

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

Décima reunión  
Colima 2023



---

©2023 **Consenso Mexicano** sobre Diagnóstico y Tratamiento del **Cáncer Mamario**

Los contenidos son aportación científica y académica de los participantes en el Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario.

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

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

Fotografía de portada: **Lucía Domínguez**



En memoria de la Dra. Aura Argentina Erazo Valle, nuestra querida y admirada compañera y amiga, pionera del Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario.



**CONSENSO MEXICANO SOBRE DIAGNÓSTICO  
Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO  
DÉCIMA REVISIÓN**

## COORDINADORES

### **Dr. Jesús Cárdenas Sánchez**

Oncólogo médico  
Centro Médico de Colima  
Colima, México

### **Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha**

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

### **Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

Oncóloga médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

### **Dra. Claudia Arce Salinas**

Oncóloga médica  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

### **Dra. Verónica Bautista Piña**

Patóloga  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

### **Dra. Mariana Chávez MacGregor**

Oncóloga Médica  
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX,  
Estados Unidos

### **Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar**

Radiooncóloga  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán", SS  
Ciudad de México

### **Dra. María del Carmen Lara Tamburrino**

Radióloga  
Grupo CT Scanner de México  
Ciudad de México

### **Dra. Ana Lluch Hernández**

Oncóloga médica  
Hospital Clínico, Valencia  
España

### **Dr. Antonio Maffuz Aziz**

Cirujano oncólogo  
Centro Médico ABC,  
Ciudad de México

### **Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez**

Patólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

### **Dra. Adela Poitevín Chacón**

Radiooncóloga  
Médica Sur,  
Ciudad de México

### **Dr. Efraín Salas González**

Oncólogo médico  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jalisco, México

### **Dr. Enrique Soto Pérez de Celis**

Oncólogo Médico  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán", SS  
Ciudad de México

### **Dra. Laura Torrecillas Torres**

Oncóloga médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

### **Dr. Vicente Valero Castillo**

Oncólogo médico  
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX,  
Estados Unidos

### **Dra. Yolanda Villaseñor Navarro**

Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>17</b>
<b>I. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO</b>	<b>18</b>
<b>II. INFORMACIÓN Y FACTORES DE RIESGO</b>	<b>21</b>
<b>III. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO</b>	<b>23</b>
<b>IV. DIAGNÓSTICO TEMPRANO EVALUACIÓN DE LA MAMA POR IMAGEN</b>	<b>25</b>
1. Estudios de tamizaje.....	25
2. Estudios de imagen.....	26
2.1 Mastografía.....	27
2.2 Ultrasonido (US) mamario .....	31
2.3 Resonancia magnética.....	32
2.4 Estudios moleculares de la mama .....	34
<b>V. PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN GUIADOS POR IMAGEN (MAMA Y CADENAS GANGLIONARES)</b>	<b>36</b>
1. Introducción .....	36
2. Indicaciones de biopsia.....	37
2.1 Biopsia por aspiración (citología).....	38
2.2 Biopsia con aguja de corte (histológica) .....	38
3. Marcajes percutáneos prequirúrgicos de lesiones no palpables .....	40
3.1 Técnica molecular de localización de lesiones mamarias	40
Roll .....	41
Snoll .....	41
<b>VI. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO</b>	<b>41</b>
1. Recomendaciones para manejo y reporte de espécimen de cirugía conservadora .....	41
1.1 Indicaciones de transoperatorio.....	41
1.2 Manejo del espécimen .....	41
2. Recomendaciones para el informe histopatológico del carcinoma mamario infiltrante.....	42
2.1.1 Parámetros macroscópicos.....	42
2.1.2 Parámetros microscópicos.....	42
2.2 Evaluación de los TIL en carcinoma de mama invasor ....	44

2.3	Microcalcificaciones.....	46
2.4	Otras entidades asociadas.....	46
2.5	Diseccción axilar .....	46
3.	Recomendaciones para el manejo de especímenes post-tratamiento (neoadyuvancia) .....	46
4.	Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela .....	49
5.	Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tumor mamario.....	50
6.	Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de ganglio axilar con posible metástasis .....	50
7.	Recomendaciones para reporte de factores pronóstico- predictivos por inmunohistoquímica.....	50
7.1	Manejo del tejido .....	50
7.2	Criterios de interpretación .....	52
7.3	PDL-1 en cáncer de mama .....	55
7.4	Formato de informe.....	56
7.5	Control de calidad sistemático.....	57
7.6	Control de calidad externo .....	58
8.	Recomendaciones para biología molecular .....	58
8.1	Amplificación de HER2.....	58
8.2	Criterios de interpretación de las reacciones de hibridación para HER2 .....	58
8.3	Puntos de corte para FISH y SISH dual.....	59
8.4	Puntos de corte para CISH sencilla .....	59
8.5	Clasificación molecular del carcinoma mamario y su aproximación con inmunohistoquímica .....	60
8.6	Cáncer de mama triple negativo .....	60
8.7	Tipos especiales.....	61
8.8	Participación del patólogo en los estudios de firmas genómicas .....	64
9.	Recomendaciones para el reporte de carcinoma ductal <i>in situ</i> y lesiones precursoras de alto grado .....	64
9.1	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .....	64
9.2	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .....	66
9.3	Neoplasias papilares .....	66
9.4	Lesiones de células columnares .....	68
10.	Linfoma anaplásico de células grandes asociado al uso de implantes.....	68

## VII. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA TNM

		<b>71</b>
1.	Introducción .....	71
2.	Estudios de extensión para estadificación inicial .....	72

<b>VIII.</b>	<b>CARCINOMA <i>IN SITU</i></b>	<b>72</b>
1.	Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS).....	72
1.1	Recomendación de tratamiento local y regional.....	73
1.2	Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS).....	74
1.3	Enfermedad de Paget del pezón.....	74
1.4	Ganglio centinela en carcinoma <i>in situ</i> .....	75
1.5	Tratamiento con tamoxifeno e inhibidores de aromatasa	75
1.6	Seguimiento .....	75
<b>IX.</b>	<b>MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO</b>	<b>76</b>
1.	Manejo quirúrgico primario en cáncer de mama.....	76
1.1	Manejo perioperatorio del dolor con analgesia y anestesia regional.....	76
1.2	Cirugía conservadora .....	77
1.3	Mastectomía.....	79
1.4	Cirugía oncoplástica.....	79
1.4.1	Mastectomías preservadoras .....	84
1.5	Tratamiento quirúrgico de la axila .....	85
1.5.1	Omisión de evaluación axilar quirúrgica .....	88
1.5.2	Ganglio centinela .....	88
1.5.3	Disección de axila.....	89
1.6	Reconstrucción mamaria .....	93
1.6.1	Abordaje reconstructivo para defectos parciales.....	94
1.6.2	Abordaje reconstructivo tras mastectomía total.....	95
1.6.3	Transferencia grasa como adyuvante a la reconstrucción	97
1.6.4	Reconstrucción con colgajos .....	97
1.6.5	Reconstrucción y radioterapia.....	98
1.7	Mastectomía bilateral reductora de riesgo.....	99
1.8	Mastectomía reductora de riesgo contralateral (MRRC)..	103
2.	TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE.....	104
2.1	Definición, objetivos e indicaciones .....	104
2.2	Elección del tratamiento sistémico adyuvante.....	105
2.3	Momento óptimo para iniciar la quimioterapia adyuvante	105
2.4	Tratamiento adyuvante con quimioterapia .....	106
2.5	Tratamiento adyuvante con hormonoterapia .....	107
2.5.1	Carcinoma <i>in situ</i> .....	108
2.5.2	Carcinoma invasor.....	108
2.5.3	Hormonoterapia adyuvante extendida .....	109
2.6	Tratamiento adyuvante con terapias blanco .....	110
2.7	Perfiles genómicos y terapia adyuvante sistémica .....	111
2.7.1	Oncotype DX .....	111
2.7.2	<i>MammaPrint</i> .....	112
2.7.3	<i>EndoPredict</i> .....	112
2.7.4	PAM50 (Prosigna) .....	112
3.	Radioterapia postoperatoria en cáncer de mama temprano ..	113

3.1	Cáncer invasor .....	113
3.2	Irradiación parcial acelerada de la mama .....	113
3.3	Firmas genómicas y radioterapia postoperatoria.....	114
3.4	Boost a lecho quirúrgico .....	114
3.5	Irradiación ganglionar en cirugía conservadora y linfadenectomía axilar.....	114
3.6	Irradiación ganglionar en cirugía conservadora y ganglio centinela positivo.....	115
3.7	Cirugía conservadora y omisión de radioterapia.....	115
3.8	Radioterapia en mastectomía y etapas tempranas NO ....	115
3.9	Radioterapia en situaciones especiales .....	115
3.10	Radioterapia preoperatoria.....	118
3.11	Recurrencia locorregional y radioterapia.....	118
3.12	Radioterapia y embarazo .....	118
	Anexos de radioterapia .....	119
	Anexo 1. Especificaciones dosimétricas para los distintos esquemas de radioterapia postoperatoria en cirugía conservadora .....	119
	Anexo 2. Indicaciones de Boost a lecho quirúrgico en guías internacionales. ....	121
	Anexo 3. Especificaciones dosimétricas para los esquemas de radioterapia postmastectomía. ....	122
<b>X.</b>	<b>MANEJO NEOADYUVANTE</b>	<b>124</b>
1.	Introducción .....	124
1.1	Beneficios de la quimioterapia neoadyuvante .....	125
1.2	Desventajas de la quimioterapia neoadyuvante.....	125
2.	Quimioterapia neoadyuvante y terapias dirigidas .....	125
2.1	Cáncer de mama inflamatorio .....	126
3.	Hormonoterapia neoadyuvante.....	126
4.	Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante .....	127
5.	Tratamiento posterior a neoadyuvancia.....	127
5.1	Tratamiento quirúrgico.....	127
5.2	Tratamiento sistémico adyuvante.....	128
5.3	Radioterapia .....	129
	5.3.1 Radioterapia posoperatoria .....	129
	5.3.2 Radioterapia hipofraccionada postmastectomía .....	130
<b>XI.</b>	<b>TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO/RECURRENTE</b>	<b>132</b>
1.	Introducción .....	132
2.	Tratamiento sistémico.....	133
2.1	Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo .....	133

2.1.1	Tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas.....	134
2.1.2	Tratamiento hormonal en pacientes postmenopáusicas....	134
2.2	Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales positivos y HER-2 neu positivo (triple positivo) .....	135
2.3	Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales negativos y HER-2 neu positivo .....	136
2.3.1	Primera línea .....	136
2.3.2	Segunda línea y posteriores .....	136
2.4	Cáncer de mama metastásico/recurrente triple negativo o con receptores hormonales positivos HER-2 negativo no candidatas a hormonoterapia (BRCA positivo/negativo). 137	
2.4.1	Quimioterapia de primera línea: ¿en combinación o secuencial? .....	137
2.4.2	Sales de platino .....	138
2.4.3	Bevacizumab .....	139
2.4.4	Inmunoterapia.....	139
2.4.5	Inhibidores PARP .....	139
2.4.6	Anticuerpos conjugados .....	139
2.4.7	Duración del tratamiento .....	140
2.5	Bisfosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL) en metástasis óseas .....	140
3.	<b>Papel de la cirugía en enfermedad metastásica .....</b>	<b>140</b>
3.1	Resección de enfermedad metastásica .....	141
3.2	Resección del tumor primario en enfermedad metastásica .....	143
3.3	Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica .....	144
4.	<b>Radioterapia en enfermedad metastásica.....</b>	<b>144</b>
4.1	Radioterapia torácica en pacientes con enfermedad metastásica <i>de novo</i> .....	145
4.2	Metástasis óseas en enfermedad polimetastásica .....	145
4.3	Metástasis cerebrales .....	145
4.4	Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en enfermedad oligometastásica .....	146
4.5	SBRT en metástasis óseas y vertebrales .....	146
4.6	SBRT en metástasis hepáticas .....	146
4.7	SBRT en metástasis pulmonares .....	146
4.8	Radioterapia para control de síntomas .....	146
5.	<b>Evaluación y manejo de la recurrencia locoregional.....</b>	<b>147</b>
5.1	Manejo quirúrgico.....	147
5.2	Manejo con radioterapia.....	148
5.3	Manejo sistémico .....	149

<b>XII.</b>	<b>SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA Y EN ENFERMEDAD METASTÁSICA</b>	<b>149</b>
1.	Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa..	149
2.	Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica.....	150
<b>XIII.</b>	<b>CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES</b>	<b>151</b>
<b>XIV.</b>	<b>TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTAS MAYORES</b>	<b>154</b>
1.	Recomendaciones para valoración geriátrica.....	155
2.	Cálculo de expectativa de vida.....	157
3.	Toxicidad de la quimioterapia.....	157
4.	Recomendaciones específicas de tratamiento.....	158
<b>XV.</b>	<b>CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO Y A LA LACTANCIA</b>	<b>159</b>
1.	Lineamientos generales.....	159
2.	Diagnóstico.....	159
3.	Cirugía.....	160
4.	Radioterapia.....	160
5.	Tratamiento sistémico.....	160
6.	Pronóstico.....	162
7.	Otros aspectos.....	162
<b>XVI.</b>	<b>CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE</b>	<b>163</b>
1.	Introducción.....	163
2.	Tratamiento.....	163
<b>XVII.</b>	<b>MANEJO DE HISTOLOGÍAS POCO FRECUENTES</b>	<b>165</b>
1.	Tumor <i>phylloides</i> .....	165
2.	Histologías poco frecuentes en cáncer de mama.....	169
<b>XVIII.</b>	<b>TOXICIDAD MEDIATA/TARDÍA DEL MANEJO SISTÉMICO Y LOCORREGIONAL</b>	<b>178</b>
1.	Toxicidades sistémicas a mediano y largo plazos.....	178
2.	Toxicidad por radioterapia (RT).....	187
<b>XIX.</b>	<b>INTEGRACIÓN DE CUIDADOS DE SOPORTE Y PALIATIVOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO</b>	<b>189</b>
1.	Introducción.....	189
2.	Evaluación de necesidades de cuidados paliativos.....	191

3.	Manejo de síntomas por el oncólogo.....	192
<b>XX.</b>	<b>GENÉTICA Y CÁNCER MAMARIO</b>	<b>197</b>
<b>XXI.</b>	<b>ASPECTOS PSICOONCOLÓGICOS EN CÁNCER MAMARIO</b>	<b>200</b>
<b>XXII.</b>	<b>REHABILITACIÓN FÍSICA DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA</b>	<b>204</b>
<b>XXIII.</b>	<b>CÁNCER DE MAMA DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO</b>	<b>207</b>
1.	Introducción .....	207
2.	Atención a grupos vulnerables.....	208
3.	Otros grupos vulnerables: población transgénero .....	210
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>213</b>
	<b>PARTICIPANTES EN LA DÉCIMA REVISIÓN</b>	<b>256</b>

## INTRODUCCIÓN

Consensar, en medicina, es llegar a un común acuerdo sobre la experiencia y evidencia que deben prevalecer en una condición o práctica dada. Se basa en la evaluación, por un grupo representativo de expertos, de toda la información científica reciente disponible en un tema particular, a manera de proponer recomendaciones que confirmen o modifiquen la práctica médica hasta entonces vigente. Para que sus conclusiones sean válidas y por lo tanto útiles, se requieren de revisiones y actualizaciones frecuentes.

Por primera vez en nuestro país y en América Latina, en 1994 se realizó en Colima el primer Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, cuyas conclusiones publicadas fueron muy bien recibidas como guías de manejo por la comunidad oncológica nacional y las de otros países latinoamericanos. A partir de ese año, se han realizado nueve reuniones periódicas de revisión, en las que se actualizaron los conocimientos y la evidencia disponibles, incluyéndose los aspectos relacionados a otras subespecialidades y disciplinas vinculadas con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. También se han incorporado temas nuevos que responden a circunstancias emergentes. El Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario ha sido publicado en revistas especializadas y está disponible por vía electrónica en la página de este ([www.consensocancermamario.com](http://www.consensocancermamario.com)) y en las de otras instituciones y sociedades de oncología.

Para esta décima revisión, se realizó el trabajo presencial en enero 27 y 28 del 2023, constituyéndose un grupo de trabajo con 115 médicos reconocidos a nivel nacional, pertenecientes a todas las instituciones y especialidades relacionadas con esta enfermedad. En la reunión plenaria se presentaron las conclusiones de cada equipo por especialidad y se discutieron puntos controversiales para incorporar a los textos las modificaciones acordadas

La reunión realizada en la ciudad de Colima fue presenciada *vía streaming* por 1057 participantes, 40% del interior de la República Mexicana, 11% originarios de Centro y Sudamérica y 21% residentes,

El Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario ha tenido una significativa difusión ya que prácticamente todos los oncólogos del país están al tanto de sus conclusiones y las utilizan como una herramienta de apoyo para la toma de decisiones en su práctica oncológica diaria, de acuerdo a la encuesta recientemente publicada (*Martinez-Cannon et al. Clin Transl Oncol. 2023 Jan;*<sup>25</sup>*(1):151-159*). En esta ocasión se incluyó un capítulo sobre cáncer de mama desde una

perspectiva de género, dada una voluntad general de promover la equidad y el trato incluyente.

Esperamos que las conclusiones de la décima revisión, contribuyan a unificar criterios y hacer un uso racional y eficiente de los recursos, con el fin de ofrecer a los pacientes un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo y actualizado.

Para finalizar esta introducción, debemos decir que la reunión de consenso 2023 fue dedicada por todos los participantes, al recuerdo de nuestra querida y admirada amiga, compañera y coordinadora desde su inicio, la Dra. Aura Argentina Erazo Valle, fallecida recientemente.

## I. **EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO**

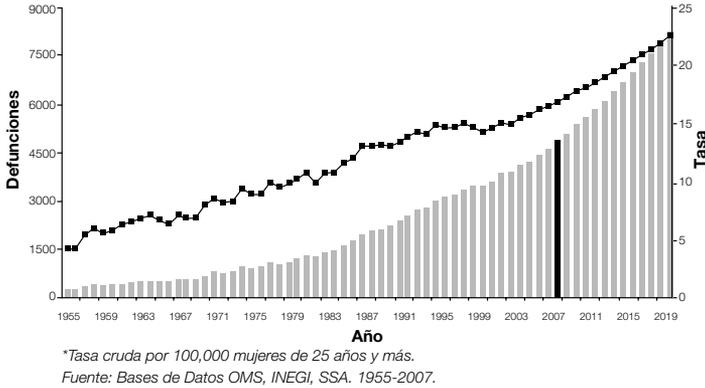
### 1. **Introducción**

El cáncer de mama es el tumor maligno en mujeres más frecuente en México y en el mundo y es la primera causa de muerte por cáncer, siendo responsable del 17% de la mortalidad asociada a neoplasias. En 2020 hubo más de 2.3 millones de casos y 685,000 muertes en el mundo, y se predice que para 2040 se incrementará a más de 3 millones de nuevos casos y un millón de muertes cada año.<sup>1</sup> El 45% de los casos se presentan en países de bajos o de medianos recursos (765,000) y el 55% del total de muertes por cáncer de mama ocurren en dichos países (287,100).

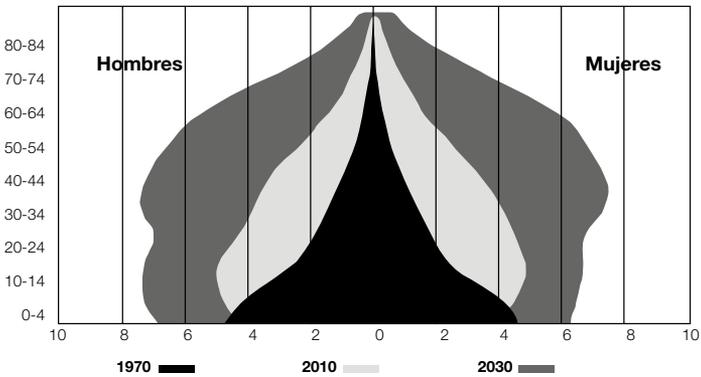
En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante, tanto en su incidencia como en su mortalidad, en las últimas tres décadas. De acuerdo con el informe del Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud, la incidencia se incrementó entre 2000 y 2013, llegando de 10.76 casos por 100,000 habitantes a 26.1 por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años, estimando 23,873 nuevos casos en 2013.<sup>2,3</sup> Para 2020, la incidencia en nuestro país fue de 39.5 y la mortalidad de 9.9 por 100,000 mujeres (**Figura 1**).<sup>4</sup> Este aumento se debe a factores como el envejecimiento poblacional, la «occidentalización» del estilo de vida, la obesidad, educación e información deficientes relativas a la enfermedad y a la carencia de un programa nacional de detección oportuna.<sup>5</sup>

En nuestro país ha habido un incremento constante de la expectativa de vida y del envejecimiento poblacional, causando que en el 2030 alrededor de 30 millones de mujeres estarán en los grupos de riesgo por edad (**Figura 2**).<sup>3</sup> Dado que la incidencia aumenta proporcionalmente al incremento en la edad, habrá también un aumento sustancial en el número

**Figura 1. Tendencia de la mortalidad y números de casos por cáncer de mama en México, 1955-2007 y proyección 2008-2020**



**Figura 2. Pirámide de población 1970-2030.**

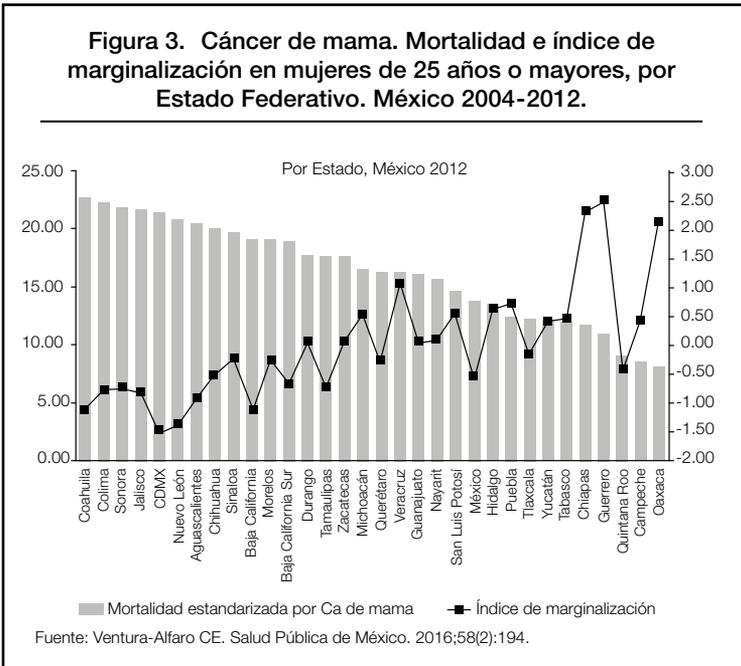


de casos de cáncer de mama en los próximos años. Esto, sin tomar en cuenta que en México el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, es proporcionalmente más frecuente (13.3%) que en la población norteamericana o europea.<sup>4,6</sup>

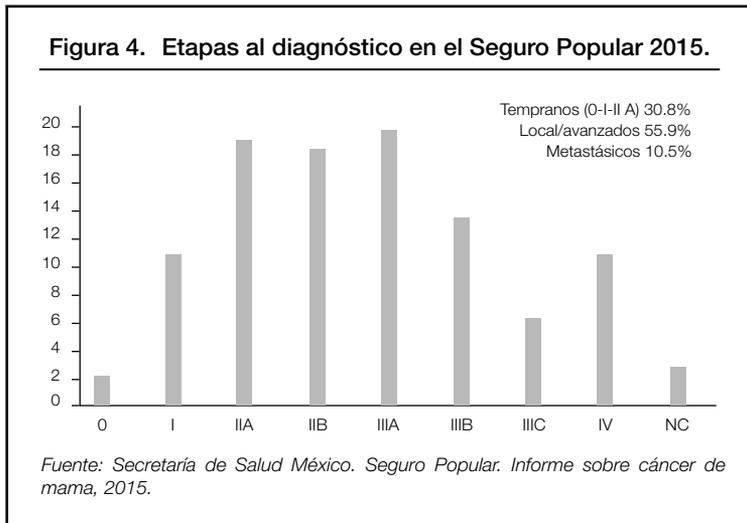
## 2. Impacto económico de la enfermedad

No solo está dado por el alto costo del diagnóstico y tratamiento, sino porque puede afectar a las personas en etapas productivas de la vida. El costo del tratamiento es mucho más alto en las etapas localmente avanzadas y metastásicas, que son las que predominan en nuestro país.<sup>1</sup> En México, cada muerte por cáncer de mama equivale a 21 años de vida saludable perdida, lo que representa un gran costo económico y social.<sup>6,7</sup>

Existen diferencias geográficas importantes en la incidencia y mortalidad entre las regiones de México. Esto se debe, entre otras razones, al cambio del estilo de vida de la población, que ha adoptado el modelo occidental con mayor ingesta de grasas animales, alcohol, sedentarismo y sobrepeso, retraso en el inicio de la reproducción, con primer embarazo tardío (>30 años) y ausencia de lactancia. El cáncer de mama es más común en zonas donde las personas adoptan estos estilos de vida, mientras que en los estados menos desarrollados, la enfermedad es menos frecuente. Paradójicamente, cuando se presenta la baja educación, la carencia de recursos económicos y de cobertura de servicios de salud, ello ocasiona que la mortalidad sea más elevada (**Figura 3**).



