efecto citostático en el ciclo celular<sup>50</sup>.

El riesgo de neutropenia febril es considerablemente menor al reportado con quimioterapia. No se recomienda el uso de factores estimulantes de colonias para el tratamiento de neutropenia por inhibidor de ciclinas 4/6, debido a que la suspensión del fármaco conduce a rápida recuperación del conteo de neutrófilos<sup>51</sup>. Si existe neutropenia importante y recurrente, la estrategia de manejo se basa en la reducción de dosis.

## Toxicidad por radioterapia

Es obligatorio el empleo de RT conformada 3D con planeación basada en volúmenes y el apego estricto a las dosis de tolerancia de cada órgano cercano a la zona de irradiación. El grupo de análisis cuantitativo de efectos clínicos en tejidos normales (QUANTEC) y otros grupos colaborativos internacionales han establecido límites de tolerancia para cada órgano y volumen de tratamiento. Es imprescindible la educación al paciente<sup>52,53</sup>.

### Toxicidad aguda

- Fatiga. Es mayor a la mitad del tratamiento y permanece así hasta 4-8 semanas posteriores al término de la RT<sup>54</sup>.
- Esofagitis. Puede aparecer a partir de la segunda semana de tratamiento en pacientes con RT a la región supraclavicular y se resuelve por completo 2-3 semanas posteriores a ella<sup>55</sup>.
- Dermatitis. Hasta el 95% de las personas desarrollarán radiodermatitis grado 1. El grado de afectación de la piel depende de múltiples factores. Esta complicación es reversible y no amerita suspensión del tratamiento, únicamente manejo adecuado y seguimiento estrecho<sup>56-58</sup>.

### Toxicidad subaguda y crónica

#### HIPOTIROIDISMO

Hasta el 21% de las personas pueden desarrollarlo durante los primeros nueve meses posteriores al término de RT cuando se trata la región supraclavicular. Idealmente deben tomarse pruebas de función tiroidea antes de iniciar la RT y durante los primeros seis meses posteriores al término de esta con seguimiento semestral durante los siguientes cinco años<sup>59</sup>.

#### NEUMONITIS

La toxicidad pulmonar se produce en el 1-5% de pacientes con cáncer de mama y RT. Los factores que aumentan el riesgo de neumonitis incluyen el uso concomitante de quimioterapia, hormonoterapia o terapias dirigidas, empleo de electrones, campo supraclavicular, antecedente de tabaquismo y neumopatías<sup>60</sup>.

#### TOXICIDAD CARDIACA Y CARDIOPROTECCIÓN

La toxicidad cardiaca es el resultado de la interacción de los diversos tratamientos oncológicos y

comorbilidades individuales. El espectro de presentaciones clínicas puede incluir enfermedades del pericardio, enfermedad arterial coronaria, infarto, valvulopatías y alteraciones del ritmo. La toxicidad temprana es subclínica con cambios identificables a partir de seis meses de haber finalizado RT en pacientes con cáncer de mama izquierda<sup>61</sup>. La toxicidad tardía se caracteriza por estenosis coronaria y cardiopatía isquémica con un periodo de latencia de 10 años. Énfasis añadido en el empleo de técnicas modernas y apego estricto a las recomendaciones dosimétricas<sup>62,63</sup>.

#### LINFEDEMA

En pacientes sometidas a ganglio centinela y RT a pared torácica, la adición de RT ganglionar no aumenta el riesgo de linfedema. En contraste, este riesgo aumenta significativamente en pacientes que se someten a disección axilar y RT a pared torácica o disección axilar y RT a pared torácica y ganglios regionales<sup>64</sup>. Para mayores detalles acerca del manejo y el abordaje para pacientes que desarrollan linfedema. Este tema se aborda de manera extensa en el apartado de rehabilitación.

#### CÁNCER INDUCIDO POR RADIACIÓN

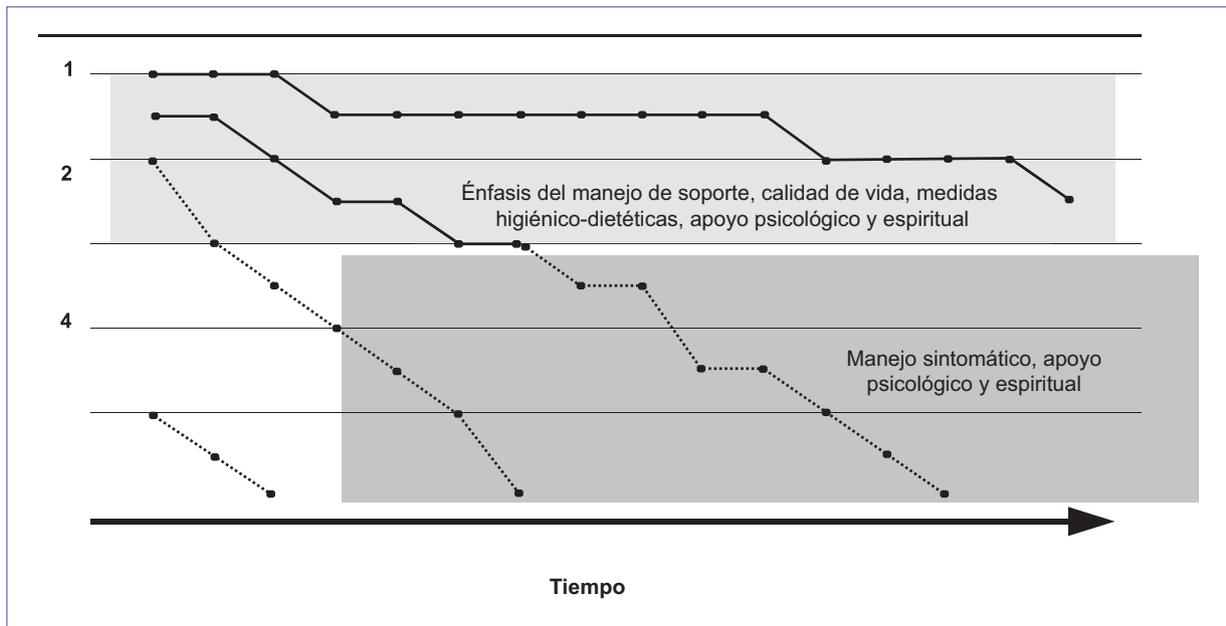
Existe un aumento en el riesgo de segundas neoplasias no mamarias asociadas a la RT a pared torácica por cáncer de mama (riesgo relativo [RR]: 1.12). El riesgo de padecer cáncer de pulmón, esofágico o sarcoma inducido por radiación debe tomarse en cuenta durante la planeación de RT (RR: 1.39, RR: 1.53 y RR: 2.53 respectivamente)<sup>65</sup>.

## Integración de cuidados de soporte y paliativos en el manejo de pacientes con cáncer de mama avanzado

### Introducción

Los avances en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama y el diagnóstico temprano han mejorado la supervivencia<sup>66-68</sup>. Sin embargo, el cáncer de mama metastásico o recurrente continúa siendo una enfermedad incurable, aunque tratable<sup>69</sup>. En la práctica de la oncología centrada en el paciente, además de los tratamientos antineoplásicos es importante considerar las necesidades físicas, psicológicas y espirituales<sup>70</sup>.

Las prioridades de soporte o cuidados paliativos de las personas con cáncer de mama avanzado varían a



**Figura 1.** Posibles trayectorias en la evolución del cáncer de mama metastásico. 1) Evolución lenta; 2) Deterioro gradual; 3) Progresión rápida; 4) Pronóstico pobre al diagnóstico. Estabilidad sintomática (línea continua) o carga sintomática importante (línea punteada). *Modificado de Kida et al.*<sup>71</sup>

lo largo de la enfermedad. En la trayectoria del cáncer las personas pueden experimentar cambios sintomáticos rápidamente progresivos, o bien tener síntomas estables por largos periodos (Fig. 1)<sup>71</sup>. El personal oncológico debe contar con conocimientos para brindar la atención de soporte y paliativa básica, colaborando de forma estrecha con especialistas en cuidados paliativos, desde el momento del diagnóstico<sup>70,72</sup>.