A partir del 2007, el Seguro Popular incorporó al cáncer de mama al programa de «Gastos Catastróficos», lo que brindó acceso gratuito al tratamiento a los pacientes no derechohabientes de seguridad social. Actualmente, el Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI) ha suplantado al Seguro Popular con la intención de continuar dicha cobertura. No obstante, en nuestro país aún se diagnostica la enfermedad en etapas localmente avanzadas (IIb-III) en el 55.9% de los casos, y el 10.5% en etapa metastásica (IV) (**Figura 4**). Si bien el acceso al tratamiento se ha incrementado, todavía no hemos logrado mejorar la detección y referencia tempranas. La atención para iniciar el tratamiento del cáncer de mama en etapas más tempranas de la enfermedad, debe ser una prioridad.<sup>8,9</sup>



## II. INFORMACIÓN Y FACTORES DE RIESGO

### 1. Factores de riesgo

Existen múltiples factores que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El incremento en riesgo asociado a cada factor individual es pequeño en la mayoría de los casos. Entre los factores conocidos se encuentran:<sup>1</sup>

#### 1.1 Familiares y hereditarios

- Historia familiar de cáncer de mama (en familiares de primer grado).
- Ser portador/a de variantes patogénicas, que confieren predisposición a desarrollar cáncer de mama.

## 1.2 Hormonales y reproductivos

- Duración total de vida menstrual (menarca temprana, menopausia tardía).
- Nuliparidad o primer embarazo a término después de los 30 años.
- Ausencia de lactancia.
- Terapia de reemplazo hormonal con estrógeno y progesterona, combinados en la perimenopausia o posmenopausia por 5 años o más.

## 1.3 Dieta y estilo de vida

- Consumo de alcohol.
- Obesidad.

## 1.4 Condiciones mamarias benignas

- Densidad mamaria incrementada.
- Lesiones proliferativas sin atipia.
- Hiperplasia atípica.
- Carcinoma lobulillar *in situ*.

## 1.5 Ambientales

- Exposición a radiación ionizante antes de los 30 años (irradiación a tórax en manto).

En mujeres mexicanas con cáncer de mama se ha reportado un 30% de prevalencia de obesidad. La obesidad se asocia también a un mayor riesgo de recurrencia o de segundos tumores primarios y a menor salud física global, en supervivientes de cáncer de mama. En dichos supervivientes, es recomendable realizar al menos 150 minutos de actividad física a la semana, con una meta final de realizar 300 minutos o más de actividad de intensidad moderada o 75 minutos de actividad de intensidad vigorosa y evitar los comportamientos sedentarios prolongados.<sup>2-4</sup>

## 2. Información

En cáncer de mama, las intervenciones comunitarias dirigidas a personas adultas, pueden impactar positivamente en la detección temprana y la prevención primaria.

Las actividades de prevención incluyen comunicación educativa, para que se reconozcan los factores de riesgo y promoción de estilos de vida sanos, especialmente dada la asociación del cáncer de mama con la obesidad y su alta prevalencia en población mexicana, como ya se mencionó.<sup>5</sup>

Recomendamos que la educación sobre el cáncer de mama se dirija también a sensibilizar a las mujeres, para conocer las características normales de sus mamas, buscar atención médica oportuna si descubren alguna anomalía y acudir periódicamente al médico para revisiones clínicas y radiológicas, de acuerdo con las recomendaciones de este Consenso.<sup>6,7</sup>

Adicionalmente, para fomentar la prevención primaria y la detección oportuna es fundamental la inclusión de líderes y actores clave comunitarios (entre los que se incluyen gobernantes o maestros) en los programas, así como la capacitación de los médicos de primer contacto.

Las intervenciones educativas dirigidas a la población general pueden implementarse en contextos comunitarios, incluyendo los lugares de trabajo, las clínicas de atención primaria e incluso las escuelas, con el fin de promover la transmisión intergeneracional del conocimiento sobre el cáncer de mama.<sup>8</sup>

En cuanto a los médicos de primer contacto, se sugiere la inclusión de la materia de oncología en los programas de las facultades de medicina, incluyendo temas dedicados al cáncer de mama, y la capacitación de médicos en formación a través de programas de educación médica continua, sobre las estrategias de detección y referencia oportuna.<sup>9,10</sup>

El acceso a información sobre factores de riesgo, detección, síntomas, diagnóstico temprano y referencia oportuna, tanto en las personas susceptibles a desarrollar cáncer de mama, como en el profesional de salud, podría contribuir a disminuir las desigualdades en el acceso a la atención médica y los intervalos al inicio de tratamientos efectivos para el cáncer de mama.<sup>11</sup>

## III. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

### 1. Modificaciones al estilo de vida

En estudios de mayoría observacionales, se ha mostrado un aumento de riesgo cuando se combinan los factores convencionales, con el patrón hereditario o familiar. Los aspectos en el estilo de vida que impactan en la disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama son:

- Ejercicio físico, la mayoría de los días de la semana.
- Evitar el sobrepeso.
- Alentar la lactancia materna.
- Evitar el consumo de tabaco
- Minimizar la ingesta de alcohol.

- En las decisiones de anticoncepción hormonal, se deberá valorar el posible aumento en el riesgo de cáncer vs. la eficacia y conveniencia anticonceptiva y la reducción en el riesgo de cáncer de ovario.

## 2. Terapia reductora de riesgo

Los criterios aplicados en los estudios para considerar a mujeres en alto riesgo, como candidatas a quimioprevención, incluyen:<sup>1</sup>

- Edad >60 años.
- Edad de 35 a 59 años con riesgo en el modelo de Gail de cáncer de mama  $\geq 1.66\%$  en 5 años.
- Edad  $\geq 35$  años con antecedentes de carcinoma lobulillar o ductal *in situ*, hiperplasia atípica ductal o lobulillar.
- Portadoras de mutaciones de alto riesgo: BRCA-1, BRCA-2, PALB2 y riesgo moderado: ATM y CHEK2.<sup>2</sup>

## 3. Intervención farmacológica

En mujeres en alto riesgo,<sup>1,2</sup> se recomienda el empleo de los siguientes agentes:

- Tamoxifeno a dosis de 20mg por día en premenopáusicas y posmenopáusicas o raloxifeno a dosis de 60mg por día en posmenopáusicas, por un tiempo de 5 años, con base en los estudios P-1 (NSABP), RUTH 4, MORE 4, CORE, STAR 2, IBIS-I. Su uso mostró reducción del riesgo de carcinoma ductal invasor y fueron aprobados para este fin.<sup>1,3-10</sup> No hay estudios aleatorizados para pacientes menores de 35 años.
- Dosis bajas de tamoxifeno (5mg cada 24 horas por 3 años) pueden también ser una opción.<sup>11</sup>
- En cuanto a los inhibidores de aromatasa (IA) en posmenopáusicas, el exemestano (estudio MAP-33) y el anastrozol (IBIS-II6) mostraron reducción del riesgo de cáncer de mama invasor.<sup>12</sup>

Para decidir el uso de medicamentos reductores de riesgo, deben tomarse en cuenta otros factores que pudieran contraindicarlos; en el caso del tamoxifeno, la historia de eventos tromboembólicos o de hiperplasia atípica de endometrio y, para inhibidores de aromatasa, osteopenia importante u osteoporosis.

Con relación a la intervención quirúrgica, ver el Capítulo IX (Manejo del cáncer de mama temprano; mastectomía reductora de riesgo).

## IV. DIAGNÓSTICO TEMPRANO EVALUACIÓN DE LA MAMA POR IMAGEN

### 1. Estudios de tamizaje

Recomendaciones generales:

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (7 días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años. Retrasar la detección hasta los 45 o 50 años resulta en pérdidas innecesarias de vidas; afecta, principalmente, a las minorías y a las mujeres que viven en países sin un sistema organizado de tamizaje, para cáncer de mama (**Tabla 1**).<sup>1,4</sup>
- El ultrasonido (US) mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años, con patología mamaria.
- La mastografía de detección en mujeres con mama densa, sumada al US, aumenta la sensibilidad de la primera técnica hasta 87%.<sup>3</sup>

**Tabla 1. Recomendaciones de tamizaje de acuerdo con instituciones nacionales e internacionales<sup>1,4,5</sup>**

#### Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, 2021

Se recomienda mastografía anual de tamizaje en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años.

#### Norma Oficial Mexicana 041

La mastografía de tamizaje se recomienda en mujeres aparentemente sanas de 40 a 69 años de edad, cada dos años.

#### American Cancer Society

**40-44** • Comenzar con la mastografía de tamizaje es opcional. La periodicidad recomendada es anual.

**45-54** • Las mujeres en este rango de edad se deberán practicar una mastografía de tamizaje de forma anual.

**55 y más** • La periodicidad del tamizaje puede ser anual o bienal. Sin embargo, éste es obligatorio. Las pruebas de detección deben continuar mientras la mujer goce de buena salud.

Continúa en la pág. 26

**Tabla 1. Recomendaciones de tamizaje de acuerdo con instituciones nacionales e internacionales<sup>1,4,5</sup>**

<b>American College of Radiology/Society of Breast Imaging</b>	
	La mastografía de tamizaje anual debe comenzar a los 40 años, continuando hasta los 75. Comenzar el tamizaje con mastografía a los 40 años tiene varios beneficios, entre los que se incluyen:
<b>40-75</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• La reducción de la tasa de mortalidad en 40%.</li><li>• El diagnóstico en etapas tempranas</li><li>• Mejores y mayores opciones quirúrgicas.</li><li>• Respuesta eficaz a la quimioterapia.</li></ul>
<b>75 y más</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Las mujeres deben continuar con el tamizaje anual mientras gocen de buena salud.</li></ul>
<b>European Commission on Breast and Colorectal Cancer</b>	
<b>40-44</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se sugiere no implementar mastografías de tamizaje. Sin embargo, esta recomendación debe tomarse con cautela, ya que no hay suficiente evidencia de la eficacia del tamizaje en este grupo.</li></ul>
<b>45-49</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Las mujeres en este rango de edad se deberán practicar una mastografía de tamizaje de forma bienal o trienal.</li></ul>
<b>50-69</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Las mujeres en este rango de edad se deberán practicar una mastografía de tamizaje de forma bienal.</li></ul>
<b>70-74</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Las mujeres en este rango de edad se deberán practicar una mastografía de tamizaje de forma trienal.</li></ul>

## **2. Estudios de imagen**

El uso de los estudios de imagen como la mastografía, el US, la resonancia magnética (RM), la mastografía contrastada y, recientemente, los estudios moleculares, permiten detectar, caracterizar y evaluar la extensión de la enfermedad, además de coadyuvar en el seguimiento y detectar recurrencia.

Para llevar a cabo una adecuada evaluación de los estudios de imagen, debe mantenerse la calidad de la mastografía, con las siguientes recomendaciones:

- En imágenes digitales, la interpretación, el almacenamiento y la impresión deberán realizarse sin pérdida de información.
- Los negatoscopios deberán cumplir con lo indicado en la NOM-229-SSA2-2006.<sup>6</sup>
- Los monitores utilizados para la interpretación deberán ser de grado médico; es decir, deben cumplir con el estándar DICOM GSDF, para la escala de grises y con el número de píxeles adecuado.<sup>7</sup>

El estándar de referencia para el diagnóstico del cáncer de mama es el estudio histopatológico. Las biopsias percutáneas con aguja de corte y los sistemas de corte-aspiración con guía estereotáxica o por US, son los métodos de elección en lesiones no palpables y palpables con sospecha de malignidad. En los casos donde las lesiones son visibles únicamente por RM o estudios moleculares, la biopsia se efectuará usando estos métodos.

## 2.1 Mastografía

La mastografía es el único método de imagen que disminuye la mortalidad por cáncer de mama, hasta en un 40% en las mujeres de 50 a 69 años, y entre 29 y 48% en las de 40 a 49 años.

Para que un método de tamizaje sea efectivo, debe ser realizado a intervalos más cortos que la etapa preclínica de la enfermedad, con la finalidad de aumentar la identificación del cáncer de mama en etapas tempranas. Esta evidencia refuerza el uso de la mastografía anual, en el grupo de mujeres menores de 50 años.<sup>2,8</sup>

La mastografía de tamizaje detecta de 2 a 8 cánceres por 1,000 estudios. La sensibilidad de la mastografía en mujeres con mama densa se ubica entre el 30 y el 64% en comparación con el 98%, para paciente con mama grasa.<sup>8,9</sup> Por lo anterior, debe considerarse el uso de la mastografía, en conjunto con el ultrasonido en indicaciones particulares.<sup>1</sup>

Diferentes autores refieren las posibles fallas de la mastografía de tamizaje: falsos negativos, sobrediagnóstico, tratamientos innecesarios (20%), ansiedad en las mujeres y cáncer inducido por radiación. De forma general, la literatura indica que el cáncer inducido por radiación es de 1 en 100,000 mujeres tamizadas; sin embargo, este dato se modifica de acuerdo con el grupo de edad y considerando una exposición bienal por el resto de la vida.<sup>11</sup> Es importante considerar que el número de cánceres inducidos por radiación, vienen de modelos matemáticos que no están comprobados en la población abierta.

A la fecha, hay diferentes técnicas de adquisición en mastografía:

- Adquisición convencional. El mastógrafo es analógico y la adquisición de las imágenes se realiza con el sistema pantalla-película, lo que además necesita un equipo dedicado de revelado automático.
- Adquisición digital. Por medio de detectores integrados al propio mastógrafo (digital) o detectores externos (digitalizada, *computed radiography [CR]*). La impresión del estudio se realiza con un equipo láser de alta resolución.

### 2.1.1 Mastografía digital

Emplea un detector digital. 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, se reduce el porcentaje de repeticiones debido al constante control de calidad de la imagen, lo cual reditúa en una mayor productividad y menor dosis de radiación ionizante.

La mastografía digital, desde el punto de vista clínico, incrementa la detección del cáncer de mama en paciente con mamas densas, así como mejora la visualización de microcalcificaciones. Hay que puntualizar que la densidad mamaria es un factor de riesgo reconocido para cáncer de mama (incremento en mamas con patrones C y D: 1.1 a 2.1 veces).<sup>12</sup>

Otra ventaja es que la mastografía digital tiene capacidad para aplicaciones avanzadas, tales como:

- Telemastografía. Herramienta que permite el envío de las imágenes para su interpretación o consulta a distancia.
- Mastografía con tomosíntesis (TS) o tridimensional (3D). Modalidad de imagen, en la que el tubo de rayos X se desplaza en dirección angular y genera múltiples proyecciones, de baja dosis de radiación. La tasa de detección es mayor en pacientes con mama densa (patrones C y D). Los estudios de tamizaje con TS se caracterizan por tener menos rellamados, además de que se asocian con una mayor tasa de detección de cáncer invasor, ya que la TS le suma sensibilidad y especificidad a la mastografía (85% y 97%, respectivamente). No obstante, el tiempo de interpretación aumenta, así como la dosis de radiación pero sin exceder los límites permitidos.<sup>13-15</sup>
- Mastografía sintetizada. Técnica que consiste en reconstruir imágenes tridimensionales y a partir de ellas, obtener las bidimensionales, por lo cual se reduce la dosis de radiación en un 39%. Una de las ventajas de la mastografía sintetizada es que mejora la visibilidad de las distorsiones de la arquitectura, masas y microcalcificaciones.<sup>16</sup>
- Biopsia por estereotaxia con tomosíntesis. Cuando se encuentra una distorsión de la arquitectura, sin traducción en US, la biopsia debe guiarse con sistema corte-aspirado y estereotaxia integrada con tomosíntesis, ya que generalmente se trata de carcinomas invasores.<sup>17</sup>
- Sistema de detección asistida por computadora (IA). En general, son sistemas que orientan en la detección de tumores en una imagen médica, al funcionar como un segundo lector. En mastografía, se han diseñado métodos de segmentación o extracción de las características de los tumores mamarios. La evaluación del rendimiento de los

sistemas IA en mastografía indica que su sensibilidad es alta, pero también el número de falsos positivos, lo que reduce su especificidad.<sup>18</sup>

- Mastografía contrastada. Es un estudio funcional el cual se lleva a cabo en un mastógrafo digital con energía dual y administración endovenosa de medio de contraste yodado, que permite la visualización de anomalías sobre el tejido glandular, siendo de gran utilidad en etapificación tumoral, mamas densas y como alternativa a la RM, con resultados similares y menores costos.<sup>19</sup>

Sin importar el tipo de técnica de mastografía empleada, deben existir sistemas de salud y recursos financieros adecuados para hacer sostenible los programas de tamizaje. Se hace énfasis en que todo programa de tamización con mastografía debe generarse en medios provistos de calidad en cuanto al personal (médicos y técnicos radiólogos altamente capacitados), infraestructura y sistemas de monitoreo, seguimiento y adquisición de datos.

Es importante mencionar que se conocen alternativas en cuanto a las modalidades de exploración por imagen para cáncer de mama (termografía, impedancia eléctrica, imágenes optoacústicas, entre otras). Ninguna de éstas sustituye a la mastografía u otras modalidades de imagen ya validadas y con indicaciones específicas.

Como se mencionó, la toma de los estudios de mama deberá realizarse por personal técnico radiólogo entrenado, así como con la interpretación por parte de médicos radiólogos certificados y con experiencia en esta área. La mastografía deberá ser reportada y la conclusión emitida en sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*, por sus siglas en inglés), como se describe en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Sistema BIRADS**

Categoría	Recomendaciones
<p><b>0</b> Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad.</p>	<p>Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (US) así como la comparación con estudios previos. Esta categoría no debe de ser utilizada como indicación para realización de resonancia magnética.</p>
<p><b>1</b> Negativo Ningún hallazgo que reportar.</p>	<p>Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.</p>
<p><b>2</b> Hallazgos benignos.</p>	<p>Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.</p>

Continúa en la pág. 30

**Tabla 2. Sistema BIRADS**

Categoría	Recomendaciones
<p><b>3</b> Hallazgos probablemente benignos. Menos de 2% de probabilidad de malignidad.</p>	<p>Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos a los 6 meses y posteriormente anual bilateral por 2 años. Esta categoría sólo se recomienda en mastografía diagnóstica.</p>
<p><b>4</b> Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4a-Baja sospecha de malignidad.</li> <li>• 4b-Moderada sospecha de malignidad.</li> <li>• 4c-Alta sospecha de malignidad.</li> </ul>	<p>4 (&gt;2-&lt;95%). 4a (&gt;2-&lt;10%). 4b (&gt;10-&lt;50%). 4c (&gt;50%-&lt;95%). Requiere biopsia.</p>
<p><b>5</b> Altamente sugestivo de malignidad.</p>	<p>Requiere biopsia. VPP &gt;95%.</p>
<p><b>6</b> Con diagnóstico histológico de malignidad.</p>	<p>En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.</p>

BI-RADS: *breast imaging reporting and data system*; US: ultrasonido; RM: resonancia magnética; VPP: valor predictivo positivo.

Fuente: American College of Radiology, Mammography, 5<sup>th</sup> ed., 201320

### 2.1.2 Mastografía diagnóstica

Se efectúa en caso de una mastografía de detección anormal y en las siguientes situaciones:

- Mama densa, cuando existan indicaciones especiales.
- Evaluación de nódulos y microcalcificaciones (el abordaje diagnóstico de las calcificaciones deberá realizarse con magnificaciones en ortogonales).
- Lesiones mamarias detectadas con otra modalidad de imagen y en las que clínicamente se requiera este estudio.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción espontánea por el pezón (generalmente unilateral)
- Cambios en la piel del pezón o la areola.
- Dolor focal persistente.
- Seguimiento de BI-RADS 3.

### 2.1.3 Indicaciones especiales de mastografía

- Mujer joven con sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad.

- Antecedente de madre o hermana con cáncer mamario en edades tempranas, se indicará la mastografía anual a partir de los 30 años, o 10 años antes de la edad del familiar más joven con cáncer (no antes de los 25 años). También deberá considerarse la RM contrastada anual y protocolo abreviado, alternando con la mastografía.<sup>21</sup>

## 2.2 Ultrasonido (US) mamario

El US es una valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica. Se requieren equipos de alta resolución, además de experiencia y conocimiento de la anatomía y la patología de la glándula mamaria. La evaluación con US debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, banda ancha y zona focal variable (ideal entre 10 y 23 MHz).<sup>22</sup>

El US dirigido es complemento de la mastografía diagnóstica por su utilidad para diferenciar nódulos quísticos de sólidos y, de éstos, los benignos de los malignos, el estatus de la vascularidad y elasticidad de un tumor. Esta técnica es de utilidad en la etapificación inicial del cáncer mamario, debido a que evalúa multifocalidad, multicentricidad, extensión o componente intraductal, estado ganglionar tanto de axila, como región supraclavicular e infraclavicular y paraesternal (cadena mamaria interna), lo que puede condicionar modificaciones en el tratamiento hasta en 28%.

El ultrasonido no es útil en tamizaje como única modalidad de imagen.<sup>16,23</sup>

El US de tamizaje está indicado en pacientes con mama densa y mastografía negativa.<sup>23</sup>

Indicaciones clínicas del US mamario:

- Evaluación de anomalías palpables y aquellas detectadas en mastografía y RM.
- Evaluación de implantes mamarios.
- Guía de procedimientos intervencionistas.
- Planeación del tratamiento de radioterapia.
- Evaluación de ganglios axilares.

En mujeres con tejido mamario denso, el US de tamizaje puede detectar carcinomas mastográficamente ocultos (1.9 a 4.2 cánceres adicionales por cada 1,000 mujeres examinadas).<sup>22,23</sup> Usualmente los tumores ocultos en las mastografías y detectados en US son invasivos y con ganglios negativos.

La densidad mamaria es un factor importante en la detección y diagnóstico del carcinoma mamario, ya que disminuye su sensibilidad; además, representa un aumento significativo del riesgo para desarrollar dicha pa-

tología (4.7 veces mayor que en las mujeres con mamas grasas). Algunas lesiones detectadas en RM son mastográficamente ocultas, pero pueden encontrarse mediante US dirigido (segunda revisión intencionada). Esta recomendación también es válida para los estudios moleculares.

La modalidad de visión extendida del US mamario, es útil para medir lesiones de gran tamaño y valorar multifocalidad.

El papel del radiólogo en la etapificación del cáncer de mama es demostrar, antes de un procedimiento quirúrgico, la presencia de metástasis axilares con un valor predictivo positivo, que sea lo suficientemente alto para permitir al cirujano decidir cuándo realizar disección axilar. La presencia de metástasis axilares y el tamaño del tumor primario son dos factores pronósticos para evaluar a los pacientes con cáncer de mama invasor y determinan el uso de quimioterapia sistémica y radioterapia. A los pacientes con ganglios negativos T1 y T2 se les efectúa ganglio centinela.<sup>24,25</sup>

El US es la herramienta básica para evaluar ganglios axilares; tiene una sensibilidad moderada, pero puede ser sumamente específico, en especial cuando los criterios morfológicos están afectados.

Hallazgos como la pérdida del hilio graso y vascularidad periférica, son criterios más importantes que el tamaño del ganglio para identificar metástasis. El engrosamiento cortical focal o difuso se considera el signo más temprano para identificarlas, pero es un criterio difícil de aplicar y con un valor predictivo bajo porque no es específico. Se puede evaluar de forma subjetiva o específica midiendo el espesor de la corteza, la cual debe ser menor a 3 mm.<sup>24</sup>

Los ganglios linfáticos con morfología sospechosa por imagen se someten a biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) o biopsia con aguja de corte para evitar riesgo anestésico, tiempo quirúrgico y mayor costo. En el diagnóstico, la BAAF ha reportado una sensibilidad del 25 al 87%; la biopsia con aguja de corte, del 90 al 94%.<sup>25</sup>

### 2.2.1 Elastografía

Es una función del ultrasonido al igual que el Doppler Color, en la que se mide la rigidez de un área en particular. La elastografía puede ser útil en la caracterización de nódulos; categorías BI-RADS 3 y 4.<sup>26</sup>

## 2.3 Resonancia magnética

Método complementario a la mastografía y al US, sin sustituirlos. No utiliza radiación ionizante y proporciona información morfológica y funcional

por medio de la administración endovenosa de medio de contraste paramagnético (gadolinio). Para su aplicación, es necesario contar con un resonador de por lo menos 1.5 teslas y una antena dedicada a mama.<sup>27</sup>

Se debe efectuar evaluación multiparamétrica, que incluye: curvas de perfusión, espectroscopia y difusión, lo cual aumenta la especificidad del método.<sup>29</sup> En la evaluación cinética (curvas de perfusión) se monitoriza el reforzamiento y el lavado del contraste en los tejidos mamarios, en un período de tiempo posterior a la administración endovenosa del medio de contraste. La señal de la intensidad se incrementa luego de la administración del contraste; y se mide en comparación con el nivel pre-contraste. Al relacionar el tiempo y la intensidad de la señal, se generan curvas que proveen información acerca de las propiedades vasculares de la lesión. Dichas curvas presentan dos etapas: la inicial, que puede ser lenta, moderada o rápida, y la etapa tardía, que puede ser *Continua* (tipo I) presente en más del 90% de lesiones benignas, en *Meseta* (tipo II) considerada indeterminada, o de *Lavado* (tipo III) que es la más frecuente en lesiones malignas.<sup>18</sup>

La RM tiene una sensibilidad del 77-96% y una especificidad menor, la cual se incrementa con la evaluación multiparamétrica.

La especificidad de este método se incrementa con la técnica de espectroscopia, que provee información sobre la composición química del tejido al cuantificar colina, marcador tisular de proliferación celular, cuya presencia e incremento en su concentración, se presenta en el cáncer de mama.<sup>21</sup>

Otra técnica, es la difusión, la cual se basa en el movimiento de las moléculas de agua en los tejidos y es útil en la diferenciación de lesiones benignas y malignas. Para cuantificar la difusión se utiliza el valor de coeficiente de difusión aparente (ADC).

El reporte, la conclusión y las recomendaciones deben efectuarse con el sistema BI-RADS.

Indicaciones de la RM contrastada:

- Detección y caracterización de cáncer mamario.
- Valoración de márgenes después de escisión de tumor primario.
- Recurrencia local (con intervalo de 6 meses posterior a manejo quirúrgico y un año tras radioterapia).
- Respuesta al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
- Búsqueda de primario oculto.
- Tamizaje en paciente con alto riesgo y mama densa, alternando con mastografía y ultrasonido. La RM también está indicada en pacientes con riesgo genético de cáncer mamario, ya que su sensibilidad y

especificidad para este grupo es del 91% y 97%, respectivamente. Se recomienda protocolo abreviado, que disminuye costos y tiempo de adquisición, con un alto valor predictivo positivo.

- Guía de biopsias en caso de lesiones visibles solo por medio de este método y no corroboradas en la segunda revisión intencionada por ultrasonido.
- No se recomienda el uso sistemático preoperatorio de la RM de mama para evaluar la extensión de la enfermedad porque no ha demostrado mejorar la supervivencia global o disminuir las tasas de rescisión. Tampoco hay reducción de costos. Sin embargo, en caso de encontrarse lesiones adicionales (multifocalidad y multicentricidad), el paciente deberá estar informado que la finalidad del tratamiento conservador no es curativo, sino reductor de la extensión de la enfermedad.
- La RM no contrastada está indicada en la valoración de la integridad de los implantes mamarios, particularmente con sospecha de ruptura intracápsular u otras complicaciones.<sup>28,29</sup>

Contraindicaciones de la RM:

- Pacientes con claustrofobia severa.
- Presencia de materiales ferromagnéticos (médicos o no) son contraindicaciones absolutas.
- Función renal deficiente (tasa de filtración glomerular estimada inferior a 30ml/min), implica un riesgo real, de fibrosis sistémica nefrogénica.
- La resonancia magnética con contraste también está contraindicada en mujeres embarazadas.<sup>30</sup>

## 2.4 Estudios moleculares de la mama

### 2.4.1 Imágenes moleculares de mama (MBI)

Término utilizado para imágenes con sistemas de gammacámara que detectan radiotrazadores de emisión de fotón único, también llamadas anteriormente gammas específicas de mama (BSGI). El radiofármaco utilizado es <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, aprobado por la FDA como herramienta de segunda línea de imagen, después de la mastografía para evaluación de lesiones mamarias.

Su interpretación se basa en el léxico de imágenes moleculares de mama, similares a las categorías paralelas al *Breast Imaging Reporting and Database System* (BI-RADS).<sup>31,32</sup>

## 2.4.2 PET-CT (tomografía por emisión de positrones)

Método que combina la adquisición de imágenes morfológicas (TC) con funcionales (PET), y permite conocer la actividad glicolítica de las células tumorales.

Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, por sus siglas en inglés)<sup>30</sup> no recomiendan el PET-CT con 18F-FDG (18 Fluor-deoxiglucosa) en la estadificación temprana de cáncer de mama [estadio clínico I, II o cáncer de mama operable III (T3,N1,M0); es útil en la identificación de enfermedad ganglionar regional o metástasis no conocidas. Sus indicaciones son descritas en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Indicaciones de estudios moleculares en cáncer de mama**

	MBI	PET-CT	PET DE MAMA
<b>Estadificación</b>	✓	✓	✓
<b>Estadio temprano con sospecha de signos o síntomas de enfermedad metastásica.</b>		✓	
<b>Planeación prequirúrgica.</b>			✓
<b>Monitorización de respuesta a terapia.</b>	✓	✓	✓
<b>Recurrencia.</b>	✓	✓	✓
<b>Guía toma biopsia.</b>		✓	✓
<b>Tamizaje en mujer de alto riesgo.</b>	✓		
<b>Rol complementario a mastografía, ultrasonido y MRI.</b>	✓		✓
<b>Resultados indeterminados.</b>	✓	✓	✓
<b>Estudios de estadificación estándar son equívocos o sospechosos.</b>	✓	✓	
<b>Alternativa a la MR.</b>	✓		✓
<b>Multifocalidad, multicentricidad.</b>	✓		✓

Con las tecnologías previas detectaban lesiones de hasta 8mm a diferencia de las digitales de última generación, que cuentan con mayor precisión y detectan lesiones más pequeñas, de hasta 3.2mm.<sup>33,34</sup>

### 2.4.3 PET de mama (tomografía por emisión de positrón de alta resolución)

Este método diagnóstico examina ambas mamas, a través de la proximidad de éstas con los detectores, obteniendo así imágenes de alta resolución (de 1 a 2mm) y sensibilidad comparado con los sistemas PET de cuerpo completo. Este tipo de técnicas dedicadas a la mama proporcionan imágenes en proyecciones similares a la mastografía. Tiene sensibilidad similar que la RM contrastada, pero mayor especificidad. Su principal indicación es la etapificación locorregional del cáncer mamario. Con el PET de mama se ha observado una mayor especificidad en la evaluación de los cambios post quirúrgicos recientes.

Existen dos léxicos de interpretación del PET de mama, uno de ellos basado en el léxico BI-RADS y el otro llamado dbPET. Este último permite identificar características cualitativas y semicuantitativas, entre las cuales se encuentra el valor de captación del PEM (PUVmax) no corregido y la relación lesión/fondo (LTB).<sup>34-38</sup>

### 2.4.4 PET RM

Es una tecnología emergente que combina la alta resolución espacial de la RM con la captación del radiotrazador en las neoplasias malignas.<sup>39,40</sup>

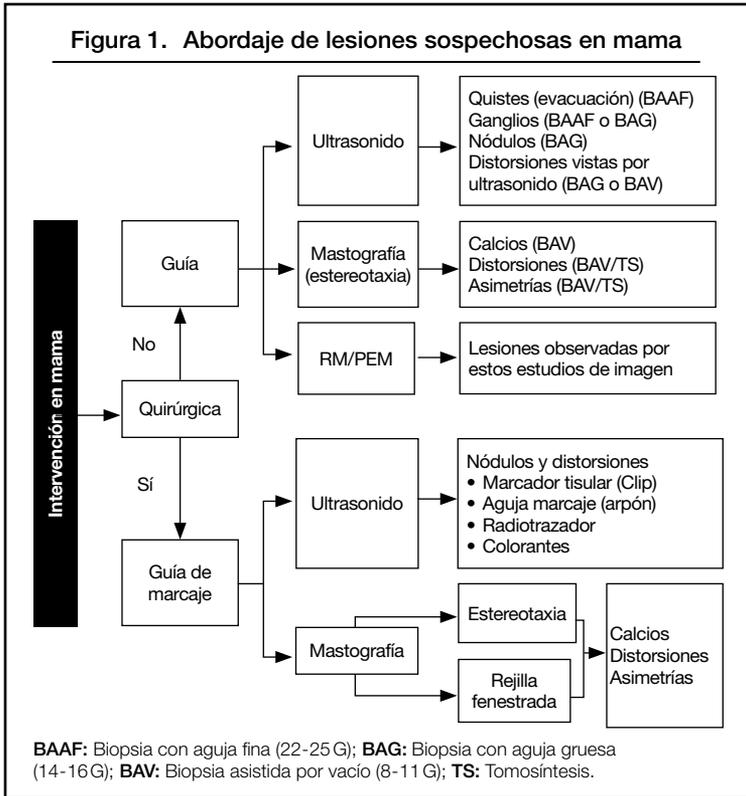
## V. PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN GUIADOS POR IMAGEN (MAMA Y CADENAS GANGLIONARES)

### 1. Introducción

A pesar de la sensibilidad y especificidad alcanzada por las técnicas de imagen, el diagnóstico de certeza de malignidad, exige la confirmación histológica previa al tratamiento definitivo (**Figura 1**).

La biopsia escisional, previo marcaje percutáneo, fue considerada la herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente no palpables. Actualmente, el uso de la biopsia con aguja de corte, es la más empleada para el diagnóstico de las lesiones mamarias, tanto palpables, como no palpables, debido a los beneficios de ésta: Disminuye el uso de quirófanos para diagnóstico de lesiones de sospecha, abate costos, limita riesgos para la paciente y minimiza los cambios en el tejido para su seguimiento por imagen, permitiendo planificar el tratamiento cuando se corrobora neoplasia maligna.

La biopsia percutánea guiada por imagen consiste en la obtención de material para su análisis (histológico, citológico, etc.), mediante la intro-



ducción de una aguja en el interior de una lesión, con el apoyo de una técnica de imagen como guía.<sup>1</sup>

El especialista que practica la biopsia, debe conocer las distintas técnicas que se pueden emplear y seleccionar la más apropiada, en función de la sospecha clínica.

## 2. Indicaciones de biopsia

Lesiones de sospecha categorizadas como BI-RADS (*breast imaging reporting and data system*) 4 y 5:

- Microcalcificaciones de sospecha.
- Nódulos de sospecha
- Asimetría focal.
- Asimetría en desarrollo o cambios en una lesión ya existente, detectada en el seguimiento mastográfico.

Distorsión arquitectural, signo radiológico mejor caracterizado mediante tomosíntesis y que representa en la mayoría de los casos cáncer invasor.

Se recomienda colocar un marcador en el sitio de la biopsia.

La corroboración de la extracción de las microcalcificaciones se lleva a cabo con control mastográfico de los fragmentos, antes de ser enviada al estudio histopatológico.

## 2.1 Biopsia por aspiración (citología)

Hoy día, ha disminuido importantemente su aplicación. Se realiza con un muestreo percutáneo de lesiones sospechosas, con aguja fina de calibre 22 a 25 G, utilizándose en la actualidad para algunas situaciones especiales, como: evacuación de quistes palpables, diferenciación entre lesiones quísticas/sólidas, para la extracción de líquido en lesiones complejas con posterior toma de biopsia de la porción sólida, con aguja gruesa, evaluación de ganglios axilares, ganglios supraclaviculares e infra claviculares, así como aquellos en cadena mamaria interna.

La sensibilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina, para las metástasis de los ganglios axilares, varía según la sospecha previa al procedimiento:

- Del 11% para los ganglios morfológicamente normales (corteza uniforme <3mm).
- Del 44% en ganglios indeterminados (corteza uniforme >3mm o <3 con engrosamiento focal).
- Del 93% para ganglios sospechosos (engrosamiento focal y corteza >3mm y/o pérdida de hilio graso).
- La sensibilidad global oscila del 25 al 86.4%, especificidad del 81 al 100%, índice de falsos negativos del 3.7 al 19% y falsos positivos del 0.68%. Valor predictivo positivo del 64 al 100% y valor predictivo negativo, del 59 al 80%.
- El marcaje de los ganglios reportados citológicamente metastásicos, proporciona una mejor evaluación de la respuesta patológica posterior a la quimioterapia neoadyuvante, para determinar si existe enfermedad residual.

## 2.2 Biopsia con aguja de corte (histológica)

Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables (**Tabla 1**); se realiza bajo anestesia local y es un procedimiento bien tolerado, ambulatorio y con mínimas complicaciones.

**Tabla 1. Criterios para la elección del tipo de biopsia**

Tipo de biopsia	Tipo de lesión	Calibre de aguja
<b>BAAF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quistes.</li> <li>• Ganglios axilares.</li> <li>• No se recomienda en tumor primario de mama.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 22–25 G.</li> </ul>
<b>Aguja de corte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones sólidas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 y 14 G son las más utilizadas.</li> </ul>
<b>Corte aspiración automático con guía por estereotaxia o por ecografía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcificaciones sospechosas biopsia por estereotaxia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 a 14 G.</li> </ul>
<b>Corte aspiración automático con guía por estereotaxia o por ecografía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asimetrías focales y distorsiones de la arquitectura solo visibles en tomosíntesis con US negativo, se sugiere biopsia con estereotaxia y tomosíntesis integrada.</li> <li>• Nódulo complejo guía ecográfica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mínimo 8 muestras; dicho número dependerá del tipo y tamaño de la lesión.</li> </ul>
<b>Biopsia quirúrgica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones que no pueden ser biopsiadas de manera percutánea (limitación técnica), biopsias previas con aguja de corte no concordantes.</li> </ul>	

BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina; US: ultrasonido.

En las lesiones categorizadas BI-RADS 4 y 5, sean nódulos o microcalcificaciones, existe la alternativa de biopsia guiada por US, o estereotaxia con sistemas de corte asistido por vacío; este último es indispensable en microcalcificaciones.

La corroboración de la extracción de las microcalcificaciones se lleva a cabo con el control mastográfico de los fragmentos, antes del estudio histopatológico.

Se requiere biopsia quirúrgica con fines diagnósticos y terapéuticos, cuando en el resultado histopatológico de la biopsia con aguja de corte y/o sistema de corte aspiración, no exista correlación entre imagen y patología o el estudio histopatológico considere la escisión.

Es necesario efectuar un control radiológico de la mama, intervenida en un lapso de seis meses. En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología debe ser la pauta para el tratamiento; los grupos multidisciplinarios de manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistemático, que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo.

Se recomienda colocar marcador en el sitio de la biopsia, al finalizar el procedimiento. El uso de la quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama con ganglios positivos (N1), diagnosticados por biopsia percutánea, reduce la enfermedad axilar en un 55%, por lo que se recomienda dejar un marcador tisular en el ganglio.<sup>2,3</sup>

### **3. Marcajes percutáneos prequirúrgicos de lesiones no palpables**

En el manejo conservador del cáncer de mama, tanto de lesiones pequeñas no palpables, como de respuestas parcial o total, en quimioterapia neoadyuvante, es de gran utilidad para el éxito del tratamiento quirúrgico, la localización y marcaje de dichas lesiones desde nódulos irregulares, lesiones no masa, microcalcificaciones, distorsiones de la arquitectura, hasta clips metálicos en casos de respuesta total a tratamiento en quimioterapia neoadyuvante.

Otra de las indicaciones de un marcaje es cuando hay lesiones no palpables, que no pueden ser biopsiadas para su diagnóstico. El instrumento más utilizado es el arpón metálico. El marcaje deberá realizarse previo análisis, en conjunto con el cirujano, para determinar la vía de abordaje.

Al término del marcaje se deberá informar al cirujano sobre la localización de la lesión, informando el cuadrante o bien el radio de la misma, así como la lateralidad de la mama, la vía de abordaje, las dimensiones para ubicación, tanto de la punta del arpón, como de los márgenes de la lesión marcada, la cual deberá ser atravesada por el arpón. Una vez escindida la lesión, deberá realizarse el control de la pieza quirúrgica, la cual debe contar con el arpón y la lesión marcada, por el método de imagen con que se realizó el procedimiento, confirmando la escisión total de la lesión e informando al cirujano.<sup>4</sup>

#### **3.1 Técnica molecular de localización de lesiones mamarias**

La cirugía radioguiada es una de las aplicaciones de la medicina nuclear, con un crecimiento más relevante en el último cuarto de siglo. Las técnicas, actualmente disponibles, se mencionan a continuación.

*Roll*

La técnica de localización radioguiada de lesiones mamarias ocultas (ROLL), consiste en la inyección de coloide de albúmina radiomarcada con 99m TC, guiada por ecografía estereotáctica o resonancia magnética. La dosis es entre 7 a 10 MBq. El radiotrazador debe inyectarse lo más centralmente posible en la lesión por vía intratumoral o adyacente a la misma, éste permanece retenido debido al gran tamaño de la partícula. Durante la escisión, con gamma sonda, la cual permite localizar fácilmente el depósito focal de 99m TC- MAA. Las ventajas de esta técnica son: menor volumen de tejido extraído, márgenes quirúrgicos más limpios, menos dolor y mayor comodidad para el paciente.<sup>5-6</sup>

*Snoll*

Consiste en la localización de lesiones ocultas y del ganglio centinela (SNOLL). Permite la resección simultánea del tumor y del ganglio centinela (GC), durante la misma intervención quirúrgica. Por lo general, se puede realizar con una sola inyección de un nano coloide marcado con 99m TC, que a diferencia del 99m TC-MAA, pueden migrar a la vía axilar (y/o mamaria interna), ya que por su pequeño tamaño difunde por los canales linfáticos y permanece en los ganglios linfáticos de primer drenaje.<sup>6</sup>

## VI. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

### 1. Recomendaciones para manejo y reporte de espécimen de cirugía conservadora

#### 1.1 Indicaciones de transoperatorio

- Estatus de los bordes quirúrgicos.
- Ganglio centinela.

#### 1.2 Manejo del espécimen

- El espécimen debe ser referido con estudio radiológico.
- Bordes referidos (6) con sedas, cuentas o entintado (idealmente teñidas por el cirujano).
- La pieza quirúrgica debe recibirse intacta (sin ningún tipo de manipulación o corte).
- El espécimen debe ser seccionado únicamente por el patólogo.
- Cortes perpendiculares de los bordes quirúrgicos (se considera borde quirúrgico negativo para carcinoma ductal *in situ* cuando este dista  $\geq 2\text{mm}$ ),<sup>1</sup> si es menor a esta medida deberá especificarse en el reporte.
- Cortes seriados del espécimen con grosor de 3 a 5mm.

Incluir los cortes en forma seriada y ordenada. Si la pieza cuenta con arpón, referir el número de cápsulas donde se encuentra la lesión marcada.

- Se recomienda incluir la totalidad del tejido marcado con el arpón y 1 cm en su periferia, además de representativos del tejido restante.
- Indicar la relación de cortes en la descripción macroscópica.

## **2. Recomendaciones para el informe histopatológico del carcinoma mamario infiltrante**

Este consenso recomienda el protocolo del *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018* (octava edición) para el examen de especímenes de pacientes con cáncer de mama.<sup>2</sup> A continuación se mencionan los parámetros del diagnóstico que consideramos imprescindibles en el informe histopatológico.

### **2.1 Tipo de espécimen y localización anatómica**

#### 2.1.1 Parámetros macroscópicos

- Peso y tamaño del espécimen.
- Tamaño del tumor en sus dos dimensiones.
- Tipo de bordes: infiltrantes y no infiltrantes.
- Distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico (los bordes deben ser referidos por el cirujano de preferencia con tintas de colores).<sup>3</sup>

#### 2.1.2 Parámetros microscópicos

##### 2.1.2.1 Tipo histológico

El diagnóstico del tipo histológico debe apegarse a los criterios de la 5a edición de la Clasificación de los Tumores de la Mama, según la Organización Mundial de la Salud.<sup>4</sup>

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

Dejan de ser variantes histológicas convirtiéndose en patrones morfológicos de carcinoma invasor de tipo no especial, el carcinoma medular, oncocítico, rico en lípidos, rico en glucógeno, células claras, diferenciación sebácea, diferenciación neuroendocrina, carcinoma con células gigantes de tipo osteoclasto, pleomórfico, con diferenciación a coriocarcinoma y con patrón melanocítico.<sup>4</sup>

Se agregan dos subtipos: cistadenocarcinoma mucinoso y carcinoma de células altas de polaridad reversa.<sup>4</sup>

Las neoplasias neuroendocrinas se dividen en tumores neuroendocrinos y carcinomas neuroendocrinos.<sup>4</sup>

### 2.1.2.2 Grado histológico

Las variantes deberán graduarse con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson descrito a continuación:

Formación de túbulos:

- Calificación de 1: el 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
- Calificación de 2: del 10 al 75% del tumor compuesto por túbulos.
- Calificación de 3: menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.

Grado nuclear:

- Calificación de 1: núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
- Calificación de 2: núcleo con moderada variación en tamaño y forma; puede observarse nucléolo poco aparente.
- Calificación de 3: núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.

Número de mitosis:

- Calificación de 1:  $\leq 7$  mitosis en 10 Campos Gran Aumento (CGA).
- Calificación de 2: 8 a 14 mitosis en 10 CGA.
- Calificación de 3:  $\geq 15$  mitosis en 10 CGA.

El parámetro de mitosis aquí referido está dado para un diámetro de campo de 0.65 a 40X en 10 campos. Para otro diámetro, consultar tabla de conversión de objetivo en referencia;<sup>4</sup> también puede expresarse por  $\text{mm}^2$  (10 CGA equivalen a  $2\text{mm}^2$ ).

Se deberán reportar por separado los tres 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.

Ante la presencia de carcinoma canalicular *in situ* o carcinoma lobulillar *in situ*, mencionar el tipo y porcentaje.

La permeación linfovascular se valora en el tejido peritumoral.

Infiltración a piel, pezón y areola (dermis papilar, reticular, ulcerada) y músculo.

### 2.1.2.3 Focalidad tumoral

Si existen múltiples carcinomas invasores se debe informar la focalidad. Los focos satélites microscópicos de tumor alrededor del tumor primario no alteran el volumen y no se agregan, ni se incluyen en el tamaño máximo del tumor, por lo general están dentro de 1 a 5mm del carcinoma principal.<sup>5</sup> Se consideran multifocales si la distancia es mayor a 5mm.

La evaluación del infiltrado linfocítico tumoral (TIL, tumor infiltrating lymphocytes) se puede evaluar de forma reproducible<sup>6</sup> y se realizará siguiendo las recomendaciones del International TILs Working Group 2014.<sup>7,8</sup> Este parámetro es obligatorio reportarlo en el carcinoma triple negativo y en el grupo HER2 neu positivo, se considera actualmente un factor pronóstico.<sup>9</sup>

## 2.2 Evaluación de los TIL en carcinoma de mama invasor

La mayoría de los carcinomas mamarios muestran alguna cantidad de infiltrado linfoide, incluso existen carcinomas ricos en dicho infiltrado que son neoplasias ocupadas por TIL en un área >50-60%. Se ha demostrado que la puntuación de la cantidad de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) tiene un fuerte valor pronóstico en el cáncer de mama triple negativo (TNBC) y el cáncer de mama HER2 positivo.<sup>10</sup> Una cantidad considerable de casos se asocia con mayores tasas de respuesta patológica completa (pCR) a la quimioterapia neoadyuvante en todos los subtipos de cáncer de mama.

En pacientes con TNBC y cáncer de mama HER2+ tratados con quimioterapia neoadyuvante, los TIL se han asociado con mejores resultados.<sup>11</sup> También se ha demostrado que los TIL predicen un mayor beneficio de la combinación de inhibidores de PD-1/PD-L1 y quimioterapia en análisis retrospectivos de ensayos metastásicos fase 3.<sup>12</sup> La puntuación TIL y su importancia como factor pronóstico está avalada por la clasificación de Tumores de Mama de la OMS.<sup>4</sup>

La puntuación TIL no debe usarse como único parámetro para tomar decisiones de tratamiento ni para escalar o reducir el tratamiento. Dado que el estadio clínico es importante para las decisiones de tratamiento en el cáncer de mama, así como en el TNBC, la cantidad de TIL debe usarse junto con todas las demás variables de pronóstico, como el tamaño del

tumor, la edad y el estado de los ganglios linfáticos, para determinar las opciones de tratamiento.

### 2.2.1 Interpretación de los TIL en carcinoma mamario invasor

Para evaluar los TIL debemos conocer algunos conceptos:

- Los TIL o linfocitos que infiltran a los carcinomas se localizan en el área que separa a los bordes del tumor del tejido del huésped, en una extensión de 1 mm. De esta forma contamos con dos compartimentos: la porción central del tumor y el margen de invasión.
- Los lineamientos que se tomarán en cuenta para la interpretación de los TIL, en el carcinoma invasor, se encuentran en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Guía para la evaluación de TIL en cáncer invasor de mama**

Se deben evaluar los TIL del compartimento estromal, en forma separada del compartimento tumoral y reportarse cada rubro por su parte.
Excluir los TIL que se encuentren fuera del margen de invasión (estroma adyacente, estroma perilobular, etc.)
No tomar en cuenta las áreas que muestren artefactos, necrosis o zonas de regresión tumoral (áreas hialinas)
El conteo debe tomar en cuenta linfocitos y células plasmáticas, pero no los polimorfonucleares.
Es suficiente evaluar en un corte H-E (4-5 $\mu$ , magnificación: x200 a 400), si es necesario, se pueden evaluar varios cortes, por ejemplo, en los casos de heterogeneidad intratumoral
Se prefieren cortes del tumor completo, en lugar de biopsias con aguja de corte.
Evaluar toda el área tumoral (central y márgenes infiltrantes), evitar los sitios en donde se concentra una mayor cantidad de linfocitos ( <i>hot spot</i> ).
Los TIL deben evaluarse como una variable continua, ello proporciona información biológica más relevante (%)
Para evaluar los porcentajes de los linfocitos, su patrón de crecimiento en forma separada o pequeños grupos se deberá tomar en cuenta que el porcentaje de los TIL estromales es un parámetro semicuantitativo, por ejemplo, un 80% de TIL estromales significa que el 80% del área estromal muestra un infiltrado mononuclear denso.

TIL: linfocitos intratumorales.

## 2.2.2 Ligas para tutoriales

- TILs and Breast Cancer. International Immuno-Oncology Working Group
- Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/PAP/A13>
- Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/PAP/A14>
- Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/PAP/A15>
- Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/PAP/A16>

## 2.3 Microcalcificaciones

Reportar la presencia de microcalcificaciones y entidad a la que están asociadas en biopsias con aguja de corte, biopsias por estereotaxia y productos de cirugías conservadoras.

## 2.4 Otras entidades asociadas

Hiperplasia, células columnares, adenosis microglandular, etc.