Los cuidados paliativos son la asistencia activa, holística, de personas de todas las edades con sufrimiento severo, relacionado con la salud debido a una enfermedad grave, y especialmente de quienes están cerca del final de la vida. Su objetivo es mejorar la calidad de vida de las personas, sus familias y sus cuidadores. Incluyen prevención, identificación precoz, evaluación integral y control de problemas físicos, incluyendo dolor y otros síntomas angustiantes, sufrimiento psicológico, sufrimiento espiritual y necesidades sociales<sup>73</sup>.

La integración temprana de los cuidados de soporte y paliativos al manejo de las personas con cáncer puede mejorar la calidad de vida, el control sintomático, la satisfacción de pacientes y familiares, la atención al final de la vida, la supervivencia y los costos de atención<sup>74</sup>. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) establece en su guía de manejo que los pacientes con cáncer avanzado deben recibir la atención

de cuidados de soporte y paliativos de manera temprana (Tabla 1)<sup>75</sup>, simultáneamente con los tratamientos antineoplásicos; igualmente, otras sociedades han emitido lineamientos y recomendaciones de la incorporación de los cuidados paliativos al manejo de pacientes con cáncer<sup>69,75,76</sup>.

### Evaluación de necesidades de cuidados paliativos

Es esencial la evaluación sistemática y estructurada de los síntomas físicos, psicológicos, psiquiátricos, alteraciones cognitivas, concepto de enfermedad y pronóstico, necesidades de atención, preocupaciones existenciales, así como distrés emocional y económico. Un buen control sintomático mejora la confianza de las personas con cáncer y sus familias.

El uso de instrumentos validados de evaluación de síntomas ayuda a identificar, tratar y dar seguimiento sintomático. La autoevaluación de síntomas mediante las diferentes escalas disponibles es importante, ya que los médicos tienden a subestimar su severidad, lo que impacta en la oportunidad de establecer un tratamiento que pueda contribuir a mejorar tanto el síntoma como la calidad de vida.

Es esencial en este modelo evaluar la complejidad sintomática del paciente, en ocho aspectos básicos:

**Tabla 1.** Integración de los cuidados de soporte y paliativos en la atención oncológica estándar

Los cuidados de soporte y paliativos deben iniciarse simultáneamente con el tratamiento antineoplásico. La referencia al servicio de cuidados de soporte y paliativos puede ser complementada con el abordaje habitual por el oncólogo. Esta referencia debe incluir a los familiares del paciente. (Evidencia basada en: los beneficios son mayores que los riesgos; calidad de la evidencia, intermedia; solidez de la recomendación, fuerte.)
Los componentes esenciales de los servicios de cuidados de soporte y paliativos deben incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Capacidad para establecer relaciones empáticas y comprometidas con pacientes y familiares</li> <li>– Manejo de síntomas, distrés y deterioro funcional (p. ej., dolor, disnea, fatiga, insomnio, ansiedad, depresión, etc.)</li> <li>– Estrategias para evaluar y educar sobre el concepto de enfermedad y pronóstico</li> <li>– Orientación para establecer metas de tratamiento</li> <li>– Evaluación y soporte de los mecanismos y necesidades de afrontamiento</li> <li>– Asistencia con toma de decisiones médicas</li> <li>– Coordinación con otros especialistas</li> <li>– Criterios de referencia y contrarreferencia</li> </ul>
En los pacientes recientemente diagnosticados con cáncer avanzado, el panel de expertos sugiere la incorporación de los cuidados de soporte y paliativos dentro de las primeras 8 semanas después del diagnóstico. (Evidencia basada en: consenso informal; calidad de la evidencia, intermedia; solidez de la recomendación, moderada.)
Deben existir en los modelos ambulatorios de oncología programas y recursos para proporcionar cuidados de soporte y paliativos de manera ambulatoria a pacientes muy sintomáticos o con necesidades físicas o psicosociales no satisfechas. (Evidencia basada en: los beneficios son mayores que los riesgos; calidad de la evidencia, intermedia; solidez de la recomendación, moderada.) <i>Adaptada de Dans et al.<sup>76</sup></i>

- Aspectos físicos del cuidado (síntomas).
- Aspectos psicológicos y psiquiátricos.
- Aspectos sociales.
- Aspectos espirituales, religiosos y existenciales.
- Aspectos culturales de la atención.
- Cuidado del paciente que se aproxima al final de la vida.
- Aspectos éticos de la atención.
- Discusión de planeación avanzada al final de la vida y voluntades anticipadas de acuerdo con la legislación vigente.

Dolor, fatiga, disnea, náuseas, depresión, ansiedad e insomnio son los síntomas más frecuentes<sup>77</sup>. Para obtener los mejores resultados de acuerdo con la etapa de la enfermedad y la carga sintomática debe incluirse en la toma de decisiones a médicos, personal paramédico, pacientes y cuidadores<sup>77</sup>. Una estrategia frecuentemente utilizada en los servicios de cuidados de soporte y paliativos son las reuniones familiares, en las que se abarcan aspectos médicos, metas de tratamiento, identificación de redes de apoyo y recomendaciones para el cuidador primario.

Esta evaluación de varios dominios no es común en las consultas oncológicas, que de manera habitual se enfocan principalmente en el tratamiento del cáncer, la respuesta a este y las complicaciones médicas, mientras se subvalúan los síntomas y las habilidades de afrontamiento, y la manera sistemática que realizan los servicios de cuidados de soporte y paliativos<sup>70-72,78</sup>.

La discusión de la evaluación oncológica-paliativa integral debe incluir la revisión, tanto de riesgos como de beneficios, de la terapia anticáncer y pronóstico, además de asegurar que la paciente y su familia comprenden la gravedad de la enfermedad. En este contexto, debe considerarse la opinión del oncólogo sobre el beneficio del envío a cuidados de soporte y paliativos (Fig. 2)<sup>71,79</sup>.

### **Manejo de síntomas por el oncólogo**

Los síntomas que presentan las personas con cáncer de mama son variados y cambiantes durante el proceso de la enfermedad, pero se acentúan en la etapa avanzada y en la fase terminal. Dolor, depresión, ansiedad, fatiga, disnea, insomnio, náuseas y pérdida de peso son síntomas frecuentes que ocasionan cada vez mayor dependencia y contribuyen de manera importante a incrementar su sufrimiento. Otros síntomas asociados a compresión medular, metástasis cerebrales, óseas, linfedema y anemia, impactan también negativamente en la calidad de vida<sup>80,81</sup>.

### **DOLOR**

El dolor por cáncer está presente hasta en el 70% de las personas con cáncer de mama avanzado, debido a la progresión de la enfermedad<sup>71,72,82</sup>. Su manejo requiere un enfoque que incluya las terapias antitumorales, terapia analgésica y atención psicológica. La causa más frecuente de dolor está relacionada con la

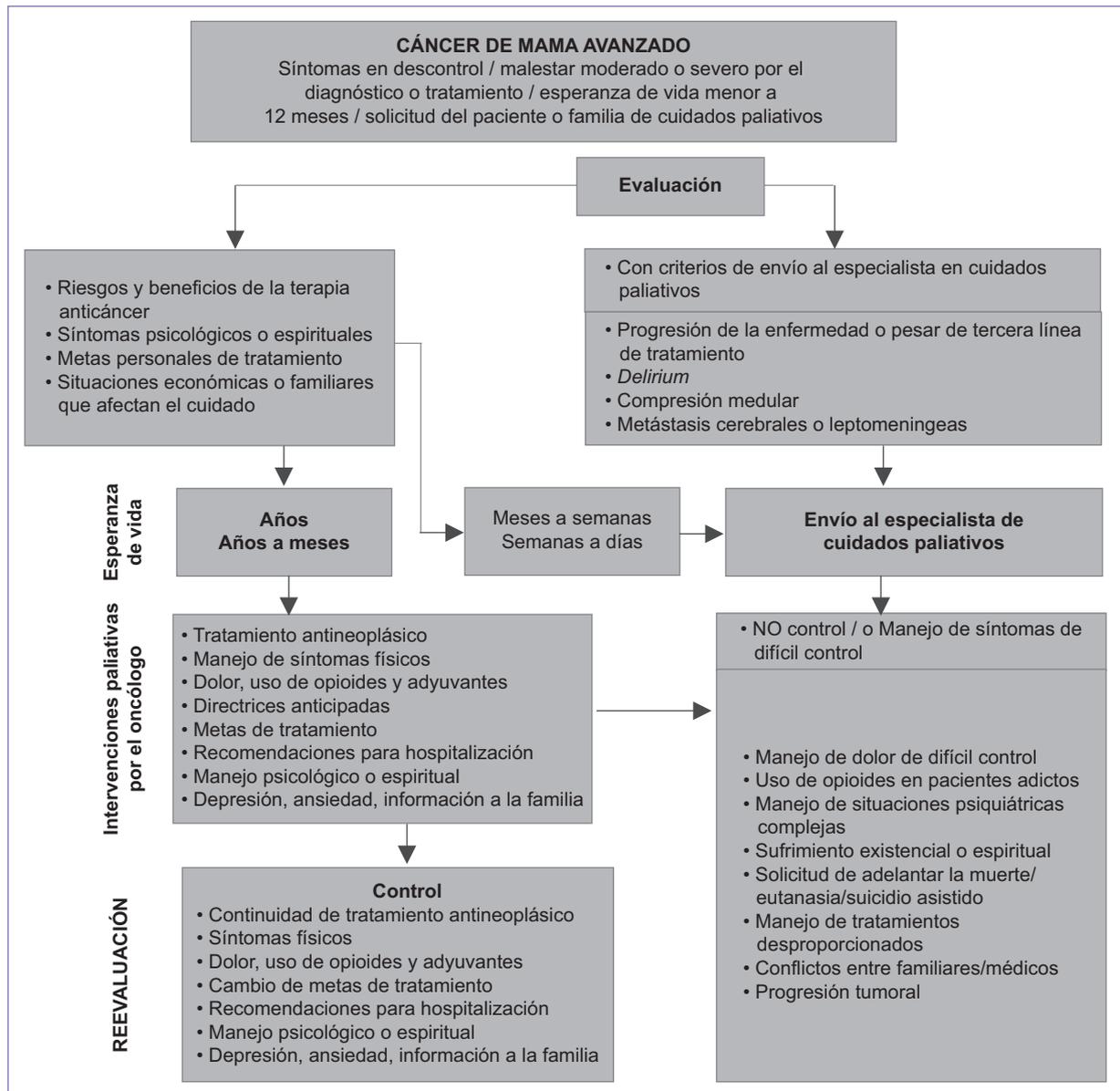


Figura 2. Papel del oncólogo en cuidados paliativos.

presencia de metástasis óseas y sus complicaciones. Otras causas incluyen el dolor por infiltración de la pared torácica, plexopatía braquial y dolor abdominal por distensión, entre otros.

Es importante que el oncólogo se familiarice con las opciones farmacológicas para manejo del dolor, particularmente el uso de opioides potentes, para el tratamiento de dolor severo.

La figura 3 muestra algunas recomendaciones para el manejo del dolor. Enfatizamos la importancia de consultar a especialistas en dolor y cuidados paliativos de forma temprana para manejar el dolor<sup>72</sup>.

Recomendaciones para integrar a las personas con cáncer de mama y sus cuidadores en el manejo del dolor:

- Brindar indicaciones médicas claras y por escrito.
- Enfatizar la importancia de contactar al médico, en caso de descontrol del dolor.
- Brindar estrategias de afrontamiento y automanejo.
- Identificar las expectativas del paciente en el control de síntomas.
- Brindar herramientas para evitar el desgaste del cuidador.
- Incluir estrategias de vida saludable, ejercicio y dieta.

## DISNEA

La disnea es un síntoma frecuente, que consiste en la experiencia subjetiva de malestar respiratorio, con sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad. El tratamiento de causas subyacentes debe ser considerado siempre (anemia, insuficiencia cardíaca, asma, infección pulmonar, etc.). Los opioides (dosis bajas de morfina oral) son el fármaco de elección para la paliación del síntoma. En la **figura 4** se describe el flujograma para su manejo<sup>71,72,82</sup>.

- Brindar técnicas de respiración.
- Acondicionar el área física en el domicilio.
- Implementar medidas no farmacológicas.

## FATIGA

La sensación de fatiga es frecuente en pacientes recibiendo tratamiento y puede persistir en supervivientes. La evaluación de este síntoma debe descartar factores potencialmente tratables como la anemia, disfunción tiroidea, dolor, depresión e insomnio.

## ANOREXIA

La anorexia y la pérdida de peso son frecuentes en pacientes con cáncer avanzado y contribuyen a la sensación de cansancio, siendo parte importante de las preocupaciones de la familia. El acetato de megestrol estimula el apetito, pero no mejora la calidad de vida ni incrementa la masa muscular, además de aumentar el riesgo de edema y fenómenos tromboembólicos. Los corticosteroides mejoran el apetito, sin embargo su uso prolongado ocasiona múltiples efectos secundarios.

## DELIRIUM

El *delirium* es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente en personas con cáncer de mama avanzado. Se caracteriza por una disfunción cerebral global de etiología indeterminada, caracterizada por fluctuaciones en el estado de alerta, atención, pensamiento, percepción, memoria, comportamiento psicomotor, emociones y ciclo de sueño-vigilia. Su etiología es multifactorial y puede ser hiperactivo o hipoactivo, este último es más frecuente y subdiagnosticado en pacientes con cáncer avanzado. Existen diferentes instrumentos de tamizaje para su evaluación, siendo el más simple el método de evaluación de confusión.

## Conclusión

El enfoque sintomático de soporte y paliativo, además de mejorar la calidad de vida, puede ayudar a pacientes y cuidadores a tener una visión realista de las metas de tratamiento a corto y largo plazo. Los síntomas contenidos en esta sección no abarcan la totalidad de problemas presentes en las personas con cáncer de mama avanzado, sin embargo dan una visión general del abordaje sintomático de soporte y paliativo para oncólogos que será, en todo momento, centrada en la persona y sus necesidades.