## 2.5 Disección axilar

- Especificar el total de ganglios disecados (se considera una disección óptima 10 o más ganglios linfáticos)
- Número de ganglios con metástasis.
- Ruptura capsular e infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares (documentar la dimensión de la infiltración extracapsular en sentido perpendicular a la cápsula).<sup>13</sup>

## 3. Recomendaciones para el manejo de especímenes post-tratamiento (neoadyuvancia)

Se recomienda reportar los especímenes post-tratamiento con el índice de carga residual tumoral (RCB).<sup>14</sup> La información se integra en una fórmula matemática en línea ([www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB)) para calcular un valor numérico que determina cuatro categorías (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Clases de respuesta al tratamiento según índice RCB (MD Anderson Cancer Center)**

CLASE	RESPUESTA
<b>RCB 0</b>	Respuesta patológica completa (no carcinoma invasor ni metástasis a ganglios linfáticos)

Continúa en la pág. 47

**Tabla 2. Clases de respuesta al tratamiento según índice RCB (MD Anderson Cancer Center)**

CLASE	RESPUESTA
<b>RCB 1</b>	Respuesta parcial, enfermedad residual mínima
<b>RCB 2</b>	Respuesta parcial, enfermedad residual moderada
<b>RCB 3</b>	Quimiorresistente, respuesta mínima o ausencia de respuesta

También se pueden utilizar los criterios de la AJCC2 que consideran respuesta patológica completa (RPC) a la ausencia de carcinoma invasor en mama y en ganglios linfáticos.

Para realizar una evaluación óptima y guiar el muestreo de los especímenes post-tratamiento, el patólogo debe recibir la siguiente información: etapa clínica, sitio y tamaño del tumor, tipo y duración del tratamiento, datos principales de la biopsia inicial (grado histológico, subtipo molecular, etc.), especificar si existe marcaje en sitio primario y/o en ganglios linfáticos positivos previos al tratamiento, grado de respuesta estimada clínica y radiológica (**Tabla 3**). Es recomendable esquematizar mediante fotocopia de la pieza, diagramas o macrofotografías, las zonas muestreadas. La inclusión de bordes debe realizarse en sentido perpendicular e incluir con énfasis los de mayor sospecha macroscópica de positividad.<sup>14,15</sup>

**Tabla 3. Manejo de piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia**

	Productos de cirugías conservadoras <5cm o <30 g	Productos de cirugías conservadoras >5cm o <30 g y mastectomías
--	--	---

Datos clínicos necesarios en la solicitud

- Especificar si ha recibido tratamiento neoadyuvante, esquema utilizado, duración
- Estadificación inicial TNM, con énfasis en el tamaño clínico o radiológico, especificar multifocalidad
- Datos del reporte de la biopsia inicial (grado histológico (subtipo, perfil molecular, celularidad)
- Especificar si existe marcaje o no en sitio de biopsia previo y localización
- Sospecha clínica o radiológica de respuesta patológica completa
- Se recomienda al radiólogo y al cirujano colocar clip antes del tratamiento metálico con el fin de asegurar la identificación del lecho tumoral

Continúa en la pág. 48

**Tabla 3. Manejo de piezas quirúrgicas post-neoadyuvancia**

	Productos de cirugías conservadoras <5cm o <30 g		Productos de cirugías conservadoras >5cm o <30 g y mastectomías
<b>Fijación</b>	Habitual, de preferencia recibir en fresco para efectuar cortes , formalina al 10% amortiguada. Máximo de 24 horas		
<b>Cortes</b>	Previo entintado de bordes en sentido medio-lateral, efectuar cortes secuenciales de 3mm de grosor		Previo entintado de márgenes, realizar cortes secuenciales en sentido medio-lateral de 1cm de grosor
<b>Esquematzación</b>	Técnica quirúrgica habitual	Incluir representativos de bordes en sentido perpendicular	Inclusión de los bordes en forma habitual, en sentido perpendicular.
	Técnica quirúrgica de ampliación de bordes en segundo tiempo	Incluir bordes en sentido perpendicular. Valorar si se incluyen representativos o de manera integra	
<b>Inclusión de cortes</b>	Con tumor macroscópico visible	Incluir integramente con énfasis del tumor residual	Incluir neoplasia residual en al menos 5 bloques y el resto en cortes alternados (2 por cada sección) con un máximo de 25 bloques
	Sin tumor macroscópico visible	Incluir integramente	
<b>En caso de sospecha clínica y/o radiológica de respuesta patológica completa</b>	Inclusión total		Incluir 2 cortes por cada sección en forma alternada hasta un máximo de 25 bloques e individualizar si se requiere la inclusión total

Los hallazgos microscópicos que se pueden observar en el tejido mamario y ganglios linfáticos se resumen en la **Tabla 4**.

**Tabla 4. Hallazgos histológicos en tejido mamario y ganglios linfáticos posquimioterapia**

Hallazgos histopatológicos	Reporte recomendado
Cambios estromales: obliteración parcial de la arquitectura, fibrosis e infiltrado histiocítico.	Número total de ganglios. Número de ganglios con cambios relacionados a tratamiento sin carcinoma viable.
Cambios nucleares: nucleomegalia, irregularidad nuclear, multinucleación, vacuolización de la cromatina, ocasionalmente disminución del grado nuclear.	Diámetro mayor del foco metastásico (no se debe usar la clasificación de micro, macro o grupo aislado de células).
Cambios citoplasmáticos: citoplasmas abundantes, vacuolados, eosinofílicos o gris azulados.	Extensión extracapsular: presente (diámetro mayor), ausente, indeterminada.
El tumor residual puede observarse como: células tumorales aisladas, grupos tumorales o como pequeñas glándulas bien definidas con núcleos sin atipia.	Respuesta completa: ausencia de células de carcinoma viable, fibrosis y acúmulos de macrófagos espumosos.  En algunos casos es recomendable el uso de inmunohistoquímica para identificar células neoplásicas residuales.

#### 4. Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela

La evaluación del ganglio centinela incluye:

- Procedimiento en el transoperatorio:<sup>16,17</sup>
  - Cortes seriados longitudinales del ganglio con un espesor de 2mm<sup>2</sup>.
  - Evaluación citológica por aposición o impronta de cada cara.
  - Diez cortes definitivos en parafina seriados, con intervalo de 200 micras<sup>18</sup> e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte número 5, solo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.

Informe histopatológico

- Ganglio negativo a metástasis por hematoxilina-eosina (H-E) y por IHQ.

- Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores de 2mm).
  - Ganglio positivo con micrometástasis de 0.2mm hasta 2mm de dimensión mayor. Consignar si fueron detectadas por H-E o IHQ. En caso de ser varios focos metastásicos tomar en cuenta el de mayor tamaño.
  - Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2mm). Consignar si fueron detectadas por H-E o IHQ.<sup>19</sup>

Informar ruptura capsular y el tamaño de la extensión al tejido adiposo.<sup>19</sup>

Se consideran ganglios centinela hasta seis ganglios disecados.<sup>2</sup>

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

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

## 6. Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de ganglio axilar con posible metástasis

- Positivo para metástasis.
- Negativo para metástasis.
- Insuficiente para diagnóstico.

## 7. Recomendaciones para reporte de factores pronóstico-predictivos por inmunohistoquímica

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobre-expresión de la oncoproteína HER2 y el ki67 son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este diagnóstico.<sup>20,26</sup>

### 7.1 Manejo del tejido

Se debe utilizar como fijador el formol amortiguado a 10% (Tabla 5).

**Tabla 5. Fórmula de formol buffer (pH~6.8)\***

Formol puro	1 litro
Agua destilada	9 litros

Continúa en la pág. 51

**Tabla 5. Fórmula de formol buffer (pH~6.8)\***

<b>Fosfato de sodio monobásico</b>	40 gramos
<b>Fosfato de sodio dibásico</b>	65 gramos

\*Recomendado medir pH y ajustar en caso necesario.

El tejido debe colocarse lo más rápido posible en el fijador, máximo 15 minutos después de obtenerlo o enviar el espécimen inmediatamente a patología para su adecuado manejo y sección del espécimen. El tejido debe estar seccionado en cortes de máximo de 5mm de espesor para la fijación adecuada.

La biopsia con aguja de corte se recomienda incluir la totalidad o al menos 4 cilindros por cápsula debido a la reconocida heterogeneidad del cáncer de mama.

La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 2 a 1.<sup>21</sup>

Se recomienda la fijación mínima de 6 horas y máxima de 48 horas. Para evitar la fijación prolongada, es deseable que antes de alcanzar las 48 horas se cambie a solución amortiguadora.

No se recomienda acelerar la técnica de procesamiento histológico mediante calor (estufa, horno de microondas, etc.).

La heterogeneidad intratumoral está relacionada con inestabilidad genética tumoral y el desarrollo de diferentes clonas dentro del tumor,<sup>22</sup> es por ello que se debe de repetir el estudio de IHQ en las siguientes situaciones:

- En caso de que el tejido de la biopsia inicial sea escaso.
- Carcinomas con variación en el grado histológico y/o disparidad morfológica de la biopsia inicial a la pieza quirúrgica.
- En caso de multicentricidad/multifocalidad con diferente histología (repetir solo en marcador que resulte negativo).
- Tumores bilaterales con histología diferente.
- En las metástasis y recurrencias.
- En tumores de mastectomías con neoadyuvancia que mostraron respuesta nula, evolución no esperada o que fueron triple negativo de inicio.
- Cuando la evaluación del HER2 no es posible en la biopsia inicial por artificios de mala fijación.

- Cuando la tinción en la biopsia de corte es heterogénea y muestra focos de positividad fuerte en <10% del área del carcinoma invasor.
- Se recomienda repetir Ki 67 en los especímenes post-neoadyuvancia debido a que ha demostrado un valor pronóstico.<sup>23</sup>

De preferencia se debe de valorar nuevamente el resultado de la biopsia inicial junto con la mastectomía, para comparar expresión de inmunomarcaje y reportarse en el diagnóstico.

## 7.2 Criterios de interpretación

Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:<sup>24</sup>

Se deben emplear clonas de anticuerpos validadas.

- Clonas para receptores de estrógeno: 1D5, 6F11, SP1, 1D5+ER.2.1.<sup>23</sup>
- Clonas para receptores de progesterona: 1A6, 1294, 312.
- Clonas para HER2: 4D5, CB11, A085.<sup>25</sup>
- Siempre se deben revisar controles positivos de diferente intensidad y negativos. No debe haber tinción inespecífica en el control, ni en el caso problema (ej. tejido sano positivo para HER2 neu).
- Cotejar control interno positivo y negativo.
- Interpretar cada tinción solo en muestras que tengan más del 60% de tejido bien conservado.

Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) son positivos con tinción nuclear. Se deben reportar con porcentaje e intensidad. En forma opcional se sugieren los sistemas H-score y Allred.<sup>20,22</sup>

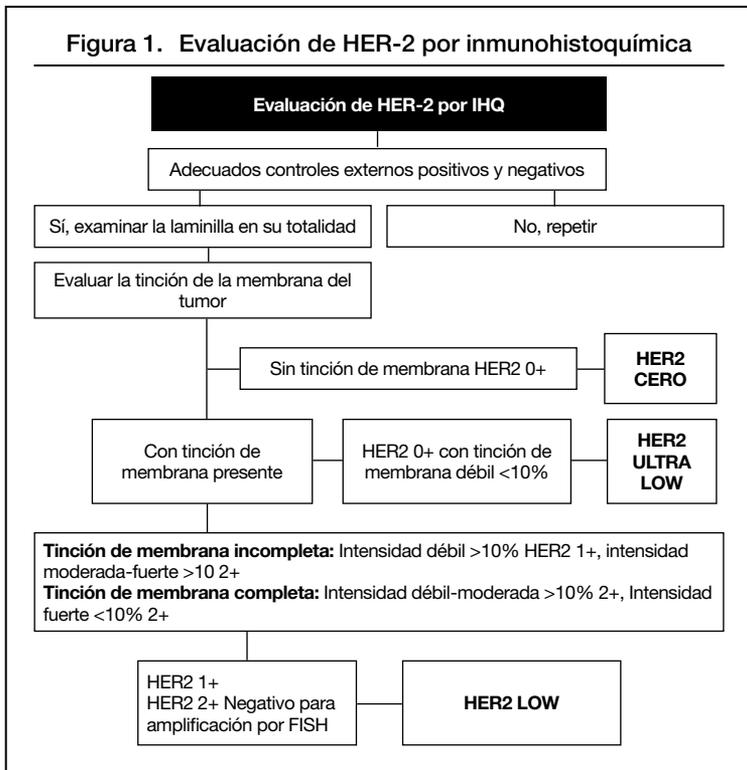
Se consideran positivos tanto RE como RP con un porcentaje del 1% de células neoplásicas positivas.<sup>24</sup>

Sobreexpresión de HER2:<sup>25,26</sup>

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

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

Recientemente se ha demostrado que la familia de anticuerpos conjugados a fármacos (ACF) mejoran el resultado de los pacientes con tumores avanzados/metastásicos que expresan niveles bajos de HER2 en la membrana celular (la llamada enfermedad de HER2 bajo).<sup>27</sup> Estos tumores tienen una puntuación inmunohistoquímica de 1+ o de 2+ sin amplificación génica. Por lo tanto, se ha vuelto esencial informar con precisión el puntaje inmunohistoquímico de HER2 de acuerdo con las recomendaciones actuales de ASCO/CAP26, para no negar a los pacientes un tratamiento potencialmente útil con los nuevos ACF tan pronto como sean aprobados por las agencias reguladoras. Las recomendaciones para la evaluación del HER-2 y su clasificación en HER-2 bajo y ultra bajo se resumen en la **Figura 1**.<sup>28</sup>



**- HER-2: NEGATIVO (0+)**

**Porcentaje de células con tinción de membrana incompleta y débil: 8%**

CLONA DE ANTICUERPO PRIMARIO \_\_\_\_\_

---

**- HER-2: NEGATIVO (1+)**

**Porcentaje de células con tinción de membrana incompleta y débil: 10%**

CLONA DE ANTICUERPO PRIMARIO \_\_\_\_\_

---

**- HER-2: NEGATIVO (2+)**

**Porcentaje de células con tinción de membrana completa y débil: 20%**

CLONA DE ANTICUERPO PRIMARIO \_\_\_\_\_

---

Las recomendaciones para reportar Ki67 son las siguientes:<sup>29-31</sup>

*Preanalítico*

- El índice de Ki-67 se puede realizar en biopsias con aguja de corte y/o tumores completos en escisiones amplias.
- El índice de Ki-67 en microarreglos de tejido solo debe usarse en estudios clínicos o epidemiológicos.

*Analítico*

- En las laminillas electrocargadas se deben incluir controles positivos y negativos conocidos.
- Solo se considera positiva la tinción nuclear con cualquier intensidad.
- Las clonas MIB-1, SP1, SP6, 30-9 son las aceptadas actualmente.

*Interpretación*

- En la vista panorámica del tumor se deben elegir cuando menos tres campos de gran aumento (40X) que representen el espectro de tinción de todo el tumor. La evaluación se realiza en cuando menos 500 células neoplásicas y lo más recomendable son 1,000 células.
- En estudios para valorar el pronóstico se recomienda evaluar el borde invasivo del tumor.
- Hot spot se define como el área donde la tinción es particularmente más alta, en relación con otras áreas adyacentes; si hay varios *hot spots* se debe elegir el de rango más alto.

Es recomendable utilizar dos métodos:

- Promedio. Consiste en contar manualmente el número de células positivas en los tres campos seleccionados con anterioridad y calcular el promedio.
- Hot spot. Consiste en contar manualmente el número de células positivas en el *hot spot* de más alto rango y calcular el promedio.

- El índice de Ki67 que se reporta es el porcentaje de células neoplásicas positivas entre el total de células contadas.
- Recomendamos reportar el índice obtenido por los dos métodos arriba descritos: *hot spot* y promedio.

El punto de corte recomendado por este consenso es del 20%.

### 7.3 PDL-1 en cáncer de mama

La expresión de PD-L1 por células tumorales y/o inmunitarias es un marcador predictivo de la respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) en pacientes con carcinoma de mama triple negativo inoperable o metastásico. Hay diferentes ICI y cada uno tiene un ensayo de IHQ específico para ser utilizado. Se ha demostrado que dos de estos el atezolizumab y pembrolizumab, aumentan la supervivencia de pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado cuando se usan en primera línea en asociación con quimioterapia. Las pacientes son candidatas a tratamiento con atezolizumab cuando los tumores son PD-L1 positivos según el ensayo SP142 (Roche Ventana), es positivo cuando el 1% o más del área tumoral está ocupada por células inmunitarias positivas para PD-L1 (linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y granulocitos). La inmunorreactividad de las células tumorales no se tiene en cuenta al utilizar este ensayo. Las pacientes son candidatas para pembrolizumab si los tumores son PD-L1 positivos según el ensayo 22C3 (Dako/Agilent), es positivo cuando se logra un CPS (*Combined Positive Score*) de 10 o más. La puntuación se calcula sumando el número de células tumorales positivas y de células inmunitarias positivas (solo linfocitos y macrófagos) dividido por el número total de células tumorales viables y multiplicado por 100.

#### 7.3.1 *Immune cell score (IC)*

Mide el porcentaje del área tumoral total infiltrada por células inmunitarias positivas a PDL-1.

$$\% \text{ IC} = \frac{\text{Área de tumor infiltrado por células inmunes (+)}}{\text{Área tumoral total}} \times 100$$

*Immune Cell Score* se considera para electividad de tratamiento con atezolizumab (SP142 assay Roche-ventana) cuando es mayor o igual a 1%.

#### 7.3.2 *Combined positive score (CPS)*

Compara porcentualmente el número total de células positivas a PDL1 (tumorales e inmunitarias) contra el número de células tumorales viables totales.

$$\text{CPS} = \frac{\text{Cel tumorales (+) + Cel inmunitarias (+)}}{\text{Total de células tumorales}} \times 100$$

Combined positive score se considera para electividad de tratamiento con pembrolizumab (22C3 assay, Dako-Agilent) cuando es mayor o igual a 10.

Es importante tener en cuenta que el valor predictivo de PD-L1 solo está probado en el caso de cáncer de mama triple negativo avanzado/metastásico, pero no en la enfermedad en etapa temprana.

#### 7.4 Formato de informe

El reporte de IHQ debe vincularse al informe principal de patología para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final.

<b>REPORTE DE PATOLOGÍA</b>	
<b>MARCADORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE MAMA</b>	
NOMBRE _____	EDAD _____ SEXO ___M___ F___
No. EXPEDIENTE _____	No. QX _____ No. IHQ _____
TIPO DE CIRUGÍA _____	
<b>RECEPTORES HORMONALES (SEGÚN SISTEMA ALLRED)</b>	
<b>RECEPTOR DE ESTRÓGENOS</b>	
CLONA	IDS <input type="checkbox"/> SP1 <input type="checkbox"/> SP11 <input type="checkbox"/> IDS+ER.2.123 <input type="checkbox"/> Otros _____
INTENSIDAD	
Débil % CÉLULAS POSITIVAS _____	
Moderado	
Fuerte	
<b>RECEPTOR DE PROGESTERONA</b>	
CLONA	PgR1294 <input type="checkbox"/> PgR636 <input type="checkbox"/> A1A6 <input type="checkbox"/> 1294 <input type="checkbox"/> 636 <input type="checkbox"/> 312 <input type="checkbox"/> Otra _____
INTENSIDAD	
Débil % CÉLULAS POSITIVAS _____	
Moderado	
Fuerte	
<b>HER 2/neu</b>	
CLONA	A085 (HercepTest) <input type="checkbox"/> 4DS <input type="checkbox"/> CB11 <input type="checkbox"/> Otra _____
Negativo	0-1 FISH <input type="checkbox"/> CISH <input type="checkbox"/> SISH <input type="checkbox"/>
Indeterminado	2 AMPLIFICADO <input type="checkbox"/> NO AMPLIFICADO <input type="checkbox"/>
Positivo	3 DUAL <input type="checkbox"/> SENCILLO <input type="checkbox"/>
Nota: El resultado indeterminado 2, requiere estudio de amplificación	
<b>OTROS</b>	
<b>CLASIFICACIÓN MOLECULAR (SUSTITUTO HQ)</b>	
10-67% células positivas _____	CKS8% células positivas _____ LUMINAL A <input type="checkbox"/>
CK8% células positivas _____	CK14% células positivas _____ LUMINAL B <input type="checkbox"/>
CK15% células positivas _____	CK17% células positivas _____ HER2new <input type="checkbox"/> HIBRIDO <input type="checkbox"/>
EGFR% células positivas _____	Activa % células positivas _____ TRIPLE NEGATIVO <input type="checkbox"/> BASAL-LINE <input type="checkbox"/>
Receptores androgenos % células positivas _____	
PS3% células positivas _____	CD34 varios 400X _____

Para garantizar que los resultados sean reproducibles, el informe debe incluir la clona y marca del anticuerpo, el estatus (positivo o negativo), así como los criterios y sistema utilizados. Este consenso recomienda el siguiente formato para el informe de dichos marcadores.

Se recomienda reportar cualquier porcentaje de células con tinción de membrana para HER2neu con el fin de identificar casos HER2 bajo.

### 7.5 Control de calidad sistemático

En la calidad de los diagnósticos en patología mamaria, un parámetro importante es la carga de trabajo del patólogo quirúrgico. Este tema es complejo por la diversidad de casos a los que se enfrenta, además de las actividades en diferentes centros (académicas/asistenciales/administrativas) y los diversos modelos de distribución de actividades, etc. En el mundo varios colegios de patólogos han abordado el tema y en síntesis asignan una puntuación al trabajo macroscópico de diferentes especímenes, el trabajo de evaluación microscópica correspondiente y elaboración del informe diagnóstico, así como a las actividades no asistenciales. Siguiendo estos lineamientos los colegas dedicados exclusivamente a la práctica de la patología mamaria deberían evaluar como máximo 30 a 35 biopsias trucut más 8-10 casos de mastectomía por semana, incluyendo la evaluación de estudios de IHQ. Esto ocuparía el 85% del tiempo laboral y el 15% restante al control de calidad. Para quienes revisan no sólo patología mamaria y/o tienen labores no asistenciales, se debe buscar la equivalencia y para calcularla se puede emplear cualquiera de los sistemas de evaluación.

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

Se deben incluir controles positivo y negativo en la misma laminilla, donde se analice el tejido problema. Si estos controles están en una laminilla separada, debe asegurarse que sean sometidos a procedimientos simultáneos e idénticos a la muestra problema.

Los controles deben ser fijados y procesados de manera idéntica al tejido estudiado y sometidos al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción.

Para obtener una tinción adecuada, es necesario el uso de controles que tengan tres niveles de tinción (negativa, débil/moderada, intensa).

Los cortes histológicos para realizar la IHQ deben estar en un cuarto a temperatura ambiente por un periodo no mayor de 14 días, después los resultados son cuestionables.<sup>32-35</sup>

## 7.6 Control de calidad externo

Los laboratorios de patología que realizan pruebas de IHQ deben participar en un programa de control de calidad externo.

Se considera que para tener adecuado control de calidad en IHQ es necesario que el laboratorio procese como mínimo las muestras de 200 casos por año.<sup>31,35</sup>

## 8. Recomendaciones para biología molecular

### 8.1 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), que pueden ser sencillas (basándose solamente en la detección de HER2) o duales (basándose en la relación de HER2 y el centrómero del cromosoma 17).<sup>35</sup>

Se debe buscar la amplificación de HER2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por IHQ.

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

### 8.2 Criterios de interpretación de las reacciones de hibridación para HER2

Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de errores en la interpretación:

- En el corte del tumor con H-E se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor, el estudio no se realizará en áreas de carcinoma *in situ*.
- Inicialmente se evalúa el control, si no es adecuado debe repetirse la prueba.
- Debe hacerse una evaluación global del caso y contar un mínimo de 20 células neoplásicas para SISH o CISH y 40 para FISH, en por lo menos dos campos diferentes de carcinoma invasor. En caso de haber áreas con y sin amplificación, han de contarse por separado. Se debe informar como amplificado con una nota que especifique que hay zonas sin amplificación.<sup>25,26</sup>

### 8.3 Puntos de corte para FISH y SISH dual

- Positivo. Razón HER2/CEP 17  $>2$ .
- HER2/CEP 17  $<2$ , pero con una cuenta absoluta de HER2 por núcleo  $>6$ .
- Indeterminado. Razón HER2/CEP 17  $<2$  y con una cuenta absoluta de HER2 por núcleo  $\geq 4$  y  $<6$ .
- Negativo. Razón HER2/CEP 17  $<2$  y una cuenta absoluta  $<4$ .

### 8.4 Puntos de corte para CISH sencilla

- Positivo:  $>6$  copias/núcleo.
- Indeterminado: de 4 a 6 copias/núcleo (en dos conteos).
- Negativo:  $<4$  copias/núcleo.

Se recomienda usar preferentemente sistemas duales.

En las siguientes situaciones poco habituales, se recomienda:<sup>26</sup>

- En reacciones de sonda sencilla, si el conteo de señales es  $>4$  pero  $<6$ , repetir el estudio con sondas duales
- En reacciones de sondas duales, en las situaciones que se enlistan a continuación, se sugiere realizar IHQ en ese mismo tejido. Si el laboratorio que realiza la hibridación no fue el mismo que realizó la IHQ, con base en la repetición de la IHQ, se informa el estatus positivo (3+), o negativo (0 o 1+) del caso; pero si confirma ser 2+, se realiza una nueva interpretación, bajo ciego, por otro observador. Está también justificado realizar IHQ o hibridación en bloques adicionales del caso.