## Genética y cáncer mamario

### Introducción

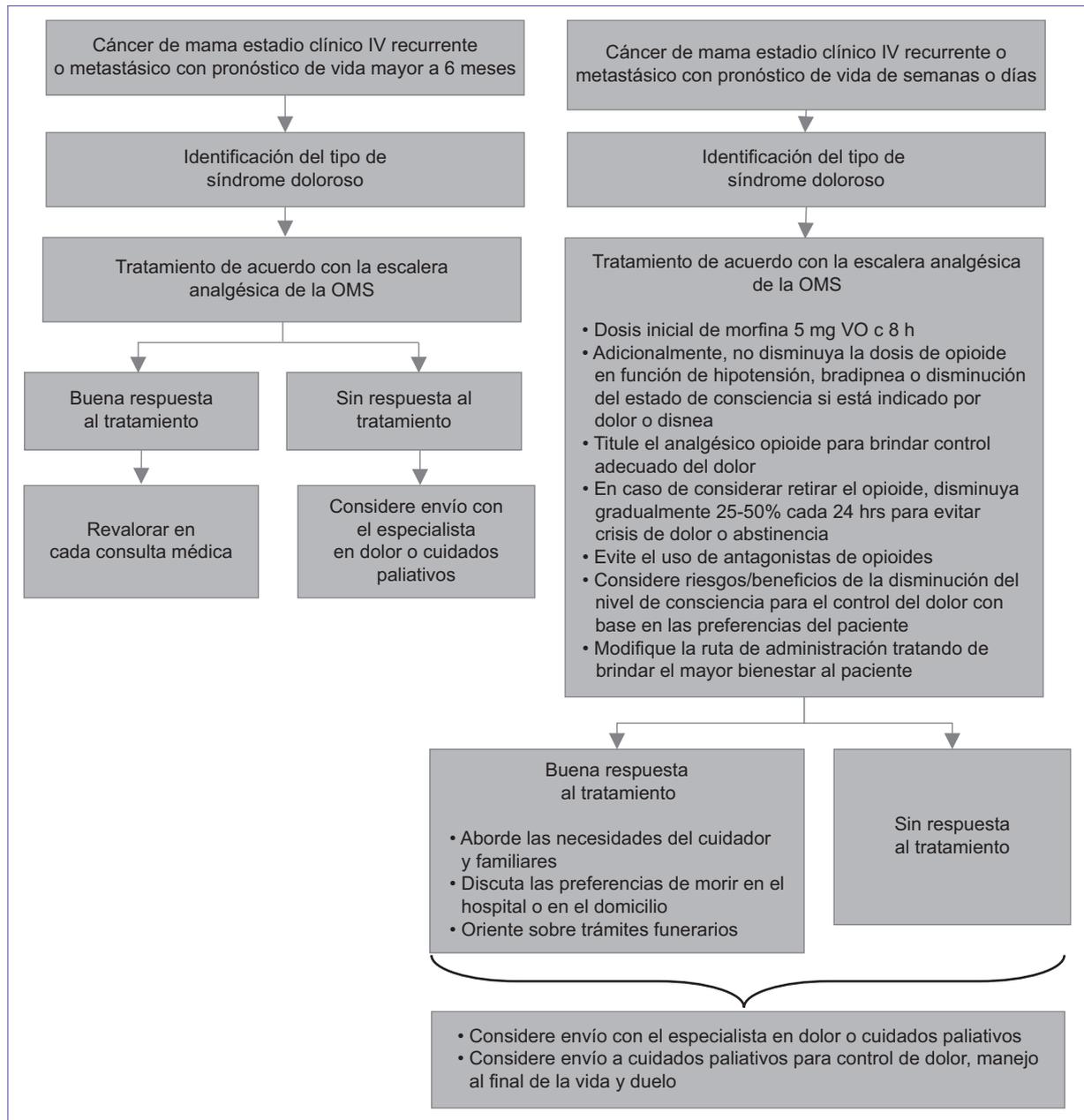
Aproximadamente el 20% de las personas con cáncer de mama tienen familiares de primer o segundo grado con antecedente de la misma enfermedad, lo que se considera una presentación familiar. Del 5 al 10% de los casos se asocian a un síndrome hereditario y el 25 al 40% de estas pacientes son menores de 35 años<sup>83,84</sup>.

Los genes relacionados con el cáncer hereditario de mama pueden dividirse en los que confieren alta susceptibilidad (> 50%) (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *NF1*, *PTEN*, *TP53*, *PALB2* y *STK11*) y moderada susceptibilidad (20 a 50%) (*ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D* y *NBS1*)<sup>84-86</sup>.

La prevalencia de las variantes patogénicas (VP) germinales de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población general varía entre 1 en 50 a 1 en 800, dependiendo del grupo étnico; siendo responsables del 3 al 8% de todos los casos de cáncer de mama. Dichas VP explican hasta el 60% de las presentaciones hereditarias de cáncer de mama y causan el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH)<sup>85-88</sup>.

Las mujeres portadoras de VP en *BRCA1* tienen un riesgo acumulado a los 80 años de hasta el 72% para desarrollar cáncer de mama y para *BRCA2* de hasta el 69%, mientras que el riesgo acumulado de presentar cáncer de mama contralateral es del 40 y 26% para portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente. El riesgo acumulado a los 80 años de desarrollar cáncer de ovario es del 39-58% con VP en *BRCA1* y del 13-29% con VP en *BRCA2*<sup>88,89</sup>.

El SCMOH tiene un modelo de herencia autosómico dominante, por lo que los familiares de primer grado de las personas portadoras tienen un riesgo del 50% de heredarlo<sup>86</sup>. Es esencial que el personal de salud

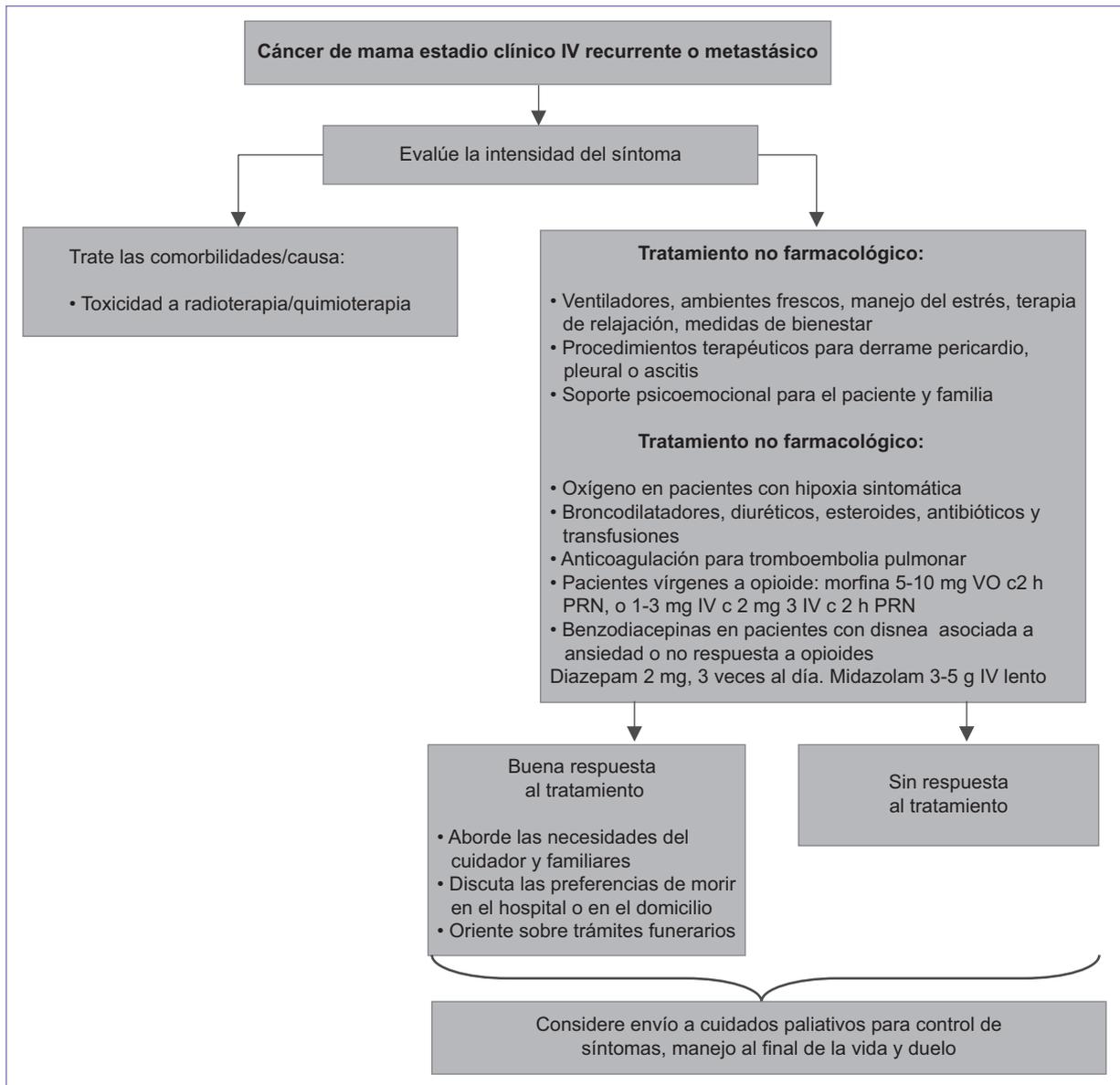


**Figura 3.** Manejo del dolor (adaptada de Levy et al.<sup>81</sup>). OMS: Organización Mundial de la Salud.

identifique a pacientes con alto riesgo de padecer cáncer hereditario, para su canalización con el equipo multidisciplinario, que debe incluir a un experto en genética del cáncer para una valoración integral. El tipo de cáncer y la edad al momento del diagnóstico en los familiares son claves para la integración de un síndrome de cáncer hereditario. En algunos casos puede no haber antecedentes de cáncer en la familia, pero esto no excluye la posibilidad de que se trate de un síndrome de

cáncer hereditario. Está indicado realizar el estudio molecular a la población de riesgo (Tabla 2)<sup>88,89</sup>.