Si la nueva evaluación arroja nuevamente alguna de estas situaciones poco habituales, se informa de la siguiente manera:

- Relación HER2/ $>$ CHR 17  $<2.0$ , pero el promedio de señales de HER2  $\geq 6$ : positivo.
- Relación HER2/ $>$ CHR 17  $<2.0$ , pero el promedio de señales de HER2  $\geq 4$  y  $<6$ : negativo.
- Relación HER2/ $>$ CHR 17  $\geq 2.0$ , pero el promedio de señales de HER2  $<4$ : negativo.

En todos los casos se realiza un comentario de la escasa evidencia en este tipo de situaciones.

## 8.5 Clasificación molecular del carcinoma mamario y su aproximación con inmunohistoquímica

El trabajo de medicina traslacional sobre los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER2, fenotipo basal y el similar a mama normal) definidos inicialmente mediante genómica<sup>36</sup> ha permitido aproximarse a esta clasificación mediante metodologías más accesibles como la IHQ, empleando marcadores como RE, RP y HER2.<sup>37-40</sup>

En población mexicana, la frecuencia promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: receptores hormonales positivos 60%, HER2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%.<sup>41,42</sup>

En la **Tabla 6** se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ, según este consenso.<sup>43-45</sup>

**Tabla 6. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica (IHQ) según este Consenso**

Subtipo	Aproximación por IHQ
<b>Luminal A</b>	RE +, RP >20%, Ki 67 <20% GH 1 o 2 y HER2 –
<b>Luminal B</b>	(HER2 –) RE +, HER2 –, RP <20% o Ki 67 >20% GH 3
<b>Luminal B</b>	(HER2 +) RE +, HER2 +, RP y Ki 67 cualquier valor
<b>HER2</b>	HER2 +, RE – y RP –
<b>Triple negativo</b>	RE –, RP – y HER2 –

GH: grado histológico.

## 8.6 Cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) y el fenotipo basal no deben considerarse sinónimos, ya que solo del 49 al 71% de loscmtN son fenotipo basal y el 77% de los fenotipo basal son triples negativos.<sup>46,47</sup> LoscmtN se han subclasificado por expresión génica de diferentes maneras: a) HER2 neu enriquecido, fenotipo basal y bajos en claudina, b) basal 1, basal 2 (BL1 y BL2), mesenquimal (M) y tipo mesenquimal células madres (MSL), inmunomodulador (IM) y tipo luminal asociado a andrógenos (LAR).<sup>48,49</sup>

La adenosis microglandular en el 27% de los casos se asocia a un riesgo significativo del desarrollo de *ca in situ* o carcinoma invasor de tipo basal. Por lo anterior se recomienda los siguientes marcadores de IHQ S-100 positivo, RE y p63 negativo y colágena IV para visualizar membrana basal.<sup>51-52</sup>

Se recomienda el siguiente panel de IHQ paracm TN, a fin de favorecer la identificación de biomarcadores y subgrupos de pacientes:

Citoqueratinas basales (CK5/6, CK14 y CK17).

- EGFR.
- P53.
- Receptores de andrógenos.
- PDL-1 (solo en tumores metastásicos triple negativo).

### 8.6.1 Clasificación de los tumores triple negativos

Grado histológico bajo:

- Carcinoma adenoideo quístico.
- Carcinoma secretor.
- Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis.
- Carcinoma mucoepidermoide.

Grado histológico intermedio:

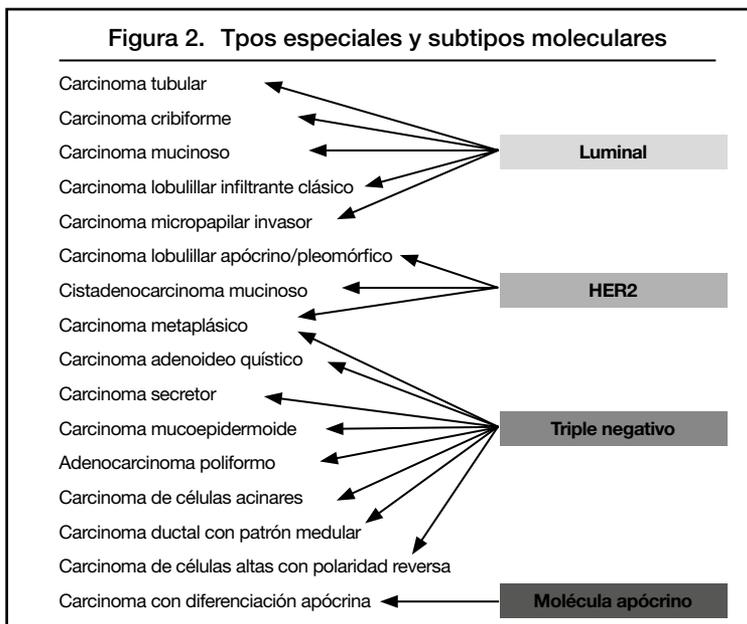
- Carcinoma de células acinares.

Grado histológico alto:

- Carcinoma metaplásico variante de células escamosas (epidermoide).
- Carcinoma metaplásico variante de células fusiformes.
- Carcinoma metaplásico con componente heterólogos.
- Carcinoma mucoepidermoide.
- Carcinoma con patrón medular.

## 8.7 Tipos especiales

Grupo de carcinomas con características morfológicas, conducta biológica y evolución clínica diferente al carcinoma infiltrante sin patrón específico (SPE), que además representa el 25% de todos los carcinomas de mama.<sup>49,50</sup> En la **Figura 2** y **Tabla 7** se muestran los tipos especiales en correlación con el subtipo molecular.



**Tabla 7. Características de los subtipos moleculares y asignación de los tipos histológicos especiales de cáncer de mama**

Subtipo molecular	ER, PR, HER2	Marcador adicional
<b>Fenotipo basal</b>	ER – PR – HER2 –	CK5/6 + EGFR +
<b>HER/ER</b>	ER – PR – HER2 –	CK5/6 +/- EGFR +/-
<b>Similar a mama normal</b>	ER – PR desconocido HER –	CK5/6 EGFR +
<b>Luminal</b>	ER + (-) PR +/- HER – (+)	
<b>Molecular apócrino</b>	ER – PR – HER2 +/-	AR + CK5/6 +/- EGFR +/-
<b>Bajo claudina</b>	ER – PR – HER2 –	CLDN bajo/- CDH1 bajo/- CK5/6 +/-

Continúa en la pág. 63

**Tabla 7. Características de los subtipos moleculares y asignación de los tipos histológicos especiales de cáncer de mama**

Subtipo molecular	ER, PR, HER2	Marcador adicional
<b>Relacionado-</b>	ER -/+ PR desconocido HER2-	STAT1
<b>Interferón</b>		
Microarreglos de proliferación	Tipo histológico especial	
<b>Alto</b>	Adenoideo quístico Células acinares Medular Metaplásico Lobulillar pleomórfico Secretor	
<b>Alto</b>	Apocrino Lobulillar Micropapilar Lobulillar pleomórfico	
<b>Bajo</b>	Medular Metaplásico	
<b>Bajo/alto</b>	Apocrino Carcinoma ductal Osteoclastico Lobulillar Micropapilar Mucinoso Neuroendocrino Lobulillar pleomórfico Tubular	
<b>Alto</b>	Apocrino Lobulillar pleomórfico	
<b>Alto</b>	Metaplásico Medular (?)	
<b>Alto</b>	Medular (?)	

**AR:** receptor de andrógenos; **CDH1:** e-cadherina; **CLDN:** claudina; **CK:** citoqueratina; **EGFR:** receptor del factor epidérmico; **ER:** receptor de estrógeno; **PR:** receptor de progesterona; **STAT1:** trasductor de señal y activador de transcripción 1; -: negativo; +: positivo; +/-: positivo ocasional; -/+: raramente positivo.

En el carcinoma secretor y el carcinoma adenoideo quístico se han identificado alteraciones genéticas características y actualmente es deseable demostrarlas para tener un diagnóstico de certeza en estas entidades.

El carcinoma secretor debe tener la t(12;15)(p13;q25) con el gen de fusión ETV6-NTRK3.<sup>46</sup>

El carcinoma adenoideo-quístico debe tener la t(6;9) (q22-23;p23-24) con el gen de fusión MYB-NFIB.

Carcinoma lobulillar invasor. La 5a edición de la OMS los clasifica basándose en el patrón de crecimiento (sólido, alveolar y tubulo-lobular) y en la citomorfología (pleomorfo, histiocitoide/apocrino). Se han descrito otras variantes histológicas en la literatura, como el CLI trabecular, de células gigantes de tipo osteoclasto, con mucina extracelular, con patrón de crecimiento papilar sólido y con elementos tubulares.<sup>4</sup> El diagnóstico de CLI y CLIS se basa en la morfología, se recomienda la inmunorreacción inicial con E-cadherina para ayudar en la clasificación de carcinomas con morfología ambigua y para su confirmación.<sup>53</sup>

## 8.8 Participación del patólogo en los estudios de firmas genómicas

En la actualidad la realización de las firmas genómicas se hace de forma centralizada en laboratorios especializados. Es de suma importancia la participación del patólogo en la selección adecuada del material requerido para el estudio, por lo que se recomienda observar los siguientes puntos:

Emplear únicamente muestras que en su proceso hayan sido fijadas en formol al 10% amortiguado.

Anexar diagnóstico completo y adecuado, incluyendo marcadores de IHQ de acuerdo con la firma que se realizará.

Mammaprint requiere al menos 3mm de carcinoma invasor, Oncotype de 5 hasta 10mm de carcinoma invasor y Endopredictlaminillas o bloques que contengan más del 30% de tumor.

Evitar seleccionar bloques que contengan áreas extensas de necrosis hemorragia.

Seleccionar bloques con menos de cinco años de antigüedad.

## 9. Recomendaciones para el reporte de carcinoma ductal *in situ* y lesiones precursoras de alto grado

### 9.1 Carcinoma ductal *in situ*

Correlación anatómo-radiológica:

- Mastografía del espécimen (microcalcificaciones, alteración en la densidad).

#### Tamaño del tumor.

- Multiplicar el número de laminillas con tumor por 4mm (grosor del corte para la inclusión).
- Medir el diámetro mayor en laminilla, cuando es foco único.
- Se tomará como tamaño del tumor la medida que resulte mayor de las dos anteriores.<sup>54,55</sup>

#### Grado

- Grado nuclear
  - Grado 1
    - Núcleos monótonos.
    - De 1.5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.
    - Cromatina difusa.
    - Nucléolos y mitosis ocasionales.
    - Polarización celular.
  - Grado 2
    - Pleomorfismo moderado.
    - De 2 a 2.5 veces el tamaño de un eritrocito o núcleo de una célula epitelial.
    - Cromatina fina a gruesa.
    - Nucléolo evidente y mitosis escasas.
  - Grado 3
    - Marcado pleomorfismo.
    - Más de 2.5 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.
    - Nucléolos prominentes.
    - Abundantes mitosis.
    - Necrosis ausente o presente.

#### Patrones arquitecturales:

- Comedo.
- Papilar.
- Sólido.
- Cribiforme.
- Micropapilar.

#### Variantes poco frecuentes:

- Células apocrinas.
- Células pequeñas.
- Quístico hipersecretor.
- Tipo escamoso.
- Tipo mucocelo.
- Células fusiformes.
- Células en anillo de sello.

#### Márgenes quirúrgicos:

- Especificar la distancia entre el foco más próximo de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y el margen entintado. En caso de ser positivos, reportar si son focales o difusos (se considera borde quirúrgico negativo para carcinoma ductal *in situ* cuando este dista >2mm).<sup>1</sup>
- Microcalcificaciones.
- Asociadas a carcinoma *in situ*.
- Adyacentes al área de carcinoma *in situ*.

#### Otros parámetros:

- Determinación de receptores hormonales con reporte que debe incluir porcentaje de células neoplásicas positivas. En el consenso no se consideró relevante la determinación de HER2 neu para carcinoma ductal *in situ*, sin embargo, se puede realizar con fines de investigación.
- Carcinoma microinvasor. El término «carcinoma microinvasor» se refiere a la presencia de CDIS en el cual existe ruptura de la membrana basal, en uno o varios focos, de hasta 1 mm. Se asocia, por lo general, a un carcinoma intraductal de alto grado y con mucha menor frecuencia a carcinoma lobulillar *in situ*.

### 9.2 Carcinoma lobulillar *in situ*

Se clasifican por la OMS como hiperplasia lobulillar atípica (HLA) y carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), el cual incluye a los tipo clásico, florido y pleomórfico.<sup>4</sup> La HLA y el CLIS de tipo clásico son un espectro referido como neoplasia lobulillar. Los consensos de expertos multidisciplinares europeos y de América del Norte recomiendan manejos conservadores, considerándose lesiones de riesgo y no precursoras.<sup>53</sup> Por el contrario, el manejo del CLIS pleomórfico y florido requiere una escisión quirúrgica, se recomienda documentar la extensión de enfermedad y el estado de los márgenes, dado que estas lesiones parecen comportarse más como CDIS que como CLIS.<sup>53</sup> La 8ª edición del AJCC *Cancer Staging Manual* no incluye CLIS en la categoría Tis.<sup>2</sup>

### 9.3 Neoplasias papilares

Para el reporte histopatológico de neoplasias papilares se tomará en cuenta lo siguiente:<sup>56,57</sup> Los criterios de diagnóstico (**Tabla 8**).

Cuando existan focos de invasión, se debe reportar únicamente el tamaño del componente infiltrante para fines de etapificación.

**Tabla 8. Recomendaciones para el informe histopatológico de las neoplasias papilares<sup>4</sup>**

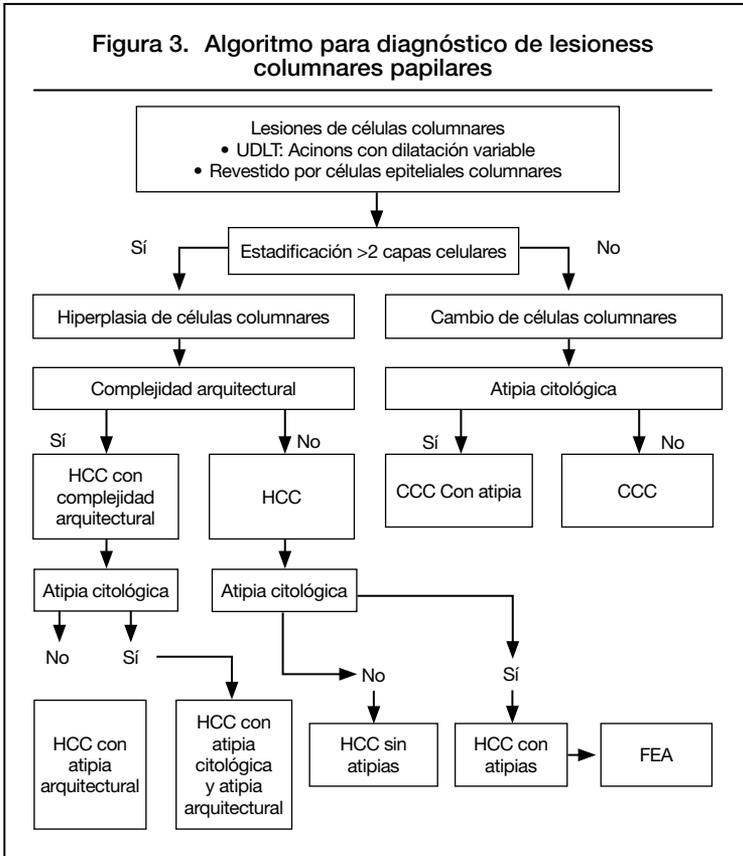
<p><b>Papiloma intraductal incluyendo Papiloma con HDA</b> (foco &lt;3mm) CDIS (foco &gt;3mm o GN alto). Marcadores mioepiteliales (ej. p63, calponina, AML):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo en frondas papilares de la neoplasia.</li> <li>• Negativo o escaso en focos de HDA o CDIS.</li> <li>• Positivo en periferia de la lesión</li> </ul> <p>Citoqueratinas de alto peso molecular (CK 5/6, CK 14):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo en células mioepiteliales.</li> <li>• Positivo en células epiteliales (patrón en mosaico).</li> <li>• Negativo en focos de HDA o CDIS.</li> </ul> <p>RE, RP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo débil focal en papiloma, HDU.</li> <li>• Positivo intenso difuso en focos de HDA o CDIS</li> </ul>	<p><b>CDIS Papilar</b></p> <p>Marcadores mioepiteliales (ej. p63, calponina, AML):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo en frondas papilares, atenuado en raros casos.</li> <li>• Positivo en periferia de la lesión.</li> </ul> <p>Citoqueratinas de alto peso molecular (CK 5/6, CK 14):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo en células mioepiteliales.</li> <li>• Negativo en células epiteliales.</li> </ul> <p>RE, RP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo intenso difuso.</li> </ul>
<p><b>Carcinoma papilar encapsulado</b></p> <p>Marcadores mioepiteliales (ej. p63, calponina, AML):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo en frondas papilares.</li> <li>• Negativo en periferia de la lesión.</li> </ul> <p>Citoqueratinas de alto peso molecular (CK 5/6, CK 14):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo en población neoplásica.</li> </ul> <p>RE, RP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo intenso difuso.</li> </ul>	<p><b>Carcinoma sólido papilar</b></p> <p>Marcadores mioepiteliales (ej. p63, calponina, AML):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo en frondas papilares.</li> <li>• Negativo o positivo en periferia de la lesión.</li> </ul> <p>Citoqueratinas de alto peso molecular (CK 5/6, CK 14):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo en población neoplásica.</li> </ul> <p>RE, RP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo intenso difuso.</li> </ul> <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuente expresión de cromogranina y sinaptofisina.</li> </ul>

**HDA:** hiperplasia ductal usual; **CDIS:** carcinoma ductal *in situ*; **GN:** grado nuclear; **HDU:** hiperplasia ductal usual.

Está contraindicado hacer diagnósticos definitivos de neoplasias papilares en transoperatorios, biopsia con aguja de corte y biopsia por aspiración.

#### 9.4 Lesiones de células columnares

El diagnóstico de células columnares como lesión precursora se puede realizar siguiendo el diagrama de flujo expresado en la **Figura 3**.<sup>1,58</sup>



#### 10. Linfoma anaplásico de células grandes asociado al uso de implantes

Esta entidad ha sido reconocida recientemente, por lo que en la actualidad no se cuenta con un manejo estandarizado. El diagnóstico definitivo se hará en el estudio citológico del líquido obtenido del seroma, o bien en los

especímenes de capsulectomías; se sugiere realizar los procedimientos de acuerdo con lo descrito en la **Tabla 9**.

**Tabla 9. Recomendaciones para el manejo y reporte de capsulectomías en pacientes con sospecha de linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes<sup>59,60</sup>**

Indicaciones	Seroma tardío (tiempo de aparición mayor a 1 año después de la colocación del implante)	Citología positiva o sospecha para linfoma anaplásico de células grandes
Tipo de espécimen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Líquido de seroma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capsulectomía.</li> </ul>
Métodos de fijación y tiempo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol de 96° en una proporción de 1 a 1.</li> <li>• Fijación no mayor a 48 horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formol al 10%.</li> <li>• Cápsula completa (de preferencia intacta y con el implante dentro), orientada por el cirujano</li> <li>• 6-48 horas de fijación.</li> </ul>
Descripción del procedimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 a 50ml (mínimo).</li> <li>• Citología convencional o base líquida.</li> <li>• Centrifugar, realizar frotis teñidos con la técnica de preferencia.</li> <li>• Bloque celular con el sedimento (si hay material).</li> <li>• Si es posible realizar marcadores de IHQ (al menos CD30 y ALK).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen macroscópico (medida, color, consistencia, espesor).</li> <li>• Entintar el espécimen identificado seis caras (superior, inferior, lateral, media, anterior y posterior).</li> <li>• Cortar el espécimen por la cara superior en forma de cruz.</li> <li>• Descripción de las superficies (lisa, granular, nodular, fibrinoide, hemorrágica, aspecto carnosos).</li> <li>• En caso de identificar alguna de estas características o presentar tumor, deberá hacerse un muestreo extenso de estas áreas.</li> <li>• Si no hay alteraciones aparentes se sugiere incluir por cada cara del espécimen (seis caras) dos fragmentos de tejido por casete, que midan al menos 2cm de longitud de cada uno, es decir un total de 12 casetes.</li> <li>• Cortes de rutina H – E.</li> <li>• IHQ: CD30 y ALK 1 (mínimo).</li> </ul>

Continúa en la pág. 70

**Tabla 9. Recomendaciones para el manejo y reporte de capsulectomías en pacientes con sospecha de linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes<sup>59,60</sup>**

Indicaciones	Seroma tardío (tiempo de aparición mayor a 1 año después de la colocación del implante)	Citología positiva o sospecha para linfoma anaplásico de células grandes
Hallazgos microscópicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células grandes discoadhesivas con núcleos de contornos irregulares, cromatina vesicular, nucléolo, citoplasma amplio.</li> <li>• Células con núcleos en herradura o de forma arriñonada.</li> <li>• CD30 + y ALK –</li> <li>• CD30 + y ALK –</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es frecuente observar áreas necróticas con fantasmas celulares linfoides y cariorrexis, alternando con menor cantidad de células neoplásicas viables e infiltrado inflamatorio.</li> <li>• Puede haber extensas áreas de fibrosis/esclerosis.</li> <li>• CD30 positivo en las células neoplásicas además de conservar inmunorreactividad en las áreas de necrosis.</li> <li>• ALK 1 negativo (excluye LACG sistémico).</li> </ul>
Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citometría de flujo.</li> <li>• Estudios moleculares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcadores de IHQ: granzima B +, perforina +, CD 3 +, CD43 +,</li> <li>• EMA +/-, CD 68 –, CK AE1/AE3 –,</li> <li>• CD 20 –, CD 31 –, melan-A –</li> <li>• Estudios moleculares.</li> </ul>
Reporte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deberá describirse como sospechoso en el caso de contar sólo con la evaluación morfológica, sin confirmación por IHQ y/o citometría de flujo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para fines de etapificación deberá consignarse si se trata de una enfermedad localizada (células presentes solo en la efusión, cara interna de la cápsula, espesor de la cápsula sin rebasarla), lo cual tiene mejor pronóstico y amerita únicamente capsulectomía.</li> </ul>
Reporte	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Además de recomendar correlación clínico–radiológica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltración más allá de la cápsula, y/o a los tejidos blandos adyacentes, y/o formación de tumor (tiene peor pronóstico y pueden ser candidatas a QT adyuvante)</li> </ul>

## VII. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA TNM

### 1. Introducción

El sistema de estadificación del cáncer de mama del American Joint Committee on Cancer (AJCC), brinda información pronóstica importante.<sup>1</sup>

El comportamiento del cáncer de mama se ha comprendido, tanto por la etapa clínica, como por la identificación y validación de marcadores biológicos pronósticos que son determinantes para el tratamiento.

Los cambios en la 8ª edición de la AJCC contienen la eliminación del carcinoma lobulillar *in situ*, debido a que no corresponde a una lesión maligna y sólo es un marcador de riesgo. Por otra parte, se incluyen marcadores biológicos para determinar un estadio clínico y patológico pronóstico.<sup>2</sup>

Con base en los parámetros clásicos de tumor (T), estado ganglionar (N) y metástasis (M), es posible determinar el estadio clínico y el patológico anatómico, como en la clasificación previa; en esta 8ª edición se adiciona a lo anterior el grado tumoral, los receptores de estrógenos y de progesterona, el HER2 neu y, de tener accesibilidad, el *score* de recurrencia calculado con Oncotype Dx, para establecer, con toda esta información, una etapa clínica y patológica pronóstica.

Para el cálculo de dichas etapas, el presente consenso recomienda el uso de plataformas electrónicas como:

- <https://itunes.apple.com/gb/app/breast-cancer-staging-nm-8/id1218852568?mt=8>
- [https://play.google.com/store/apps/details?id=com.wesley.TNM-Breast&hl=en\\_US](https://play.google.com/store/apps/details?id=com.wesley.TNM-Breast&hl=en_US)
- Estas pueden ser descargadas en teléfonos inteligentes y otros equipos electrónicos para su consulta.

Existen tres esquemas para la estadificación:

- Etapa anatómica. Se basa exclusivamente en la extensión anatómica de la enfermedad, definida por las categorías T, N y M.
- Etapa clínica pronóstica. En donde además del estadio determinado por el T, N y M basados en la exploración física y estudios de imagen, se debe incluir el grado tumoral, el estado de los receptores de estrógenos, receptores de progesterona y el receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

- Estadio patológico pronóstico. Se utiliza para asignar el estadio en pacientes que han sido sometidas a cirugía, como tratamiento primario o posterior a neoadyuvancia.

Este sistema de estadificación no se debe de utilizar para todas las histologías de tumores malignos de la mama.<sup>2</sup> Existe un sistema de estadificación específico para algunas variedades histológicas, como:

- Sarcomas de mama.
- Tumores *phylloides*.
- Linfomas de mama.

## 2. Estudios de extensión para estadificación inicial

Estrictamente, no es necesario que una paciente cuente con evaluación radiológica de sitios distantes, para clasificarla como M0. Los estudios de extensión deber ser principalmente enfocados a los signos y síntomas de cada paciente. En ausencia de síntomas específicos o anomalías en pruebas sanguíneas generales, para las etapas I y II no se requiere ningún estudio de extensión. Para el cáncer de mama localmente avanzado, podrían considerarse los siguientes estudios:

- Tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) abdominal, en casos de elevación en las pruebas de funcionamiento hepático o de la fosfatasa alcalina, o síntomas abdominales o anomalías a la exploración física (puede sustituirse por ultrasonido abdominal en caso de no contar con TC o RM) (categoría 2A National Comprehensive Cancer Network [NCCN]).
- Tomografía de tórax, en caso de síntomas pulmonares (categoría 2A NCCN).
- Gammagrama óseo en caso de dolor óseo localizado o elevación de fosfatasa alcalina (categoría 2B NCCN).
- Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) en etapas IIIA en adelante (categoría 2B NCCN).