Toda persona que se realice estudio molecular germinal debe recibir asesoramiento antes y después de la prueba. Una valoración incompleta o inadecuada se asocia con efectos adversos, entre los que se incluyen: efectos emocionales negativos, medidas quirúrgicas incorrectas y de seguimiento, así como interpretación errada de las pruebas, además de consecuencias económicas.



**Figura 4.** Manejo de la disnea.  
PRN: Por razón necesaria.

Los paneles multigenes para cáncer hereditario tienen un papel importante en el diagnóstico de estas personas; sin embargo, una de sus limitaciones es el desconocimiento del nivel de riesgo para muchos genes, falta de guías clínicas y alto porcentaje de variantes de significado clínico incierto (sin repercusión directa en el manejo clínico), y deben ser indicados por profesionales de la salud con entrenamiento en el tema, para una interpretación cuidadosa de los resultados y el consiguiente asesoramiento. Incluso en personas que cumplen criterios clínicos para un síndrome de cáncer hereditario, el resultado de un panel puede

ser inesperado<sup>89,90</sup>. Este estudio no es un tamizaje que pueda ofrecerse a la población general.

Una vez que se identifica un portador/a de VP de alto/moderado riesgo se debe ofrecer el estudio en cascada a familiares en riesgo y de acuerdo con la genealogía. En menores de 18 años, las pruebas genéticas generalmente no se recomiendan cuando los resultados no impactan el manejo médico, aunque puede solicitarse en casos en los que se sospechen VP en *TP53* o *NF1*<sup>89</sup>.

El fenotipo tumoral triple negativo se relaciona principalmente con VP en *BRCA 1*. Hasta el 20% de las personas con este fenotipo tumoral son portadoras de

VP germinales y, por tanto, esta característica se incluye en los criterios clínicos<sup>91,92</sup>.

En población mexicana un 30-40% de los casos diagnosticados con SCMOH puede tener una delección fundadora en *BRCA1* que consiste en la pérdida de los exones 9 al 12, por lo que debe buscarse intencionadamente<sup>93</sup>.

### **Seguimiento de paciente portador de variante patogénica de genes de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama**

Se recomienda iniciar con autoexploración mamaria mensual a partir de los 18 años; examen clínico anual o semestral, así como mastografía y resonancia magnética de mamas a partir de los 25 años<sup>89</sup>; sin embargo, la edad de inicio puede ser acorde con la edad más temprana de presentación en la familia. Para las mujeres de 76 años o más, el manejo debe ser considerado de forma individual.

Para las personas de sexo masculino al nacimiento se recomienda: autoexamen de tórax a partir de los 35 años, examen clínico de la pared torácica cada año, a partir de los 35 años y en aquellos con ginecomastia, realizar mamografía cada año a partir de los 50 años o 10 años antes del primer cáncer de mama masculino conocido en la familia (lo que ocurra primero).

### **Quimioprevención y otros procedimientos en pacientes con variantes patogénicas de genes de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama**

La quimioprevención con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa, la mastectomía reductora de riesgo y la combinación de mastectomía/ooforectomía-salpingectomía<sup>83,88</sup> solo deben ser consideradas en un grupo de personas cuidadosamente seleccionadas por un equipo multidisciplinario, con base en el riesgo objetivo de desarrollar cáncer mamario, así como el deseo personal después del asesoramiento genético.

## **Aspectos psicooncológicos en cáncer mamario**

### **Introducción**

La psicooncología se encarga de los aspectos psicológicos, sociales, culturales, antropológicos, ético-espirituales y de la sexualidad de personas con cáncer. El diagnóstico de cáncer mamario posee un significado amenazador y se presenta como un riesgo

prematureo de muerte. Este efecto dependerá de una variedad de factores como la edad, la situación socioeconómica, el afrontamiento ante la enfermedad y el apoyo social y emocional.

### **Problemas psicológicos**

Dentro de los problemas psicológicos más prevalentes en pacientes con cáncer de mama se encuentra el estrés, definido por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) como: «una experiencia emocional desagradable de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual, emocional), social y/o espiritual, que interfiera con la capacidad para enfrentar el cáncer, sus síntomas físicos y/o su tratamiento»<sup>94</sup>.

Distrés, depresión y ansiedad constituyen los problemas de salud mental más prevalentes. Estos problemas están asociados a alteraciones de sueño, dolor y fatiga principalmente en pacientes con cáncer metastásico<sup>95</sup>. Es fundamental el diagnóstico y tratamiento de estas patologías, así como el tipo de afrontamiento, ya que pueden influir en la duración de la estancia hospitalaria, el autocuidado, la adhesión terapéutica y la calidad de vida.

Pueden presentarse efectos en la sexualidad, sintomatología depresiva, ansiedad, alteraciones en la imagen corporal, problemas de relación de pareja, en el cuidado de los hijos, estigmatización y sensación de discriminación. A las personas con cáncer de mama sometidas a alguna intervención preventiva, les preocupa su fertilidad futura y su imagen corporal<sup>96,97</sup>. En sobrevivientes puede presentarse sintomatología ansiosa, menor función ejecutiva, alteraciones en la memoria de trabajo y problemas de concentración, en comparación con las personas sin antecedentes de cáncer.

Se ha identificado que los cuidadores(a)s primarios de este grupo de pacientes presentan afectaciones psicosociales como ansiedad, depresión y sobrecarga. Además, se ha reportado que el cáncer impacta significativamente en la relación de pareja<sup>98</sup>. Las personas más afectadas son aquellas que tienen pocas habilidades de resolución de problemas y dificultades conyugales previos al diagnóstico<sup>99</sup>.

### **Evaluación**

La **tabla 3** muestra cuatro herramientas breves, validadas en español, que pueden ser utilizadas para identificar a los pacientes y parejas con necesidades de intervención psicosocial.

**Tabla 2.** Criterios de la *National Comprehensive Cancer Network* versión 1.2023

Individuos con familiar portador de variante patogénica o probablemente patogénica (solo se buscará la variante patogénica conocida en la familia)*
Individuo con antecedente de prueba molecular parcial o limitada
Diagnóstico a cualquier edad: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Indicaciones terapéuticas (cáncer metastásico, HER2-) (inhibidores de PARP)</li> <li>– Tumor triple negativo</li> <li>– Tumores primarios múltiples (sincrónicos o metacrónicos)</li> <li>– Cáncer de mama lobulillar con historia personal o familiar de cáncer gástrico difuso</li> <li>– Varón con cáncer de mama</li> <li>– Ascendencia judía askenazi. Historia familiar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 familiar cercano con: cáncer de mama ≤ 50 años</li> <li>• Hombre con cáncer de mama</li> <li>• Cáncer de ovario</li> <li>• Cáncer de páncreas</li> <li>• Cáncer de próstata metastásico, de alto o muy alto riesgo ≥ 3 diagnósticos de cáncer de mama en el paciente y/o familiares cercanos (1.º, 2.º o 3.º grado)</li> </ul> </li> </ul>
≥ 2 familiares cercanos con cáncer de mama o cáncer de próstata.
Paciente con variante patogénica identificada en panel somático que podría tener implicación si se identifica de forma germinal.

\*Única indicación para no solicitar un panel multigenes.

Adaptada de *National Comprehensive Cancer Network, 2023*<sup>93</sup>.

## Terapia psicológica

### TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una alternativa terapéutica para personas con cáncer. Su objetivo es modificar las cogniciones y conductas que complican los problemas de salud por medio de técnicas basadas en la evidencia, buscando corregir patrones de pensamiento y creencias irracionales asociadas con el aspecto físico, el atractivo y la valía, mejorando los recursos de afrontamiento y promoviendo la autorregulación emocional.