## VIII. CARCINOMA *IN SITU*

### 1. 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, y se identifican por microscopía de luz. Adopta diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presenta características citológicas, arquitecturales atípicas y de necrosis

variable; puede ser unifocal o multifocal. Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal.

Estos carcinomas se sospechan por la existencia de un hallazgo mastográfico anormal (microcalcificaciones, masa o asimetría) o por la existencia de un tumor palpable o secreción anormal por el pezón; una forma de presentación poco frecuente puede ser la enfermedad de Paget (afección por CDIS, confinada exclusivamente al complejo areola-pezón).

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión (tamaño) son indispensables para la selección de la terapéutica adecuada. Es importante recalcar que, en ocasiones, el carcinoma intraductal crece dentro de los ductos de manera discontinua y que la extensión, a menudo, es mayor que la visualizada en la mastografía o calculada por la clínica.

### 1.1 Recomendación de tratamiento local y regional

La resección quirúrgica del CDIS es el tratamiento de elección. Las opciones incluyen la cirugía conservadora, la mastectomía total con o sin reconstrucción inmediata y la cirugía oncoplástica de la mama. En caso de sospecha clínica de invasión o de manejo con mastectomía total, es conveniente adicionar biopsia de ganglio centinela.

En cirugía conservadora, la radiografía de la pieza operatoria es un método útil para verificar la escisión completa de la lesión. Siempre deberá orientarse la pieza resecada, para conocer con precisión cada uno de los márgenes quirúrgicos (superior, inferior, interno, externo, superficial y profundo), con referencia de al menos tres de los márgenes con sedas, grapas metálicas o preferentemente mediante la tinción de la pieza por parte del cirujano. En cirugía conservadora es importante la colocación de una marca radiopaca en el lecho quirúrgico, para orientar al radioncólogo en caso de aplicarse “*boost*” en radioterapia adyuvante.

El margen final patológico en la escisión se considera cercano cuando es  $<2\text{mm}$  y óptimo cuando es  $\geq 2\text{mm}$ .<sup>1</sup> En caso de lecho quirúrgico hacia la fascia del músculo pectoral, se considera óptimo al reportarse como negativo.

Recomendaciones para reescisión (cirugía conservadora o cirugía oncoplástica de la mama):

- Margen  $<2\text{mm}$ . Cabe señalar que la cirugía adicional sistemática puede no estar justificada en pacientes con márgenes  $<2\text{mm}$  que recibirán radioterapia adyuvante.
- Microcalcificaciones residuales.

En los casos tratados con cirugía conservadora, la radioterapia se administrará a la mama únicamente.

## 1.2 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

En cirugía conservadora es importante la colocación de marcas radio opacas en el lecho quirúrgico, éstas orientan al radio-oncólogo en la delimitación de la cavidad en caso de *boost*.<sup>2</sup> Todas las personas con CDIS y cirugía conservadora de la mama se benefician de radioterapia postoperatoria, no existe algún grupo en el que deba omitirse.<sup>3</sup>

El hipofraccionamiento moderado con dosis de 40Gy en 15 fracciones o 42.5Gy en 16 fracciones es la modalidad de elección y el volumen de irradiación incluye la glándula mamaria en su totalidad.<sup>4</sup> En la actualidad, el *boost* con una dosis de 10-16Gy se ofrece a pacientes con CDIS y edad <50 años o, edad >50 años con al menos una característica de alto riesgo: Lesión palpable, multifocal, tamaño >1.5cm, grado intermedio o alto, necrosis central, tipo comedo o márgenes <10mm.<sup>5</sup> La irradiación parcial de mama es una alternativa terapéutica en pacientes >45 años, con tumores <3cm, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, con márgenes <2mm y ausencia de invasión linfovascular.<sup>6</sup> El ultrahipo-fraccionamiento con esquema de 26Gy en 5 fracciones es una opción siempre y cuando se realice como mínimo radioterapia conformal 3D con apego estricto a restricciones de dosis, control de calidad dosimétrico y verificación diaria por imagen.<sup>7,8</sup>

## 1.3 Enfermedad de Paget del pezón

La radioterapia se ofrece posterior a cirugía conservadora con una dosis de 50Gy en fracciones diarias de 2Gy

con la posibilidad de ofrecer un *boost* en el lecho quirúrgico dependiendo del estado de los márgenes.<sup>9</sup>

Recomendaciones para mastectomía total:

- Enfermedad multicéntrica.
- Relación mama-tumor desfavorable.
- Imposibilidad de conseguir márgenes negativos.
- Deseo de la paciente.
- Imposibilidad para administrar radioterapia.

El estado de los márgenes quirúrgicos y el alto grado pueden incrementar el riesgo de recurrencia posterior a la cirugía. Las pacientes en las que se

identifique microinvasión o invasión en el estudio histológico definitivo, se tratarán de acuerdo con los lineamientos de carcinoma invasor.

En centros especializados, un equipo multidisciplinario podrá valorar en situaciones especiales el proponer la mastectomía profiláctica contralateral, 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>10</sup>

Según los resultados del estudio NRG / RTOG 9804, el único estudio aleatorizado para calcular el impacto de la radioterapia vs la vigilancia en mujeres con CDIS y factores de buen pronóstico tratadas con cirugía conservadora, siendo definidos estos factores como: detección por mastografía de tamizaje, tamaño <2.5cm, márgenes definitivos como >3mm, bajo grado nuclear o grado intermedio. En su seguimiento a 15 años no se encontraron diferencias entre ambos brazos en sobrevida global o metástasis a distancia, pero con respecto a la recurrencia ipsilateral se encontró un 15.1% (9.5% invasor) para el brazo de observación vs 7.1 (5.4% invasor) para el brazo de radioterapia, por lo que se recomienda radioterapia adyuvante posterior a cirugía conservadora.<sup>3</sup>

#### 1.4 Ganglio centinela en carcinoma *in situ*

En general, no se recomienda disección axilar o biopsia de ganglio centinela; sin embargo, en aquellas pacientes que requerirán mastectomía total para su manejo, o en las que se tenga sospecha de invasión, podrá considerarse la localización y estudio histológico del ganglio centinela, y actuar en consecuencia de su resultado; esto evitará disecciones ganglionares linfáticas innecesarias en el futuro, en caso de encontrarse microinvasión o invasión en la pieza quirúrgica. Cuando se considere realizar biopsia de ganglio centinela y el procedimiento resulte fallido, no se recomienda la disección de axila.

#### 1.5 Tratamiento con tamoxifeno e inhibidores de aromatasa

Se recomienda terapia reductora de riesgo con tamoxifeno por cinco años en pacientes con cirugía conservadora de mama y receptores hormonales positivos. En mujeres posmenopáusicas puede considerarse tratamiento con inhibidor de aromatasa por cinco años.<sup>12</sup>

En caso de mastectomía, ver capítulo III (prevención primaria).

#### 1.6 Seguimiento

La evaluación de la glándula mamaria en casos de CDIS tratados con cirugía conservadora deberá incluir una mastografía a los seis meses

posteriores al término de tratamiento local. Después se efectuará una mastografía + ultrasonido mamario anual.

## **IX. MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO**

### **1. Manejo quirúrgico primario en cáncer de mama**

El manejo quirúrgico primario está indicado para aquellas pacientes con cáncer de mama temprano. Este puede ser con cirugía conservadora o mastectomía total, independientemente del manejo quirúrgico de la axila. Debe ser seguido de las terapias adyuvantes según esté indicado. Como en otros escenarios clínicos, se recomienda la evaluación del caso en equipos multidisciplinarios. La estrategia de realizar biopsias escisionales con estudio transoperatorio de una lesión mamaria sospechosa por clínica e imagen y en caso de malignidad realizar mastectomía radical modificada, debe ser abandonada. En la actualidad se debe obtener el estudio histopatológico con inmunohistoquímica del tumor previo al tratamiento.

#### **1.1 Manejo perioperatorio del dolor con analgesia y anestesia regional**

En la actualidad, es precisa la implementación de bloqueos regionales de la pared torácica, guiada por ultrasonido, como parte del manejo multimodal del dolor postoperatorio.<sup>1</sup> El conocimiento de estas técnicas, así como de la anatomía de la región, es crucial para los anestesiólogos, puesto que existe evidencia científica con nivel A, que recomienda la realización de técnicas regionales para cirugía de mama, como complemento de la anestesia general y en algunos casos, como técnica anestésica más sedación. Por múltiples motivos, entre los que destacan la mejora en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, la menor incidencia de dolor crónico, la mejoría en la rehabilitación posquirúrgica, la disminución de las complicaciones pulmonares y, así como, con especial relevancia aunque todavía sin estudios concluyentes, sobre su asociación con menor recidiva/recurrencia, en cirugía oncológica.<sup>2,3</sup>

Para su aplicación, se debe tener en cuenta que es imprescindible conocer el dolor postoperatorio esperable, según la intervención programada (región de resección para el tumor primario, así como el tipo de procedimiento en la región axilar); factores propios de la paciente (dolor preexistente, catastrofización, edad, medicación y enfermedades concomitantes), así como el tratamiento oncológico previo (sistémico y regional), para individualizar la mejor estrategia de analgesia multimodal.

En caso de una intervención quirúrgica de la mama que involucre músculos pectorales, está indicado realizar el bloqueo PEC I. Cuando se involucra la región axilar existe evidencia satisfactoria con el empleo de PEC II.<sup>4,5</sup> Para una cirugía en cuadrantes externos está el bloqueo serrato-intercostal. Para cuadrantes internos, la opción más adecuada es el bloqueo pectointercostal.<sup>6,7</sup> En el caso que el abordaje quirúrgico comprenda el complejo areola-pezones con o sin ganglio centinela, podríamos realizar el bloqueo de las ramas intercostales en la línea media axilar (BRILMA).<sup>8,9</sup> Lo anterior, como parte complementaria de anestesia regional, lo que disminuye el consumo de opioides y los requerimientos anestésicos transoperatorios. El bloqueo paravertebral y el bloqueo de nervios intercostales son los únicos considerados como técnicas anestésicas más sedación. El bloqueo paravertebral continúa siendo el estándar de oro en el caso de mastectomías radicales, ya sea como técnica anestésica única o en combinación con anestesia general.<sup>10,11</sup>

La mayoría de las técnicas mencionadas son interfasciales, guiadas por ultrasonido y de fácil aprendizaje; sin embargo, no se debe obviar el conocimiento anatómico para lograr la identificación de las estructuras mediante ultrasonografía y la adquisición de habilidades en el manejo del binomio aguja-transductor, para una correcta visualización de la aguja y del anestésico local en todo momento.<sup>9,12</sup>

Las posibles complicaciones derivadas de los bloqueos guiados por ultrasonidos para cirugía mamaria, se dividen en dos grupos. Las comunes a la realización de un bloqueo nervioso y las particulares de la localización torácica; dentro del primer grupo, cabe destacar la toxicidad por anestésicos locales debido a la importante vascularización de la zona, con vasos arteriales, como la arteria acromiotorácica a nivel infraclavicular, las arterias mamarias internas a nivel paraesternal o los vasos intercostales, y dentro del segundo debe tenerse en cuenta el neumotórax, debido a la proximidad con la pleura.<sup>12</sup>

## 1.2 Cirugía conservadora

La cirugía conservadora de mama es la escisión completa del tumor primario con margen patológico negativo. La mayoría de los casos debe complementarse con radioterapia (RT) adyuvante, y es el tratamiento estándar en etapas tempranas.<sup>13</sup>

En estas, la cirugía conservadora y la RT adyuvante han demostrado resultados similares en cuanto a recurrencia locoregional y supervivencia global (SG) en comparación con mastectomía.<sup>14-17</sup>

Criterios de selección e indicaciones:

- Relación mama-tumor favorable, que permita anticipar un buen resultado estético.
- Deseo de la paciente.

#### Contraindicaciones absolutas:

- Microcalcificaciones extensas y difusas o que por la localización no permitan una adecuada preservación de la glándula.
- Márgenes positivos en forma difusa.
- Imposibilidad de obtener márgenes negativos en presencia de lesión única o multicéntrica.
- Relación mama-tumor desfavorable, aun con el uso de técnicas oncoplásticas.
- Imposibilidad de recibir RT adyuvante (falta de acceso, embarazo).

#### Contraindicaciones relativas:

- Enfermedad de la colágena activa que afecte piel (esclerodermia, lupus).
- Antecedente de RT en pared torácica o mama.
- Síndrome de Li-Fraumeni.

Si bien la multicentricidad se consideraba una contraindicación para realizar cirugía conservadora, el uso de técnicas oncoplásticas permite la escisión de lesiones en diferentes cuadrantes, existiendo evidencia reciente de su seguridad en cuanto a la recurrencia local,<sup>18</sup> por lo anterior es razonable realizar preservación de la glándula aún en casos de multicentricidad, siempre y cuando el cirujano garantice la escisión de las lesiones sin comprometer los márgenes y/o el resultado estético. Se recomienda utilizar la resonancia magnética como estudio de imagen preoperatorio. Las pacientes candidatas a este manejo son aquellas que cumplen ciertas características: manejo quirúrgico primario, máximo 3 focos en la misma mama y una separación de  $\geq 2$ cm entre ellas, de 40 años o más y enfermedad cN0 o cN1. Indispensable contar con estudio histopatológico e inmunohistoquímica de todos los tumores. Será necesario el marcaje radiopaco del lecho quirúrgico de todas las lesiones excindidas, además, en el proyecto ACOSOG Z11102 (Alliance), se documentó buena tolerancia de la glándula al irradiar con *boost* más de un lecho quirúrgico.<sup>19</sup>

El objetivo es obtener márgenes negativos en patología con un resultado estético satisfactorio, lo que puede realizarse mediante resecciones simples o uso de técnicas oncoplásticas. La pieza quirúrgica debe ser siempre orientada y marcada para el reconocimiento del patólogo. Los márgenes se pueden teñir con diferentes colores de tinta china,<sup>20</sup> o marcar cada uno de los márgenes con grapas o suturas. Se recomienda que el cirujano sea quien

realice este marcaje y que los centros hospitalarios estandaricen el manejo de la pieza quirúrgica. El margen negativo para cáncer invasor es la ausencia de células neoplásicas en el margen entintado.<sup>21</sup> En caso de márgenes positivos, se debe realizar ampliación de este. El lecho quirúrgico debe ser marcado con clips radiopacos para la localización futura (RT y vigilancia).

Las técnicas oncoplásticas actuales permiten movilización de una mayor proporción de tejido mamario, obteniendo mejor resultado estético, sin condicionar mayor riesgo de conversión a mastectomía en caso de ameritar rescisiones.<sup>22,23</sup>

### 1.3 Mastectomía

Tipos de mastectomía

- Simple o total.
- Preservadora de piel.
- Preservadora de complejo areola-pezones (CAP).
- Radical modificada.
- Radical.

Es importante que las pacientes sean informadas de las técnicas y de las posibilidades de reconstrucción, además de los tiempos en los que se pueden realizar.

Indicaciones de mastectomía:

- Preferencia de la paciente.
- Enfermedad multicéntrica sin posibilidad de márgenes libres.
- Imposibilidad de obtener márgenes libres.
- Relación mama-tumor desfavorable para un buen resultado estético.
- Dificultad para un seguimiento adecuado.<sup>24-27</sup>

### 1.4 Cirugía oncoplástica

La cirugía conservadora de mama (CC) seguida de radioterapia ha demostrado resultados similares en cuanto a control locorregional y supervivencia global en comparación con la cirugía radical<sup>13-17,28</sup> y es el tratamiento de elección en etapas tempranas.<sup>28,29</sup>

Como en otros escenarios clínicos, se recomienda la evaluación del caso en equipos multidisciplinarios.

La CC persigue 2 finalidades: el control local de la enfermedad y un resultado estético satisfactorio.<sup>30</sup>

Existen factores de riesgo que incrementan el deterioro estético en la CC:<sup>31-33</sup> Una extirpación mayor al 20% del volumen mamario en cuadrantes laterales o centrales.

- La resección en los cuadrantes inferiores y mediales mayor al 10%.
- Los efectos de la radioterapia postoperatoria.
- Se presentan deformidades (**Tabla 1**).<sup>33</sup>

**Tabla 1. Deformidades tras cirugía conservadora de mama**

<b>Tipo I</b>	La mama tratada presenta una apariencia normal sin deformidad a tratar, pero existe una asimetría en el volumen o aspecto respecto a la mama contralateral.
<b>Tipo II</b>	La mama tratada presenta una deformidad que puede ser corregida por una reconstrucción parcial de la mama a partir de su propio tejido.
<b>Tipo III</b>	La mama tratada presenta una deformidad importante o fibrosis difusa dolorosa y debe ser corregida mediante mastectomía.

Cuando el objetivo de obtener márgenes quirúrgicos negativos con un resultado estético satisfactorio no puede realizarse mediante resecciones simples se hace uso de técnicas oncoplásticas.

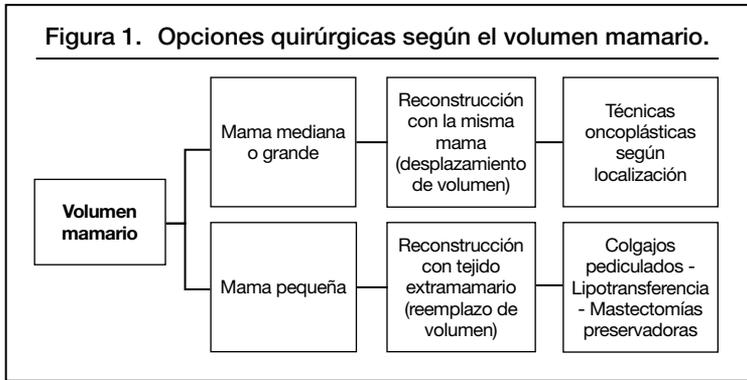
La cirugía oncoplástica ha surgido como un nuevo enfoque para permitir la cirugía mamaria conservadora y optimizar su irradiación posterior. Se basa en integrar las técnicas de cirugía plástica para la remodelación luego de la exéresis amplia para el cáncer de mama. Permite extirpar grandes volúmenes y movilizar una mayor proporción de tejido mamario con lo que se obtiene un mejor resultado estético, sin condicionar mayor riesgo de conversión a mastectomía en caso de ameritar reescisiones, mejorando la remodelación mamaria y la simetría respecto a la mama contralateral.<sup>30</sup>

Los procedimientos oncoplásticos en cirugía conservadora abarcan diversas técnicas. De simples remodelaciones con colgajos glándulo-adiposos intramamarios hasta técnicas de mamoplastia más avanzadas que permiten resección de amplios volúmenes utilizando patrones reductivos de acuerdo a la mama, al tamaño y ubicación tumoral.<sup>31</sup>

La planificación de estos procedimientos es la parte más importante de la cirugía. Exige del cirujano un conocimiento técnico y cosmético de los fundamentos anatómicos de la mama, estar familiarizado con los patrones oncoplásticos, así como la resolución de posibles complicaciones. Conlleva una curva de aprendizaje y manejo de altos volúmenes de pacientes.<sup>32-39</sup>

La planificación del tipo de técnica y la elección y el diseño del patrón se debe realizar preoperatoriamente, con la paciente sentada o de pie y con

revisión cuidadosa de los estudios de imagen mamaria previos y tomando en cuenta las preferencias de la paciente (**Figura 1**).



Depende de tres elementos:<sup>40,41</sup>

1. Volumen a resear. Es el factor predictivo del resultado quirúrgico y la posible deformidad postoperatoria. La relación volumen tumoral/tamaño mamario es fundamental. Es posible resear grandes volúmenes en mamas de tamaño mediano a grande sin compromiso cosmético significativo.
2. Ubicación del tumor. Existen zonas que están en alto riesgo de deformidad como el polo inferior o el cuadrante supero-interno.
3. Densidad mamaria. La valoración se realiza con la clínica y con mamografía. En casos de composición adiposa en la mayoría de la mama, es mayor el riesgo de necrosis ante extirpación de gran volumen y movilizaciones de cierre.

Clasificación de los procedimientos oncoplásticos por tamaño de la extirpación:<sup>33</sup>

- Nivel I: se extirpa menos del 20% del volumen mamario. Estos procedimientos pueden ser realizados por cirujanos oncólogos sin formación oncoplástica.
- Nivel II: se extirpa del 20% al 50% del volumen mamario. En estos casos suele ser necesaria la escisión del exceso de piel para remodelar la mama. Se basan en técnicas reductivas y requieren entrenamiento específico en cirugía oncoplástica.

La mama no es un órgano homogéneo y cada zona de la misma reacciona de manera distinta a la resección de tejido que la compone; las distintas áreas o segmentos ofrecen diferentes recursos para la remodelación y para

reducir el impacto de la cicatriz. Se han propuesto ocho segmentos (**Tabla 2**)<sup>41,43-50</sup> y diferentes patrones oncoplásticos según su complejidad (**Tabla 3**).<sup>51</sup>

**Tabla 2. Segmentación mamaria según la localización del tumor<sup>50</sup>**

Segmento	Localización	Deformidad	Patrones
I	Lateral	Deformidad del contorno lateral, desviación lateral del CAP	Patrón periareolar o mamoplastía circular Mamoplastía lateral Resección lateral + medialización del CAP Colgajos pediculados de perforantes
II	Superior	Depleción del polo superior, desviación superior del CAP, bandas fibrosas	Patrón periareolar o mamoplastía circular Mamoplastía horizontal Mamoplastía vertical de pedículo inferior Colgajos pediculados de perforantes
III	Infraclavicular ("mama social")	Cicatriz visible, efecto "escalón"	Patrón periareolar o mamoplastía circular Abordaje axilar Mamoplastía vertical de pedículo inferior
IV	Medial superior ("mama social")	Cicatriz visible, deformidad visible	Patrón periareolar o mamoplastía circular Acceso inframamario Mamoplastía vertical de pedículo inferior
V	Medial inferior ("mama social")	Cicatriz visible, deformidad visible	Mamoplastía de rotación Colgajo adipofascial Colgajos pediculados de perforantes
VI	Polo inferior	Rectificación del polo inferior, distorsión del CAP ("pico de loro"), signo del "hachazo"	Mamoplastía vertical de pedículo superior Mamoplastía circular Colgajos pediculados de perforantes

Continúa en la pág. 83

**Tabla 2. Segmentación mamaria según la localización del tumor<sup>60</sup>**

Segmento	Localización	Deformidad	Patrones
VII	Surco infra-mamario	Deformidad cuando existe escaso volumen mamario	Colgajo adipofascial Colgajos pediculados de perforantes
VIII	Central	Signo del “hachazo”	Mamoplastía vertical de pedículo inferior Técnica de Grisotti Colgajos pediculados de perforantes

**Tabla 3. Patrones oncoplásticos según su complejidad**

Baja complejidad	Complejidad intermedia	Alta complejidad
Mamoplastía circular ( <i>Round Block</i> )	Mamoplastía vertical de pedículo superior	Mamoplastía vertical en tumores centrales
Mamoplastía horizontal ( <i>Batwing</i> )	Mamoplastía vertical de pedículo inferior	Reexcisión por márgenes comprometidos
Mamoplastía lateral	Incisiones de baja visibilidad	Relación M/T límite en cuadrantes internos
	Acceso de puerto único • Tunelización	Posterior a neoadyuvancia con mala respuesta
		Oncoplastia extrema
		Colgajos Pediculados • mastectomías preservadoras

Como en toda CC, la pieza quirúrgica debe ser siempre orientada y marcada para el reconocimiento del patólogo. Se recomienda la estandarización en los centros hospitalarios para la referencia de la pieza quirúrgica.

En caso de márgenes positivos, se debe realizar ampliación del mismo, en algunos centros la conducta es ampliar márgenes de manera rutinaria (rasurado o “*shaving*” de cavidad quirúrgica) para evitar una reintervención por márgenes comprometidos.

El lecho quirúrgico debe ser marcado con clips radiopacos después de la resección y antes del reposicionamiento del tejido para la localización futura (radioterapia y vigilancia).

#### 1.4.1 Mastectomías preservadoras

La evidencia científica soporta la seguridad oncológica de las mastectomías preservadoras (MP), comparadas con la mastectomía convencional ya que no incrementan la recurrencia local y se utilizan los mismos criterios para indicar radioterapia postmastectomía (**Tabla 4**).<sup>46-50</sup>

**Tabla 4. Mastectomías preservadoras**

MPP	MPPe o MPPT	MRP
Intenta conservar al máximo la piel envolvente.	También llamada mastectomía preservadora de piel total.	Mastectomía ahorradora de piel tipo IV.
Respetar el surco submamario, línea media y polo superior: "huella mamaria".	Conservación de toda la cubierta cutánea, incluyendo el CAP.	Mamas grandes y ptósicas que requieren reducción de envoltura cutánea o mastopexia contralateral.
Incluye el CAP, glándula mamaria y cualquier cicatriz previa.	Extirpación de los conductos galactóforos proximales, preservando solo la dermis y epidermis del CAP.	El CAP se puede conservar o no según la afectación o la viabilidad del mismo.
Mínimos cambios en el color de la piel y en la simetría.	Indicaciones independientes del tamaño tumoral o de la distancia del CAP: biopsia de base del pezón negativa.	Indicada la reconstrucción mamaria inmediata.
Abordaje axilar por la misma incisión.	Indicada la reconstrucción mamaria inmediata.	
Facilita la reconstrucción con una forma más natural.	Contraindicada en afectación clínica o patológica del CAP.	
Permite relleno de hueso glandular con tejido autólogo o implantes mamarios.	Contraindicada en Enfermedad de Paget o cuando existe telorragia patológica.	
Indicada la reconstrucción mamaria inmediata.		