Los objetivos de la TCC se dividen en: a) abordaje de problemas psicológicos asociados al diagnóstico, tratamiento, periodo de seguimiento, y b) manejo de efectos secundarios del tratamiento oncológico como: náuseas, vómitos, dolor, insomnio, incontinencia y disfunción sexual.

Existen diferentes formas de intervención psicológica profesional, que pueden clasificarse de la manera siguiente:

- Intervenciones educativo-informativas (*counselling*).
- Intervenciones psicoterapéuticas individuales (conductuales, cognitivas, dinámicas).
- Intervenciones mediadas por procesos psicológicos en grupo<sup>102</sup>.

La TCC modifica los patrones que contribuyen a los problemas; también puede emplear principios del condicionamiento y el aprendizaje para modificar comportamientos problemáticos. Adicionalmente, mejora el

control de algunos síntomas, el estado afectivo relacionado con situaciones concretas y el afrontamiento a la enfermedad en sus diversas fases<sup>103</sup>.

### TERAPIA DE DIGNIDAD

En pacientes con cáncer avanzado y en cuidados paliativos, esta modalidad terapéutica ha mostrado efectos positivos en el bienestar emocional.

### El autocuidado en cáncer de mama

En cáncer de mama, el fomento del autocuidado puede mejorar los resultados estéticos, nutricionales, reproductivos y sociales. Según el Modelo de Creencias de la Salud, cuatro variables definen las conductas de salud:

- Vulnerabilidad percibida. La persona debe percibirse vulnerable a la enfermedad.
- Gravedad percibida. La persona debe considerar que las consecuencias de la enfermedad son graves.
- Beneficios percibidos. La persona debe considerar que la conducta de salud mitigará la amenaza de la enfermedad.
- Barreras percibidas. La persona debe considerar que los aspectos negativos de la acción preventiva son superables.

**Tabla 3.** Evaluación y tratamiento psicooncológico

Objetivo	Instrumento	Periodo de tratamiento	Alternativas terapéuticas
<b>Pacientes con cáncer de mama</b>			
Evaluar el nivel de malestar emocional, necesidades, apoyo social y afrontamiento	Termómetro de malestar	Diagnóstico Inicio de tratamiento	Información Psicoeducación Validación emocional Técnicas de relajación
Evaluar el nivel de síntomas de ansiedad y depresión	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión HADS	Periodo de tratamiento Recurrencia de la enfermedad Tratamiento paliativo	Terapia cognitivo-conductual, psiquiatría y/o neurología Terapia de dignidad
<b>Parejas y cuidadores primarios informales de las pacientes</b>			
Conocer el grado de ajuste (acuerdo) que consideran las parejas dentro de su relación	Escala de Ajuste Diádico	Diagnóstico Inicio de tratamiento Periodo de tratamiento	Información Psicoeducación Terapia cognitivo-conductual
Evaluar el nivel de sobrecarga asociado al cuidado de la paciente	Escala de Evaluación de Desgaste de Zarit	Periodo de tratamiento Tratamiento paliativo	Terapia cognitivo-conductual

Novena versión: Alternativas de evaluación y tratamiento psicológico en paciente con cáncer. Adaptada de Galindo et al., 2015<sup>106</sup> y Galindo-Vázquez et al., 2015<sup>107</sup>.

La intervención del psicooncólogo puede representar un momento desencadenador clave para propiciar estas conductas.

## Rehabilitación física de la paciente con cáncer de mama

### Introducción

Los avances en los tratamientos y el incremento de la supervivencia de las personas con cáncer de mama demandan que los métodos de rehabilitación sean cada vez más efectivos para lograr una mejor calidad de vida. Después del tratamiento se pueden presentar complicaciones, algunas de las cuales se relacionan exclusivamente con los tumores primarios, otras con la disección ganglionar axilar, con la recanalización de los vasos linfáticos<sup>104</sup>, con el tratamiento oncológico (quimioterapia o RT), y/o con procesos infecciosos.

La rehabilitación física tiene tres etapas:

- Preventiva: reduce el impacto y severidad de las incapacidades esperadas.
- Restaurativa: busca mejorar y/o retornar al estado premórbido sin incapacidades significativas.
- Soporte: procura facilitar las herramientas para sobreponerse a las dificultades, teniendo una sensación de control y de elección. Trata de adaptar la

persona a las circunstancias que han cambiado con la enfermedad y su tratamiento.

### Linfedema

Las personas tratadas con disección axilar tienen riesgo de presentar linfedema, que se asocia con el número de ganglios linfáticos extirpados y uso de RT. El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo e impactan negativamente los resultados del tratamiento<sup>105-108</sup>. Instaurar una rehabilitación oportuna es fundamental<sup>109</sup>.

El linfedema tiene como complicaciones<sup>110</sup>:

- Infecciones recurrentes (linfagitis, erisipela, celulitis).
- Trastorno de la imagen corporal.
- Baja autoestima situacional y crónica.
- Deterioro de la interacción social.
- Trastorno de la identidad personal.
- Intolerancia a la actividad.
- Déficit de autocuidado.

### ETAPAS DEL LINFEDEMA

- Etapa 0: de latencia.
  - Sin datos clínicos de linfedema.
- Etapa I: reversible.
  - Aumento evidente de volumen.
  - Por lo general la elevación del miembro reduce el edema, pero no detiene su progresión.

- Etapa II: espontáneamente irreversible.
  - Volumen del miembro aumentado significativamente.
  - Fibrosis linfática (zonas de mayor estancamiento).
  - La elevación del miembro no reduce el edema.
- Etapa III: linfoestática.
  - Volumen del miembro aumentado significativamente.
  - Fibrosis linfática (zonas de mayor estancamiento)
  - Extremidades más propensas a infecciones.
  - Incapacidad física.

### **MANEJO DEL LINFEDEMA Y MOVILIDAD DE LA ARTICULACIÓN DEL HOMBRO EN PERSONAS TRATADAS CON INTENCIÓN CURATIVA**

La persona debe conocer el riesgo de presentar linfedema y sus consecuencias, y que este riesgo disminuye con la rehabilitación. Debe brindarse capacitación sobre el masaje de la cicatriz y movilización de fascia una vez retirados los puntos y drenajes. Esto es eficaz para reducir adherencias en los planos profundos, mejorar la flexibilidad y movilidad, disminuir el grosor de la cicatriz y piel sana circundante, y para prevenir el espasmo muscular del músculo pectoral mayor, hombro copado y capsulitis adhesiva.

La movilización de la articulación escapulohumeral debe iniciar desde el primer día posquirúrgico: flexión y extensión del hombro con el codo flexionado a 90°. No deben hacerse movimientos de abducción de hombro durante siete días, ya que los capilares linfáticos en la axila tardan ese tiempo en restablecerse.

A partir del octavo día se debe iniciar el movimiento del brazo, con ejercicios pasivos (con ayuda de otra persona) de flexión, abducción y rotación de hombro. Una vez logrado el arco de movimiento completo habrá de comenzar un programa de ejercicios activos para mantener el sistema linfático permeable y programa de estiramientos musculares de hombro para mantener una dinámica muscular adecuada. En caso de contar con catéter puerto, los ejercicios se adaptarán para prevenir futuras lesiones.

En pacientes con diagnóstico de linfedema se debe evitar:

- Cargar objetos pesados. Se puede trabajar la progresión con trabajo físico y con guía de un profesional.
- Dormir sobre el brazo afectado.
- Aumento de peso.
- Aplicar termoterapia o crioterapia.
- Acupuntura en el brazo afectado.
- Uso de diuréticos, salvo por indicación médica.

La prenda de compresión médica para disminución de riesgo (20-30 mmHg) deberá ser indicada por un

especialista en tratamiento de linfedema, brindando las indicaciones correspondientes para viaje, actividad física y realizar actividades de esfuerzo en el hogar y en el ámbito laboral.

El tratamiento indicado para linfedema es la terapia descongestionante compleja (TDC)<sup>111,112</sup> o tratamiento físico combinado<sup>113</sup>. Aunque el linfedema no tiene curación, este tratamiento puede reducirlo y controlarlo.