Las MP tienen la ventaja de facilitar la reconstrucción mamaria inmediata.

Indicaciones:

- Cuando existe contraindicación de tratamiento conservador.
- Cuando está indicada la mastectomía reductora de riesgo.
- Por preferencia de la paciente.

Tipos de mastectomías preservadoras:

- Mastectomía preservadora de piel (MPP).
- Mastectomía preservadora de piel y pezón (MPPe) o preservadora de piel total (MPPT).
- Mastectomía reductora de piel (MRP).

Contraindicaciones absolutas para mastectomías preservadoras:

- Carcinoma inflamatorio
- Afectación cutánea amplia

Tanto en los patrones oncoplásticos como en las mastectomías preservadoras pueden ocurrir complicaciones como necrosis parcial o total de los colgajos cutáneos y/o del pezón y pérdida de la sensibilidad de este, por lo que la paciente debe ser informada de ello antes del procedimiento quirúrgico. El índice de complicaciones es mayor en pacientes con volumen mamario grande, ptosis mamaria, obesidad, seniles, con comorbilidades y fumadoras y en las mastectomías con radioterapia concomitante.

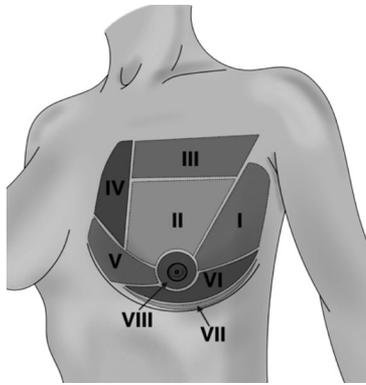
Debe tener en claro la paciente, al ser sometida a una cirugía oncoplástica, que no es una cirugía estética, sino una cirugía oncológica que busca lograr el mejor resultado estético; asimismo, es deber del equipo tratante informarle de los verdaderos resultados y posibles complicaciones derivadas de la intervención. En casos de cirugías con extirpación de amplios volúmenes, es posible que derive en asimetría con respecto a la mama contralateral. En ese caso es necesario informarle a la paciente la factibilidad de una simetrización en el mismo acto o en otra etapa (Figuras 2-4).

El seguimiento posterior a cirugía oncoplástica se debe realizar por exploración clínica y estudios de imagen que incluya mamografía y ultrasonido mamario y cuando esté indicado con resonancia magnética de mama.

### 1.5 Tratamiento quirúrgico de la axila

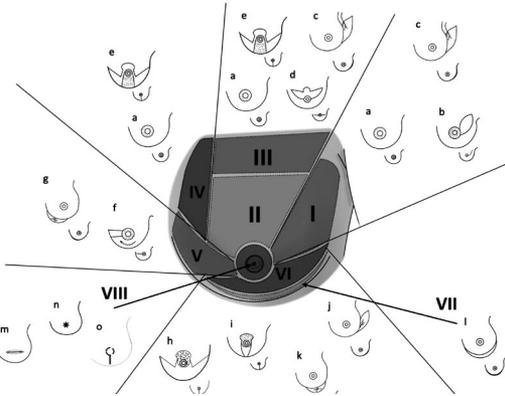
La evaluación axilar en el manejo de cáncer invasor de mama es primordial para obtener información pronóstica de la enfermedad, para guiar el

**Figura 2. Segmentación mamaria**



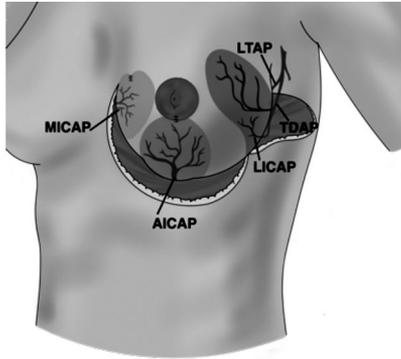
Segmento I o lateral, segmento II o superior, segmento III o infraclavicular, segmento IV o medial superior, segmento V o medial inferior, segmento VI o polo inferior, segmento VII o surco inframamario, segmento VIII o central.

**Figura 3. Patrones oncoplásticos**



**a)** mamoplastia circular (*Round Block*), **b)** mamoplastia lateral, **c)** colgajos pediculados LTAP (arteria perforante torácica lateral) TDAP (arteria perforante toracodorsal), **d)** mamoplastia horizontal (*Batwing*), **e)** mamoplastia vertical de pedículo inferior de doble rama (*Wise*), **f)** mamoplastia de rotación, **g)** colgajo pediculado MICAP (arteria perforante intercostal medial o interna), **h)** mamoplastia vertical de pedículo superior de doble rama (*Wise*), **i)** mamoplastia vertical de pedículo superior de rama única, **j)** colgajo pediculado LICAP (arteria perforante intercostal lateral), **k)** colgajo pediculado AICAP (arteria perforante intercostal anterior), **l)** surco inframamario, **m)** escisión en huso, **n)** escisión concéntrica, **o)** técnica de Grisotti.

**Figura 4. Colgajos pediculados basados en arterias perforantes torácicas**



**LTAP:** arteria perforante torácica lateral; **TDAP:** arteria perforante toracodorsal  
**LICAP:** arteria perforante intercostal lateral; **AICAP:** arteria perforante intercostal anterior; **MICAP:** arteria perforante intercostal medial o interna

tratamiento adyuvante, y obtener estimaciones de supervivencia global y recaída regional.<sup>51,52</sup>

La evaluación inicial debe incluir una exploración clínica minuciosa y definir los estudios necesarios. Ante la sospecha clínico/radiológica, esta debe ser confirmada con tejido ganglionar o citología (biopsia de corte de ganglio/biopsia por aguja fina). Este paso es necesario para la planeación de manejo axilar definitivo.<sup>51,52</sup> Aunque clásicamente se ha aceptado la disección de axila de no contar con algún otro método diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, su uso ha venido en decaimiento para dar paso a la evaluación con ganglio centinela en cN0, y/o negativización en carga baja (cN1) post neoadyuvancia.<sup>53,54</sup>

Las consideraciones se muestran en la **Tabla 5**.

**Tabla 5. Consideraciones a tener en cuenta al momento de la evaluación axilar**

Propias de la enfermedad	Propias de la cirugía	Propias de la información que otorga la extensión quirúrgica
Ganglios negativos	Cirugía primaria	Ganglio centinela

Continúa en la pág. 88

**Tabla 5. Consideraciones a tener en cuenta  
al momento de la evaluación axilar**

Propias de la enfermedad	Propias de la cirugía	Propias de la información que otorga la extensión quirúrgica
<b>Ganglios positivos</b>	Cirugía postneoadyuvancia	Dissección de axila
	Disponibilidad de trazadores/marcadores	
	Extensión de la cirugía al primario: mastectomía parcial vs. total	

### 1.5.1 Omisión de evaluación axilar quirúrgica

A continuación, se describen los escenarios en donde puede omitirse la estadificación axilar quirúrgica:

- Cuando la evaluación axilar quirúrgica NO afectará la recomendación del manejo adyuvante (edad avanzada, comorbilidad importante)
- CDIS puro, que será tratado con cirugía conservadora y sin sospecha clínica de invasión
- Pacientes de 70 años o más con cT1-2N0, receptores hormonales positivos
- Mastectomía reductora de riesgo
- Sarcoma primario de mama o tumor *Phyllodes*

### 1.5.2 Ganglio centinela

En axila clínicamente negativa (cN0), la biopsia de ganglio centinela (GC) es el estándar en la estadificación quirúrgica, con el objetivo de conocer el estado histopatológico, que con base en los estudios aleatorizados como el NSABP32, ACOSOG Z011; han demostrado la seguridad oncológica del procedimiento y una menor morbilidad (linfedema, dolor y alteraciones sensoriales del miembro torácico y del hombro) respecto a los efectos de la disección de axila.<sup>55-57</sup>

La recomendación del procedimiento del GC incluye primordialmente la experiencia del cirujano, quien deberá demostrar dominio de la técnica de mapeo. En lo que respecta a la identificación del GC, recomendamos la disección funcional como primera opción por ser relevante para la localización precisa del GC, con la menor morbilidad. La localización del GC es

independiente del sitio de aplicación del colorante-radioisótopo-trazador (peritumoral vs. periareolar).<sup>58,59</sup>

A pesar de que se han demostrado tasas de localización altas con una sola técnica (e independientemente de cuál se realice) sugerimos realizarla con doble trazador de forma combinada: colorantes (azul patente, verde de indocianina), radioisótopo (cuando se disponga con departamento de medicina nuclear) o trazador magnético si se cuenta con esta tecnología. De no contar con las condiciones necesarias (dominio de la técnica, dispositivos quirúrgicos, trazadores o equipo de patología familiarizado con el manejo del ganglio), deberá considerarse la referencia de los pacientes a centros especializados en el procedimiento (actualmente se considera oncológicamente incorrecto realizar una disección de axila ante cN0 y cirugía primaria).<sup>60-61</sup>

#### 1.5.2.1 Omisión de la disección de axila ante ganglio centinela positivo

Estudios prospectivos como NSABP-32, IBCSG 23-01, ACOSOG Z0011, y AMAROS se han consolidado como los estudios pivotaes en el avance de la consolidación de ganglio centinela como procedimiento único para la evaluación axilar en cN0 y/o baja carga ganglionar patológica (micro-metástasis y macrometástasis) además respaldan el uso de RT como un adecuado control regional en algunos casos con ganglios positivos y siempre con menor morbilidad comparado con la disección axilar per se, todo esto en el escenario de cirugía primaria.<sup>56,58,60-64</sup>

En el caso de negativización (ycN0) con nula o baja carga de enfermedad ganglionar inicial; el escenario aceptable para el desescalamiento de a cirugía axilar sería la técnica que logre tasas de falso negativo <10%, aunque se insinúa cierta arbitrariedad para esta cifra.<sup>65</sup> La es preciso señalar que la respuesta patológica es mayor en la axila que en el primario de forma global (37% vs. 49%) pero en los subtipos biológicos de alto riesgo puede ser contundentemente mayor. Para este escenario usamos los resultados de estudios clásicos como el ACOSOG Z1071, SENTINA, TAD (targeted axillary dissection) para la información que sustenta las recomendaciones sobre el abordaje axilar.<sup>66-72</sup>

#### 1.5.3 Disección de axila

El ensayo NSABP B-04, clarifica el impacto propio de zona ganglionar como factor independiente, sin embargo limitado a un solo procedimiento el cual no logra ser compensado por completo con estudios no invasivos. Esto se traduce a la recomendación de ofrecer disección de axila solo a pacientes con alta carga ganglionar; N2-N3, ya sea clínico inicial o post neoadyuvancia. En esta recomendación se aclara que el uso de la infor-

mación es la estadificación, es decir, en estas presentaciones clínicas hoy por hoy será en pocos casos (por no decir nulos) que recomendemos la cirugía primaria e independientemente del subtipo (**Tabla 6**).<sup>62,70</sup>

**Tabla 6. Criterios de omisión en cirugía.**

<b>Criterios de omisión de disección de axila en CIRUGÍA PRIMARIA</b>	<b>Criterios de omisión de disección de axila en CIRUGÍA POSTNEOADYUVANCIA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con T1-T2, con GC positivo para micrometástasis, que serán llevados a adyuvancia</li> <li>• Pacientes con tumores T1-T2, tratados con cirugía conservadora y GC; si el resultado es de uno o dos GC positivos para macrometástasis y que serán llevadas a tratamiento adyuvante con RT y tratamiento sistémico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doble técnica de mapeo.</li> <li>• Disección de al menos tres ganglios.</li> <li>• Disección de ganglio marcado.</li> </ul>

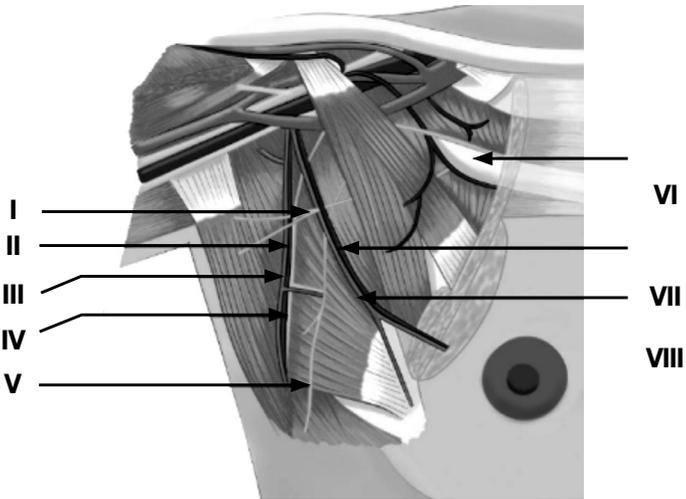
Se recomienda completar con disección de axila a las pacientes llevadas a mastectomía total con GC, el cual en el estudio patológico (definitivo) resulte con enfermedad macrometastásica y no será llevada a radioterapia adyuvante, además de aquellas pacientes en cirugía primaria con tres o más ganglios centinelas positivos, y en las que en el estudio patológico post neoadyuvancia persiste enfermedad y se requiera mayor número de ganglios positivos para consideraciones de adyuvancia (por ejemplo extensión de radioterapia, aplicación de inhibidor de ciclinas ck4,6).<sup>71-77</sup>

#### 1.5.3.1 Disminución de morbilidad en la evaluación axilar: mapeo reverso y linfadenectomía axilar funcional reductora de riesgo

Una de las situaciones más relevantes durante la evaluación axilar hoy en día son en función de la disminución de morbilidad, la cual está relacionada si con la extensión, pero podríamos altamente recomendar que el manejo de los tejidos durante el procedimiento es fundamental, de hecho en la última década se ha tratado de definir por diferentes grupos de estudios (Li- chino y Clough- francés) la caracterización de puntos anatómicos que toman relevancia en la localización principal de ganglios del drenaje principal de la glándula mamaria, con ello logrando identificar por cuadrantes las estructuras que se relacionan entre sí (vena torácica lateral y 2° arco intercostobraquial) considerando estos como relevantes en la disección funcional de la zona. No menos relevante y con mayor difusión el uso de mapeo reverso (trazo de drenaje de brazo y mama con diferentes trazadores) logran disminuir significativamente la morbilidad propia del manejo axilar específicamente el linfedema entre el 37%-43% de lo esperado. Véase **Figura 5**, para identi-

ficar referencias anatómicas. Respecto a **Figura 6** esquematiza la relación de teñir diferente el rastreo del drenaje mamario/extremidad torácica.<sup>78-80</sup>

**Figura 5. Esquema de puntos anatómicos para localización de mayor zona de ganglios de trazado y/o afección basados en clasificación de Clough y Li**



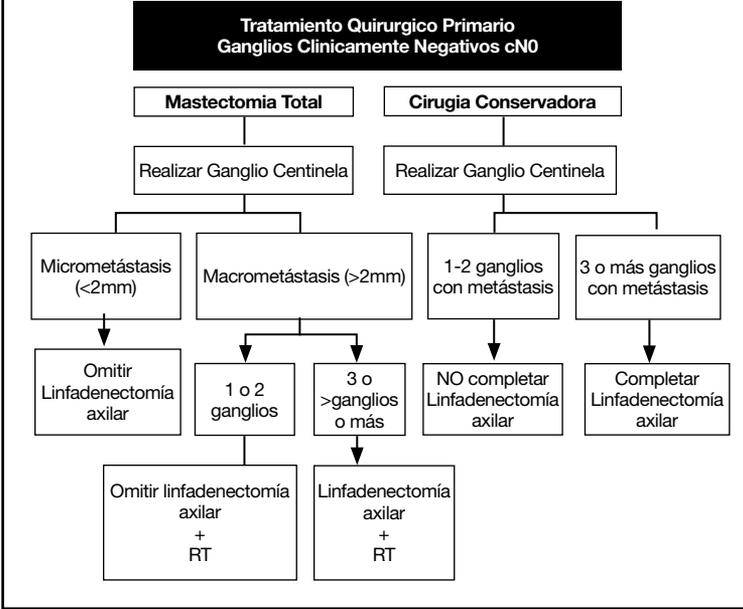
I. 2° arco. Nervio intercostobraquial; II. arteria toracodorsal; III. Vena toracodorsal; IV. Nervio toracodorsal; V. Nervio torácico largo; VI. Segundo arco costal; VII. Arteria torácica lateral; VIII. Vena torácica lateral.

**Figura 6. Trazado de drenaje doble para mapeo reverse y preservación de drenaje de extremidad torácica**

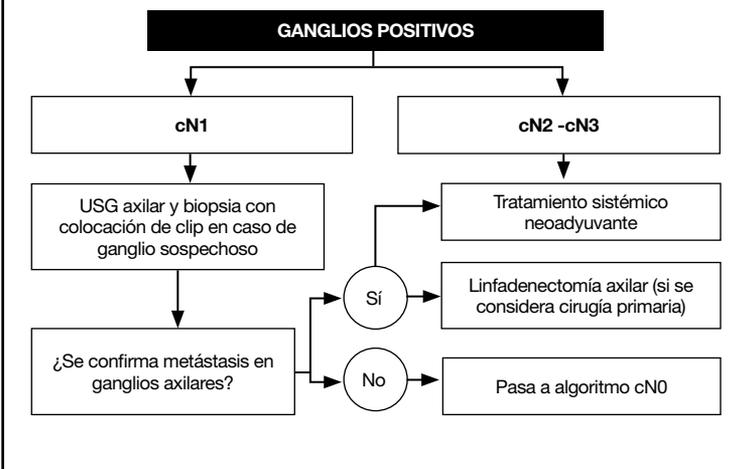


Los escenarios posibles se resumen y conjugan en las **Figuras 7-9**. Sin embargo, la individualización del manejo no puede ser plasmado en su totalidad en ellos.

**Figura 7. Ganglios clínicamente negativos y cirugía primaria**



**Figura 8. Abordaje de enfermedad ganglionar presente al momento de la evaluación inicial**



**Figura 9. Consideraciones con enfermedad ganglionar baja para cirugía post neoadyuvancia**



## 1.6 Reconstrucción mamaria

La reconstrucción mamaria es una parte integral del tratamiento de la paciente con cáncer de mama. Diversos estudios han demostrado la importancia de la reconstrucción mamaria posterior a una mastectomía, ya sea parcial o total, y el impacto que tiene a largo plazo en la calidad de vida de las pacientes independientemente del estatus oncológico.<sup>81</sup>

En términos generales, el armamentario reconstructivo con el que cuenta el cirujano de mama incluye: técnicas oncoplásticas de reacomodo del tejido mamario, materiales aloplásticos (expansores/implantes), y colgajos de tejido autólogo ya sean pediculados o libres. Existiendo además adyuvantes a la reconstrucción como las matrices dérmicas acelulares y la transferencia de tejido graso autólogo (lipotransferencia). La elección del método reconstructivo debe individualizarse de acuerdo a las características de la paciente, de la enfermedad oncológica y su tratamiento, de los deseos de reconstrucción y de la factibilidad para realizar determinado procedimiento (disponibilidad de expansores, implantes, matrices, microscopios, etc.)

Para determinar el mejor método de reconstrucción, es fundamental la colaboración entre el equipo oncológico y el cirujano reconstructivo, ya que cuando se evalúa el caso de manera conjunta en el preoperatorio, es posible realizar un plan que optimice el resultado estético de acuerdo a los deseos de la paciente, sin comprometer la seguridad oncológica del tratamiento.

Para hablar de los métodos reconstructivos, es útil dividir los casos entre mastectomías parciales y mastectomías totales (sean o no conservadoras de piel y pezón).

### 1.6.1 Abordaje reconstructivo para defectos parciales

#### 1.6.1.1 Reconstrucción inmediata de defectos parciales

Cuando existe suficiente tejido mamario después de la extirpación del tumor, las técnicas de cirugía oncoplástica (Ver sección 1.4 Cirugía Oncoplástica) permiten la reorganización del tejido mamario restante para reacomodar de tal manera que el defecto de la resección sea menos perceptible.<sup>82-87</sup>

En ocasiones, los defectos de mastectomías parciales exceden las dimensiones que pueden repararse con técnicas oncoplásticas de desplazamiento de tejido, y requieren técnicas reconstructivas de sustitución de tejido, es decir, colgajos autólogos y/o transferencia grasa (Ver sección 1.4 Cirugía Oncoplástica).<sup>86,88,89</sup>

#### 1.6.1.2 Reconstrucción tardía de defectos parciales

La técnica a elegir para la reconstrucción de defectos parciales depende en gran medida del momento cuando se realiza. Las reconstrucciones tardías de mastectomías parciales en pacientes que ya han recibido radioterapia (RT) representan un reto reconstructivo mayor. En estos casos -sobre todo cuando solo una parte de la mama ha sido radiada- es posible realizar las mismas técnicas oncoplásticas utilizando el tejido que no ha sido radiado. Por otro lado, en ocasiones los daños tisulares causados por la RT suelen hacer necesario el uso de otras técnicas reconstructivas como expansiones tisulares, transferencias de tejido graso autólogo (lipotransferencia), o incluso utilización de colgajos musculares o musculocutáneos.<sup>90</sup>

Los defectos de cuadrantes inferiores y externos a menudo requieren sustitución de tejidos con colgajos pediculados de arterias perforantes, como el de la arteria toracodorsal o colgajos miocutáneos como el dorsal ancho. Es importante considerar la simetría de la mama contralateral en el mismo tiempo quirúrgico cuando sea posible.

### 1.6.2 Abordaje reconstructivo tras mastectomía total

Las técnicas modernas de reconstrucción, ya sea con materiales aloplásticos (expansor/implante), matrices dérmicas, o bien tejidos autólogos, permiten que en realidad sean muy pocas las contraindicaciones para realizar una reconstrucción mamaria inmediata, y generalmente se relacionan más al estatus funcional, edad y comorbilidades de la paciente, o bien a etapas tumorales muy avanzadas en donde el tratamiento es paliativo.<sup>91,92</sup>

En términos generales, se debe considerar que toda reconstrucción mamaria puede requerir de 2 procedimientos quirúrgicos, aun cuando se realice una reconstrucción inmediata con implante o con colgajo definitivo. En ocasiones, se pueden requerir además procedimientos menores de retoque para mejorar el resultado final de la reconstrucción.

#### 1.6.2.1 Reconstrucción con materiales aloplásticos.

Se refiere al uso de expansores tisulares y/o implantes de silicón para realizar la reconstrucción mamaria. Estos materiales se pueden colocar de manera inmediata tras la mastectomía, o bien de forma tardía. Una de las condiciones necesarias para poder utilizarlos es contar con colgajos cutáneos viables y bien vascularizados, y que tengan un grosor suficiente para evitar la exposición del material.

#### 1.6.2.2 Reconstrucción prepectoral inmediata con implante directo

Cuando los colgajos cutáneos son de buena calidad, no existe ptosis o exceso de piel, y el volumen a reconstruir lo permite, se puede colocar un implante directo en posición prepectoral; es decir, debajo de la piel y por arriba del músculo pectoral mayor. Es el procedimiento de elección en los casos de Mastectomías Preservadoras de Piel o de Piel y Pezón tanto en escenarios de mastectomía reductora de riesgo (MRR) como en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.<sup>91-95</sup>

En la mayoría de los casos, es necesario interponer algún tipo de tejido entre el material aloplástico y los colgajos cutáneos. Las matrices dérmicas acelulares son una excelente opción para proveer una interfaz que eventualmente se integra y vascularice. Desafortunadamente su alto costo puede hacer prohibitivo su uso. La matriz se puede utilizar como única cobertura envolviendo al implante por completo en posición prepectoral, o bien, como una extensión caudal del músculo pectoral cuando se hacen reconstrucciones retropectoriales. Estudios recientes han demostrado la seguridad oncológica y reconstructiva con el uso de implantes con cubierta de poliuretano en reconstrucción inmediata prepectoral con tasas de complicaciones globales similares a las reportadas en matrices dérmicas

acelulares, mallas o series subpectorales, excepto por una mayor tasa de exposición del implante, siendo una técnica segura y económicamente ventajosa, ya que es una técnica de una sola etapa sin mallas ni matrices dérmicas acelulares. Estos son datos preliminares y se necesitan estudios más amplios y comparativos.<sup>96</sup>

#### 1.6.2.3 Reconstrucción retropectoral inmediata con expansor y/o implante

Una de las técnicas más comunes y con la cual la mayoría de los cirujanos reconstructivos están familiarizados es la colocación retropectoral del expansor o implante. En ella se disecciona un bolsillo detrás del músculo pectoral mayor, en continuidad con fibras del Serrato anterior y las fascias anteriores del oblicuo mayor y recto abdominal. Este bolsillo permite la colocación ya sea de un implante de gel de silicón (hasta cierto volumen) o de un expansor tisular. Es posible desinsertar el músculo pectoral en su borde inferior y utilizar una matriz dérmica como extensión caudal del músculo, para así tener un bolsillo de mayores dimensiones. En estos casos el polo superior del implante queda cubierto por el músculo y el polo inferior por la matriz.