Los cuatro componentes de la TDC son:

- Cuidado de las uñas y la piel del cuadrante afectado.
- Drenaje linfático manual (DLM).
- Terapia compresiva con vendas de tracción corta o Circaid® y prendas de compresión médica.
- Ejercicios miolinfoquinéticos<sup>113</sup>.

Esta terapia no invasiva en la mayoría de los casos devuelve a la persona el control sobre su linfedema y la reincorpora a una vida funcional. Una persona que ya tiene linfedema debe recibir este tratamiento antes de usar una manga. El uso de la manga sin tratamiento causa edema de la mano y puede hacer pensar a pacientes y médicos que la manga no funciona.

El vendaje neuromuscular con la técnica adecuada y respetando la anatomía linfática se coloca con la intención de estimular el drenaje linfático (TDC); gracias a la elasticidad y adhesivo en S del vendaje, fisiológicamente estimula los receptores aferentes, ejerciendo un cambio de presión intersticial complementando favorablemente la intervención<sup>114</sup>.

La presoterapia secuencial con una presión de trabajo entre 20 y 40 mmHg y una duración de 20 a 45 minutos forma parte complementaria del DLM.

El ejercicio físico puede ayudar a controlar los síntomas musculoesqueléticos y de movilidad articular. La actividad física, en conjunto con el uso de analgésicos, tienen como objetivo ayudar a la persona con cáncer a mejorar su funcionalidad y restaurar el sentido del control sobre el dolor<sup>115</sup>. El drenaje linfático, el ejercicio y las prendas de compresión ayudan a reducir los niveles locales de los mediadores inflamatorios, que a menudo se asocian con edema y dolor<sup>116</sup>; alteración de la imagen corporal y disminución de la libido<sup>117</sup>.

### **Intervención de rehabilitación física en pacientes con enfermedad avanzada**

Las personas con cáncer de mama en etapas avanzadas pueden tener edema, disminución de la movilidad y úlceras en la piel. Esto dificulta las actividades de la vida diaria, generando pérdida de la independencia y deterioro de la calidad de vida del paciente y sus cuidadores<sup>118,119</sup>.

La intención de la terapia de rehabilitación en pacientes con enfermedad avanzada es, por lo tanto, mantener la autosuficiencia el mayor tiempo posible, preservando la movilidad y la fuerza muscular y disminuyendo el dolor. Esto incluye el uso de terapia descomestible compleja o tratamiento físico combinado. Adicionalmente será importante capacitar al cuidador/a primario/a en las técnicas para mantener, mejorar o disminuir la discapacidad.

## Conclusiones

En conjunto con el manejo oncológico, es necesario instituir medidas multidisciplinarias encaminadas a mejorar la calidad de vida y los desenlaces globales de las pacientes con cáncer de mama. La inclusión de expertos en rehabilitación, psicología, cuidados paliativos y genética es una parte fundamental del equipo para el tratamiento del cáncer de mama, y esta edición del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario hace especial énfasis en su inclusión temprana y en la toma de decisiones basadas en la evidencia.

## Financiamiento

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

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

## Bibliografía

1. Sestak I, Buus R, Cuzick J, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):545-53.
2. American Society of Clinical Oncology, Institute of Medicine. From cancer patient to cancer survivor: lost in transition: An American Society of Clinical Oncology and Institute of Medicine Symposium. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
3. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012;126(23):2749-63.
4. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3808-15.
5. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3792-9.
6. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4222-8.
7. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding risk. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3871-6.
8. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience. *J Clin Oncol.* 2015;33(4):340-8.
9. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(10):1342-93.
10. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.
11. Schneider BP, Zhao F, Wang M, et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(25):3051-7.
12. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(13):1359-67.
13. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1941-67.
14. Smith EM, Pang H, Ye C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial-CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(2).
15. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer.* 2007;110(9):2110-8.
16. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35(1):31-9.
17. Li K, Giustini D, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Oncol.* 2019;26(2):e147-e54.
18. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1840-50.
19. Segal R, Evans W, Johnson D, et al. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):657-65.
20. Yun YH, Lee KS, Kim YW, et al. Web-based tailored education program for disease-free cancer survivors with cancer-related fatigue: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1296-303.
21. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue. Version 2.2023. Pennsylvania: Plymouth Meeting; 2023.
22. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, et al. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol.* 2012;30(30):3687-96.
23. Azim HA Jr, de Azambuja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1939-47.
24. Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):309-18.

25. Dos Santos M, Hardy-Léger I, Rigal O, et al. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A 3-arm randomized trial. *Cancer*. 2020;126(24):5328-36.
26. Murthy V, Chamberlain RS. Menopausal symptoms in young survivors of breast cancer: a growing problem without an ideal solution. *Cancer Control*. 2012;19(4):317-29.
27. Carter J, Lacchetti C, Andersen BL, et al. Interventions to address sexual problems in people with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline adaptation of cancer care Ontario guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):492-511.
28. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res*. 2005;7(4):R535-40.
29. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, no or maybe? *Mol Cell Endocrinol*. 2021;525:111180.
30. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):655-60.
31. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902; quiz 3-4.
32. Lubián L. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022;13(2):71-100.
33. Cold S, Cold F, Jensen MB, et al. Systemic or vaginal hormone therapy after early breast cancer: A Danish observational cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(10):1347-54.
34. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372(10):923-32.
35. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):73-9.
36. Present CA, Bosserman L, Young T, et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer*. 2007;7(10):775-8.
37. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3877-83.
38. Henry NL, Unger JM, Schott AF, et al. Randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of duloxetine versus placebo for aromatase inhibitor-associated arthralgias in early-stage breast cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):326-32.
39. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):936-42.
40. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, et al. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):e303-e13.
41. Moschen AR, Sammy Y, Marjensberg Z, et al. The underestimated and overlooked burden of diarrhea and constipation in cancer patients. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(7):861-74.
42. Barcenás CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1223-30.
43. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
44. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 2.2023) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2023. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
45. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.
46. Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J*. 2008;38(8):635-7.
47. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1166-72.
48. Cadioux B, Coleman R, Jafarinasabian P, et al. Experience with denosumab (XGEVA®) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval. *J Bone Oncol*. 2022;33:100416.
49. Yang SP, Kim TW, Boland PJ, et al. Retrospective review of atypical femoral fracture in metastatic bone disease patients receiving denosumab therapy. *Oncologist*. 2017;22(4):438-44.
50. Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(3):283-98.
51. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918793326.
52. Latrèche A, Bourbonne V, Lucia F. Unrecognized thoracic radiotherapy toxicity: A review of literature. *Cancer Radiother*. 2022;26(4):616-21.
53. Fodor A, Brombin C, Mangili P, et al. Toxicity of hypofractionated whole breast radiotherapy without boost and timescale of late skin responses in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2022;22(4):e480-e7.
54. Kowalczyk L, Deuschmann C, Crevenna R. Radiotherapy-induced fatigue in breast cancer patients. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(3):236-42.
55. West K, Schneider M, Wright C, et al. Radiation-induced oesophagitis in breast cancer: Factors influencing onset and severity for patients receiving supraclavicular nodal irradiation. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2020;64(1):113-9.
56. Leventhal J, Lacouture M, Andriessen A, et al. United States Cutaneous Oncodermatology Management (USCOM) II: A multidisciplinary-guided algorithm for the prevention and management of acute radiation dermatitis in cancer patients. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(11):Sf3585693-sf35856914.
57. Tenorio C, de la Mata D, Leyva JAF, et al. Mexican radiation dermatitis management consensus. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2022;27(5):914-26.
58. Finkelstein S, Kanee L, Behroozian T, et al. Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review. *Support Care Cancer*. 2022;30(6):4663-74.
59. Miretean CC, Iancu RI, Iancu DPT. An underestimated toxicity radiation-induced hypothyroidism in patients multimodally treated for breast cancer. *J Clin Med*. 2021;10(23).
60. Mangesius J, Minasch D, Fink K, et al. Systematic risk analysis of radiation pneumonitis in breast cancer: role of cotreatment with chemotherapy, and targeted therapy. *Strahlenther Onkol*. 2023;199(1):67-77.
61. Bazylka DA, Lytvynenko OO, Demianov VO. Radiation-induced damage to the cardiovascular system after radiation therapy in women with breast cancer. *Probl Radiat Med Radiobiol*. 2022;27:60-83.
62. Eber J, Nannini S, Chambrelain I, et al. [Impact of thoracic irradiation on cardiac structures]. *Cancer Radiotherapie*. 2022;26(3):526-36.
63. Abraham A, Sanghera KP, Gheisari F, et al. Is radiation-induced cardiac toxicity reversible? prospective evaluation of patients with breast cancer enrolled in a phase 3 randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;113(1):125-34.
64. Lin H, Dong L, Jimenez RB. Emerging technologies in mitigating the risks of cardiac toxicity from breast radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2022;32(3):270-81.
65. McEvoy MP, Gomberrawalla A, Smith Smith M, et al. The prevention and treatment of breast cancer-related lymphedema: A review. *Front Oncol*. 2022;12:1062472.
66. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
67. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer [Internet]. USA: Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program, National Cancer Institute [consultado el 11 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
68. Unger-Saldaña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):465-77.
69. Lord SJ, Bahlmann K, O'Connell DL, et al. De novo and recurrent metastatic breast cancer-A systematic review of population-level changes in survival since 1995. *EJ Clin Medicine*. 2022;44:101282.
70. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast*. 2022;65:84-90.
71. Kida K, Olver I, Yennu S, et al. Optimal supportive care for patients with metastatic breast cancer according to their disease progression phase. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(4):177-83.
72. Burt M, Kamal AH. Practical strategies for optimizing and integrating palliative care in cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(12):97.
73. Palliative Care Definition [Internet]. Houston, TX: International Association for Hospice and Palliative Care; 2018. Disponible en: <https://hospicecare.com/what-we-do/projects/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition>
74. Hui D, Bruera E. Models of integration of oncology and palliative care. *Ann Palliat Med*. 2015;4(3):89-98.
75. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):96-112.
76. Dans M, Kutner JS, Agarwal R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Palliative care, version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(7):780-8.
77. Okon T, Christensen A. Overview of comprehensive patient assessment in palliative care [Internet]. UpToDate [actualización: 29 nov 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-comprehensive-patient-assessment-in-palliative-care>
78. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4<sup>th</sup> ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 4)<sup>th</sup>. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
79. Rohani C. Early and integrated palliative care as valuable support in patients with metastatic breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2):215-6.

80. Herny NI, Paluch-Shimon S, Berner-Wygoda Y. Palliative care: needs of advanced breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2018;10:231-43.
81. Levy M, Smith T, Alvarez-Perez A, et al. Palliative care version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):82-113.
82. International Association for Hospice and Palliative Care. Palliative care definition [Internet]. Houston, TX: International Association for Hospice and Palliative Care; 2018. Disponible en: <https://hospicecare.com/what-we-do/projects/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition>
83. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):193-200.
84. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes-a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol*. 2019;58(2):135-46.
85. Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, et al. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (review). *Oncol Rep*. 2013;30(3):1019-29.
86. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(1):1-8.
87. Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, et al. Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genetic Epidemiology Approach. *Front Oncol*. 2019;9:1429.
88. Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Pública Méx*. 2011;53:420-9.
89. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian and pancreatic (version 1.2023) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2023. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
90. LaDuca H, Polley EC, Yussuf A, et al. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med*. 2020;22(2):407-15.
91. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Liacuachqui M, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(2):389-94.
92. Zugazagoitia J, Pérez-Segura P, Manzano A, et al. Limited family structure and triple-negative breast cancer (TNBC) subtype as predictors of BRCA mutations in a genetic counseling cohort of early-onset sporadic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(2):415-21.
93. Frago-Ontiveros V, Velázquez-Aragón JA, Nuñez-Martínez PM, et al. Mexican BRCA1 founder mutation: Shortening the gap in genetic assessment for hereditary breast and ovarian cancer patients. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222709.
94. Campbell-Enns HJ, Woodgate RL. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review. *Psychooncology*. 2017;26(11):1711-21.
95. Brandão T, Schulz MS, Matos PM. Psychological adjustment after breast cancer: a systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology*. 2017;26(7):917-26.
96. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3355-77.
97. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO, et al. Comparison of younger and older breast cancer survivors and age-matched controls on specific and overall quality of life domains. *Cancer*. 2014;120(15):2237-46.
98. Vázquez OG, Castillo ER, Huertas LA, et al. Guía de práctica clínica para la atención psico-oncológica del cuidador primario informal de pacientes con cáncer. *Psicooncología*. 2015;12(1):87-104.
99. Manne S, Kashy DA, Siegel S, et al. Unsupportive partner behaviors, social-cognitive processing, and psychological outcomes in couples coping with early stage breast cancer. *J Fam Psychol*. 2014;28(2):214-24.
100. Galindo O, Benjet C, Juárez F, et al. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) en una población de pacientes oncológicos mexicanos. *Salud Ment*. 2015;38(4).
101. Galindo-Vázquez O, Benjet C, Cruz-Nieto MH, et al. Psychometric properties of the Zarit Burden Interview in Mexican caregivers of cancer patients. *Psychooncology*. 2015;24(5):612-5.
102. Matthews H, Grunfeld EA, Turner A. The efficacy of interventions to improve psychosocial outcomes following surgical treatment for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Psychooncology*. 2017;26(5):593-607.
103. Galindo-Vázquez O, Pérez-Barrientos H, Alvarado-Aguila S, et al. Efectos de la terapia cognitivo conductual en el paciente oncológico: una revisión. *Gac Mex Oncol*. 2013;12(2):108-15.
104. Dinas K, Kalder M, Zepiridis L, et al. Axillary web syndrome: Incidence, pathogenesis and management. *Curr Probl Cancer*. 2019;43(6):100470.
105. Connell F, Brice G, Jefferson S, et al. A new classification system for primary lymphatic displasias based on phenotype. *Clin Genet*. 2010;77:438-52.
106. Connell F, Gordo K, Brice G, et al. The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic displasia: an update forma 2010 to include molecular findings. *Clin Genet*. 2013;84(4):303-14.
107. Paiva C, Dutra C. Prevalencia de linfedema tras tratamiento de cáncer de mama en mujeres con sobrepeso. *Fisioter Pesqui*. 2016;23(3):263-7.
108. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:799.
109. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. *Breast J*. 2015;21(3):276-84.
110. Yélamos C, Montesinos F, Eguino A, et al. Impacto del linfedema en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología*. 2007;4(1):143-63.
111. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology*. 1985;171-80.
112. Morris C, Wonders K. Concise review on the safety of exercise on symptoms of lymphedema. *World J Clin Oncol*. 2015;6(4):43-4.
113. Ciucci JL, editor. Linfología. Sexto Consenso Latinoamericano para el tratamiento del linfedema. Guía de tratamiento [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Nayarit; 2017. Disponible en: <http://www.centrociucci.com.ar/descargas/6-Consenso-2017-nuevo3.pdf>
114. Thomaz J, Tamires S, Ferreira L. Efeito do uso do taping na redução do volume do linfedema secundário ao câncer de mama: revisão da literatura. *J Vasc Bras*. 2018;17(2):136-40.
115. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, et al. Cancer, physical activity, and exercise. *Compr Physiol*. 2012;(2):2775-809.
116. Vairo GL, Miller SJ, McBrier NM, et al. Systematic review of efficacy for manual lymphatic drainage techniques in sports medicine and rehabilitation: an evidence-based practice approach. *J Man Manip Ther*. 2009;17:e80-e89.
117. Cho Y, Do J, Jung S, et al. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary web syndrome following axillary dissection. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2047-57.
118. Gradalski T. Edema of advanced cancer: prevalence, etiology, and conservative management-a single hospice cross-sectional study. *J Pain Symptom Manage*. 2019;57(2):311-8.
119. Karki A, Simonen R, Malkia E. Impairments, activity limitations and participation restrictions 6 and 12 months after breast cancer operation. *J Rehabil Med*. 2005;37:180-8.