Los expansores tisulares son dispositivos similares a un implante de silicón, pero se colocan vacíos y cuentan con un puerto a través del cual se van llenando de solución mediante punción percutánea en los primeros meses del postoperatorio. Están indicados en casos donde el músculo pectoral es delgado, pequeño o de inserción alta, o cuando ha sido comprometido durante la mastectomía y no tolera la tensión generada por el implante definitivo. También se utilizan cuando se ha resecado una porción importante de piel que impide el cierre sobre un implante, y en los casos de reconstrucción mamaria tardía cuando la piel está adherida al músculo. Una vez que ha terminado la fase de expansión y se ha alcanzado el volumen deseado, se realiza un segundo procedimiento (usualmente 4 a 6 meses después) para cambiar el expansor por un implante definitivo; en este segundo tiempo de reconstrucción es posible realizar ajustes a la mama reconstruida o simetrizaciones en la mama contralateral.<sup>97</sup>

#### 1.6.2.4 Reconstrucción con material aloplástico + colgajo

Otra opción para la reconstrucción con aloplásticos es utilizar concomitantemente un colgajo muscular o miocutáneo para dar cobertura y/o sustituir piel resecada. El más comúnmente utilizado es el colgajo dorsal ancho, con o sin isla cutánea. Se utiliza comúnmente en reconstrucciones tardías o cuando la resección cutánea impide el cierre directo de los colgajos de la mastectomía.<sup>85,93</sup>

### 1.6.3 Transferencia grasa como adyuvante a la reconstrucción

En los últimos años, la transferencia de tejido graso autólogo o lipotransferencia ha demostrado ser una herramienta útil, eficaz y segura para la reconstrucción mamaria.<sup>98</sup> Este procedimiento consiste en la toma de injertos grasos mediante cánula de liposucción, la grasa se procesa en quirófano y posteriormente se infiltra, logrando así la integración de los injertos grasos en un nuevo sitio anatómico.

La transferencia grasa se puede hacer a diferentes planos y tejidos, y con diferentes finalidades. Cuando se inyecta a nivel del músculo y colgajo cutáneo, permite engrosarlo de forma generaliza, o bien, corregir irregularidades del contorno derivadas de la mastectomía. También se puede utilizar para aumentar el volumen general de la mama reconstruida.<sup>99,100</sup>

Más aún, la grasa transferida es rica en factores de crecimiento y células madre que han demostrado tener una potente acción regenerativa, en especial en pacientes con cambios tróficos por radiodermatitis. Mejora la calidad y elasticidad de la piel, y es especialmente útil para mejorar la piel en reconstrucciones tardías de pacientes que han sido radiadas.

La reconstrucción inmediata con aloplásticos es un método reconstructivo con pocas contraindicaciones. Especialmente en pacientes sometidas a mastectomías preservadoras de piel (PP) tiene una muy alta tasa de satisfacción sin comprometer el resultado o seguimiento oncológico.<sup>99,100</sup>

### 1.6.4 Reconstrucción con colgajos

#### 1.6.4.1 Colgajos pediculados

El músculo dorsal ancho y el colgajo perforante de la arteria toracodorsal siguen desempeñando funciones importantes en la reconstrucción post mastectomía. Estos colgajos son buenas opciones para las pacientes con sobrepeso u obesas, para las cuales no siempre es seguro realizar una reconstrucción con implantes, especialmente cuando no se requieren grandes volúmenes.

#### 1.6.4.2 Colgajo libre abdominal

Consiste en realizar la reconstrucción mamaria con colgajo libre del tejido abdominal bajo, mejor conocido como colgajo DIEP por sus siglas en inglés (deep inferior epigastric perforator). Para los pacientes que recibieron RT y en quienes no se preservó la piel, se utiliza este colgajo para reconstrucción tardía, agregando y/o sustituyendo la piel necesaria. El colgajo DIEP también se puede procurar simultáneamente a la mastectomía, lo

que permite realizar reconstrucciones inmediatas, incluso en pacientes que recibirán RT.

La variante pediculada de reconstrucción con tejido abdominal, mejor conocida como colgajo TRAM, se considera obsoleta y debe evitarse por su morbilidad en sitio donador y resultados menos perdurables. Sin embargo, esta opción reconstructiva se reserva para centros en donde no se disponga de infraestructura y personal calificado en microcirugía.

#### 1.6.4.3 Colgajo libre no abdominal

Al respecto las opciones son múltiples. La decisión sobre el sitio donador de tejido dependerá de las características físicas de cada paciente, así como de la disponibilidad de vasos sanguíneos receptores. Algunas opciones para esta alternativa incluyen al colgajo libre de gracilis (oblicuo, transverso, vertical), colgajo de perforante de arteria glútea superior o inferior, colgajo libre de perforante de arteria profunda femoral y colgajo de perforante de arteria lumbar, entre otros. La técnica y éxito de estas opciones también está ligada a la adecuada selección y planeación.<sup>101-103</sup>

#### 1.6.5 Reconstrucción y radioterapia

Quizá uno de los principales obstáculos que enfrenta el cirujano reconstructivo sea el tratamiento con RT, pues los cambios generados por esta pueden comprometer el resultado estético o incluso resultar en pérdida del método reconstructivo.

##### 1.6.5.1 Colgajos de tejido autólogo

Cuando por las características del tumor se anticipa que la paciente requerirá tratamiento con radioterapia, se ha demostrado un mayor éxito cuando la reconstrucción se realiza con tejido autólogo, ya sea inmediato o tardío, especialmente en tumores avanzados con pérdidas extensas de piel.

La necesidad de tratamiento adyuvante con RT no es contraindicación para una reconstrucción autóloga inmediata, aun cuando se requiera RT posmastectomía. Hasta ahora no se han demostrado diferencias que impacten en la satisfacción de las pacientes en términos de forma y textura del colgajo, o diferencias en porcentaje de necrosis grasa en el colgajo.

Las reconstrucciones tardías se recomiendan 12 meses después del término de la RT. Estos colgajos también son adecuados para pacientes que se han sometido a RT y que tienen defectos parciales, ya que el suministro de sangre adicional proporcionado a la mama reconstruida

puede ayudar a mejorar la calidad del tejido mediante la transferencia de tejido sano al sitio irradiado.

Los colgajos autólogos son una excelente opción reconstructiva; sin embargo, requiere de médicos y personal con entrenamiento especial en microcirugía, así como una infraestructura hospitalaria que desafortunadamente no siempre está disponible de forma regular en nuestro país.

#### 1.6.5.2 Expansor tisular y/o Implante

Se ha demostrado que la presencia de un expansor tisular no interfiere con la efectividad de la RT.<sup>105,106</sup> En los casos donde se ha colocado un expansor tisular previo a la radioterapia, se recomienda llenar el expansor hasta cierto volumen previo a la RT. Si se considera que la piel está en mal estado o presenta demasiada hipotrofia, es conveniente disminuir el volumen del expansor previo a la RT. Lo importante es mantener un volumen constante y definido durante la planeación y administración de la RT para no modificar la posición de los tejidos. Posteriormente se puede realizar el segundo tiempo de reconstrucción con cambio por implante definitivo 6 a 12 meses después. Como se mencionó, la transferencia de grasa es especialmente útil en este subgrupo de pacientes para mejorar la calidad de la piel.

La presencia de un implante directo no es contraindicación para el tratamiento con RT, sin embargo, las tasas de contractura capsular periprotésica se elevan de manera importante, llegando a reportarse hasta en un 21% y condicionando dolor o asimetría.<sup>106-108</sup> Por lo tanto, en casos donde se anticipa desde el preoperatorio la necesidad de RT quizá sea conveniente utilizar un expansor u otro método reconstructivo.<sup>105,106</sup>

#### 1.6.5.3 Otros efectos de la RT

Las complicaciones a nivel de la herida quirúrgica son más frecuentes en pacientes radiadas. También son comunes los cambios por radiodermitis aguda o crónica. El tratamiento con grasa puede ser útil en estos casos, pudiendo en ocasiones llegar a requerir sustitución de la piel dañada con piel obtenida a través de un colgajo miocutáneo.

### 1.7 Mastectomía bilateral reductora de riesgo

La MBRR es una opción de intervención en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama ya que ha mostrado ser el método más efectivo para reducirlo en pacientes portadoras de mutación BRCA 1 y 2 y otras variantes patológicas de alto riesgo como PALB2 y de riesgo moderado como ATM y CHEK2.<sup>109</sup> La decisión para realizar una MRR se

ve influenciada por una variedad de factores, que incluyen el riesgo de cáncer de mama percibido por la misma paciente, la ansiedad que genera el tamizaje, los procedimientos diagnósticos y las expectativas que tiene de los resultados cosméticos de la cirugía.<sup>110</sup>

El equipo multidisciplinario puede ayudar en el proceso de la toma de decisión, proporcionando una estimación precisa, sobre el riesgo individual para cáncer de mama, tomando en cuenta factores genéticos y no genéticos, en un abordaje bio-psico-social (**Tabla 7**).

**Tabla 7. Factores de riesgo y su riesgo relativo (3)**

Factor de riesgo	Riesgo relativo
<b>Factores de riesgo genético</b>	
Sexo femenino	114
Edad	4-158
Mutación en el gen de alta penetrancia (BRCA1, BRCA2, p53, STK11)	26-36
Mutación en el gen de penetrancia moderada (PTEN, p16, PALB2, CDHI, NFI, CHEK2, ATM, BRIP1)	2.0-2.7
Antecedentes de cáncer de mama en madre, hija o hermana	1.55-1.8
<b>Factores no genéticos</b>	
Radiación del manto (tratamiento del linfoma)	5.6
<b>Factores de riesgo genético</b>	
Número de alveolos por lobulillo en tejido mamario benigno 11 a 20 (mama involutiva)	2.8
21-40	3.23
41	1.85
<b>Densidad mamográfica</b>	
25 a 50% (densidades dispersas)	2.4
20 a 75% (heterogéneamente densa)	3.4
51 a 75% (denso)	5.3
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> en una biopsia de mama	5.4
Hiperplasia atípica en una biopsia de mama	5
Aumento de la densidad mineral ósea	2.0-2.5

Continúa en la pág. 101

**Tabla 7. Factores de riesgo y su riesgo relativo (3)**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Riesgo relativo</b>
<b>Edad al primer parto (35 años)</b>	1.31-1.93
<b>Obesidad (índice de masa corporal 30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	1.2-1.8
<b>Cualquier enfermedad benigna de la mama</b>	1.47
<b>Alto nivel de insulina circulante</b>	1.46
<b>Cinco años de terapia de reemplazo hormonal combinada (p. ej., estrógeno y progestina)</b>	1.26-1.76
<b>Nuliparidad (no nacimientos vivos)</b>	1.26-1.55
<b>Consumo de alcohol: más de una bebida al día</b>	1.31
<b>Menarca antes de los 12 años</b>	1.21

Existen herramientas disponibles para calcular el riesgo a cinco años y de por vida. Éstas están basadas en diversos modelos matemáticos para calcularlo. Entre los más utilizados están el modelo Claus, el modelo Gail, el Tyrer- Cuzik, entre otros, sin que actualmente exista alguno que incluya todos los factores de riesgo.<sup>111</sup>

Las pruebas genéticas para las personas que son portadoras de la mutación en los genes BRCA 1 y 2, proporcionan información sobre el tipo de mutación y el riesgo de por vida de desarrollar cáncer de mama.

No existe un valor de riesgo único por encima del cual la MRR esté claramente indicada, y es importante que el cirujano y el equipo multidisciplinario le explique a la paciente no solo la evaluación del riesgo, sino también todas las estrategias de intervención disponibles para facilitar un proceso compartido en la toma de decisiones (ver Capítulo IV. Prevención primaria). La asesoría debe incluir una discusión sobre el grado de protección, las opciones de reconstrucción y los riesgos. Además, los antecedentes familiares y el riesgo residual de cáncer de mama con la edad y la esperanza de vida deben considerarse durante el asesoramiento.<sup>109</sup>

La MRR es la forma más efectiva para disminuir la incidencia de cáncer de mama. Se ha demostrado que reduce hasta en un 90% su riesgo en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, y en un 95% si se acompaña de una salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo (SORR).<sup>109</sup>

Los estudios han demostrado esta protección cercana al 95% cuando es utilizada una técnica quirúrgica meticulosa para extirpar la mayor cantidad del tejido mamario. La incidencia de cáncer después de MRR se atribuye a tejido mamario residual.<sup>112</sup>

Los datos disponibles también confieren una ventaja de supervivencia a las mujeres de mayor riesgo que se someten al procedimiento a una edad relativamente temprana. Son necesarios grandes estudios con seguimientos a largo plazo para demostrar el real beneficio en la SG, por lo que las pacientes deben saber que la evidencia confiere el mayor beneficio de la MRR en las portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, a una edad temprana (menores de 40 años) y sobre todo cuando se acompaña de SORR (a partir de los 35 años).

Algunas consideraciones para seleccionar pacientes para MRR son:

- Mujeres con una mutación genética de alto riesgo.
- Antecedente de cáncer de mama familiar.
- Antecedente de RT torácica a edad joven (<30 años de edad).
- Carcinoma lobulillar *in situ* (neoplasia lobulillar *in situ*).

Existen estas opciones quirúrgicas:

- Mastectomía total (simple).
- Mastectomía preservadora de piel.
- Mastectomía preservadora de pezón (MPP).

Todas deben incluir la prolongación axilar (cola de la mama) y la fascia del músculo pectoral. De acuerdo con la evidencia actual, el estándar de oro parece estar representado por la mastectomía preservadora de pezón que, gracias a la preservación de la envoltura cutánea y el CAP (complejo areola pezón) es capaz de optimizar la cirugía oncológica y los resultados estéticos. Esta técnica no parece comprometer la eficacia oncológica/preventiva en comparación con los otros tipos de mastectomía; sin embargo, la MPP debe llevarse a cabo con habilidad técnica para no dejar residuos macroscópicos de la glándula mamaria, en particular en la prolongación axilar, las regiones lateral y medial de la glándula y el CAP; es necesario realizar una cuidadosa disección y una meticulosa preparación de los colgajos de piel y del CAP que debe ser razonablemente delgado, sin por ello comprometer su vitalidad.<sup>113</sup>

En ningún procedimiento está indicada la biopsia de GC (ganglio centinela).<sup>114,115</sup>

Siempre se debe realizar un estudio radiológico preoperatorio preciso con mamografía, ecografía y en ocasiones resonancia magnética para descartar la presencia de lesiones mamarias sospechosas y minimizar el riesgo de carcinomas ocultos mediante examen histológico definitivo.

En ausencia de contraindicaciones, todas las pacientes deben ser candidatas a reconstrucción mamaria inmediata con el fin de minimizar el impacto negativo físico y psicológico de la mastectomía.

La reconstrucción mamaria debe ser realizada por cirujanos plásticos, con prótesis permanentes o tejidos autólogos; la elección de la técnica reconstructiva más adecuada depende de varios factores como la estructura físico/anatómica de la paciente, la morfología/grado de ptosis mamaria, las comorbilidades y también los deseos y preferencias de la paciente.<sup>116,117</sup>

En la MPP pueden ocurrir complicaciones como necrosis parcial o total de los colgajos cutáneos y del pezón, y pérdida de la sensibilidad de este, por lo que la paciente debe ser informada de ello antes del procedimiento quirúrgico. El índice de complicaciones es mayor en pacientes con volumen mamario grande, ptosis mamaria, seniles y fumadoras.

### **1.8 Mastectomía reductora de riesgo contralateral (MRRC)**

Se define como la mastectomía del lado sano, en una mujer con cáncer de mama unilateral. El impacto pronóstico de la mastectomía reductora de riesgo contralateral (MRRC) es difícil de evaluar, ya que los datos disponibles son en gran parte de estudios retrospectivos. Una revisión de Cochrane sobre la eficacia de este procedimiento concluye que la MRRC reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral de 90 al 100%; sin embargo, no parece tener impacto en la SG.<sup>110</sup> Está claro que el uso de la terapia endocrina y de la QT sistémica tienen un impacto en la disminución de la incidencia del desarrollo de cáncer de mama contralateral, y estos factores deben considerarse completamente en el proceso de toma de decisiones que rodea a la MRRC y su utilidad real.<sup>118</sup>

La práctica de este procedimiento va en aumento, muchas ocasiones a solicitud de las mismas pacientes, debido a que suelen percibir que el riesgo de desarrollar cáncer contralateral es mayor de lo real y que la MRRC se asocia a mayor supervivencia.

En pacientes que no tienen riesgo elevado de cáncer de mama contralateral, una discusión del riesgo asociado con el procedimiento y de la falta de un beneficio de supervivencia con la MRRC y una recomendación contra el procedimiento (cuando no otorga beneficio), por parte del cirujano, son efectivas para reducir el uso innecesario.<sup>111</sup>

La MRRC es una opción para mujeres portadoras de mutaciones de BRCA 1 y 2, con cáncer de mama en etapas tempranas que serán sometidas a mastectomía total.<sup>119</sup>

La ansiedad asociada a la cancerofobia en cáncer de mama puede propiciar la realización de procedimientos sin beneficio clínico, de modo que el esfuerzo en la educación y consejo adecuado debe ser amplio.<sup>116</sup> Otro factor a considerar es la realización de la mastectomía contralateral como proceso de simetrización en cierto grupo de pacientes, lo que puede llevar a la paciente o al equipo de cirugía plástica a solicitarla.

A medida que avanzamos hacia un enfoque de atención cada vez más personalizado y centrado en la paciente, debemos considerar cuidadosamente el respetar sus preferencias y autonomía.<sup>120,121</sup>

## **2. TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE**

Con el objeto de determinar la terapia adyuvante óptima, el oncólogo clínico deberá contar con una información completa de las características biológicas del tumor. En particular, la expresión o no de los receptores hormonales (RH), HER2 neu (potenciales blancos terapéuticos), Ki 67 y cuando esté indicada y disponible el estudio de firma genómica, dado que tienen importancia trascendental para diseñar el mejor tratamiento individualizado.<sup>1,2</sup>

### **2.1 Definición, objetivos e indicaciones**

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un manejo quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas y aumentar la SG.<sup>1,3,4</sup> El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia [HT] ± quimioterapia [QT] ± trastuzumab) deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico, debido al grado de actualización necesario, así como a las complicaciones y toxicidades que pueden relacionarse con él.

En pacientes con ganglios positivos, a causa del alto riesgo de recaída en este grupo, todas las pacientes deberán recibir alguna modalidad de tratamiento sistémico adyuvante (QT ± HT ± trastuzumab), sin importar el número de ganglios afectados (ver 2.7 Perfiles genómicos).

En pacientes con ganglios negativos se recomienda la administración de tratamiento adyuvante sistémico (QT ± HT ± trastuzumab) cuando exista alguna de las siguientes condiciones:<sup>5,6</sup>

- Tumor >1 cm (>3cm para histologías favorable) como cáncer tubular y mucinoso, con RH positivos y HER negativo (HT ± QT).

- Tumor triple negativo >5mm (QT).
- Tumor >5mm con sobreexpresión del oncogén HER2 neu (QT + trastuzumab ± HT).
- Firma genómica en los casos en que esté indicada y disponible (QT + HT).

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

- Tumor de alto grado.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Oncotype DX con puntuación >25 o >50 años con puntuación de 16 a 25.6
- Edad <35 años.

## 2.2 Elección del tratamiento sistémico adyuvante

La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia, antes de 6 semanas de realizado el tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de RT y QT, debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambas están indicadas, se iniciará con QT y al término de ésta se aplicará la RT. Tampoco se sugiere la QT y la hormonoterapia de forma conjunta; esta última no debe comenzar hasta el término de la primera.

## 2.3 Momento óptimo para iniciar la quimioterapia adyuvante

En años recientes se ha descrito el impacto que tiene el inicio temprano del tratamiento, en términos de disminución del tiempo de recurrencia. Diferentes estudios han demostrado que el tiempo para iniciar QT adyuvante después de la cirugía definitiva debe ser menor a 60 días; a mayor tiempo de inicio de tratamiento, mayor la probabilidad de recurrencia y muerte (hazard ratio [HR]: 1.20 y 1.36 respectivamente).<sup>7</sup> Cabe señalar que en diversos estudios los retrasos en la administración de QT adyuvante son más frecuentes en pacientes de mayor edad, con más comorbilidades y con desventajas sociodemográficas.<sup>7</sup>

Por otra parte, se ha demostrado que los tumores triple negativo y los HER2 positivo son los subtipos en los que el retraso en el inicio del tratamiento adyuvante cobra mayor importancia (HR: 1.54 y 3.09, respectivamente).<sup>7</sup>

En fecha reciente se dieron a conocer los resultados del análisis de cohorte de pacientes con tumores triple negativo, en donde se describe que el inicio de QT adyuvante debe ser menor a 30 días, pues está asociado a mejor supervivencia libre de enfermedad y SG y que por el contrario,

iniciar la QT después de transcurrido este tiempo, está asociado con 10% menor SG a 10 años.<sup>8</sup>

## 2.4 Tratamiento adyuvante con quimioterapia

La QT deberá ser indicada y debidamente vigilada por un oncólogo médico, en un área adecuada (unidad de infusión ambulatoria o en hospital) y con el auxilio de personal de enfermería especializado en oncología y aplicación de medicamentos antineoplásicos. Es necesario contar con los antieméticos necesarios para disminuir la toxicidad digestiva, así como con factores estimulantes de colonias para prevenir o tratar la neutropenia.

Se recomienda el empleo de esquemas basados en antraciclinas, debido al modesto beneficio en supervivencia libre de enfermedad y SG, al compararlos con esquemas de primera generación como elcmF (ciclofosfamida - metotrexato - fluorouracilo).<sup>1-3</sup> Asimismo, la administración de taxanos ha demostrado beneficio clínico moderado, independientemente de la expresión de RH, del número de ganglios axilares afectados o de la función ovárica.<sup>4,9,10,12,13</sup>

Las recomendaciones para indicar quimioterapia y terapia blanco dependen del subtipo biológico. Los esquemas recomendados son los siguientes (**Tabla 8**).<sup>14</sup>

Los esquemas de QT de dosis densas con AC bisemanal, seguido de paclitaxel semanal o bisemanal más filgrastim, logran una reducción del 26% en el riesgo de recurrencia y de 31% en la posibilidad de muerte.<sup>14</sup>

Con respecto a la secuencia de aplicación entre antraciclinas y taxanos, un metaanálisis apoya el uso de taxanos, seguido de antraciclinas, como una opción razonable en la práctica clínica diaria. Los resultados obtenidos en respuestas patológicas, en algunos ensayos clínicos fase III, también apoyan dicha sugerencia.

**Tabla 8. Regímenes de terapia sistémica adyuvante en cáncer de mama temprano**

### Regímenes en HER2-Negativo

AC (doxorubicina + ciclofosfamida) dosis densas seguido de paclitaxel cada 2 semanas.

AC dosis densas seguido de paclitaxel semanal.

TC (docetaxel, ciclofosfamida).

Olaparib en caso de mutaciones germinales de BRCA 1 o BRCA 2.

Capecitabina en subtipo triple negativo con enfermedad residual después de neoadyuvancia.

Continúa en la pág. 107

**Tabla 8. Regímenes de terapia sistémica adyuvante en cáncer de mama temprano**

Regímenes en HER2-Positivo	
<p><b>Regímenes en circunstancias especiales:</b>            AC dosis densas.            AC cada 3 semanas.            AC seguido de paclitaxel semenal.            CMF.</p>	<p><b>Otros regímenes:</b>            AC seguido de docetaxel trisemanal.            EC.            TAC.</p>
<p>Paclitaxel + trastuzumab.            AC dosis densas seguido de paclitaxel semenal.            TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab).            Trastuzumab +/- pertuzumab por un año, si no hay enfermedad residual después de neoadyuvancia, o si no recibió terapia neoadyuvante.            TDM1 (trastuzumab emtansina) si hay enfermedad residual después de terapia neoadyuvante o trastuzumab +/- pertuzumab si hubiera intolerancia por toxicidad a TDM1.</p> <p><b>Trastuzumab + pertuzumab si hay ganglios positivos en etapificación inicial.</b></p>	
<p><b>Regímenes en circunstancias especiales:</b>            TC + trastuzumab.            AC seguido de T (paclitaxel) + trastuzumab.            AC T seguido de T (paclitaxel) +Trastuzumab + pertuzumab.            Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab.            TDM1 (trastuzumab emtansina).            Neratinib como terapia extendida.</p>	<p><b>Otros regímenes:</b>            AC seguido de docetaxel + trastuzumab.            AC seguido de docetaxel + trastuzumab +pertuzumab.</p>

La capecitabina adyuvante debe considerarse en pacientes con enfermedad triple negativa que no alcanzan respuesta patológica completa a la neoadyuvancia.<sup>15</sup> La inclusión en adyuvancia de otros medicamentos como la gemcitabina, o las sales platinadas a los esquemas con antraciclina y taxanos no se recomienda de forma sistemática, ya que los estudios hasta el momento no han demostrado beneficio clínico.

Actualmente, este consenso recomienda suprimir el uso de 5-Fluorouracilo (esquemas FAC o FEC), como parte del tratamiento adyuvante. Al comparar los esquemas FAC o FEC100 por 6 ciclos contra AC por 4 ciclos, no demuestran beneficio en periodo libre de enfermedad ni en sobrevida global.<sup>16</sup>

## 2.5 Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

La hormonoterapia adyuvante debe indicarse al menos por cinco años a todas las pacientes con RH positivos, para prevenir enfermedad metastásica, recurrencia locoregional y tumores contralaterales. Se reduce las tasas de recurrencia del 10 al 30% en tumores con expresión moderada y del 40 al 50% en tumores con elevada expresión (Tabla 9).<sup>17</sup>

**Tabla 9. Terapia hormonal adyuvante en cáncer de mama.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAMOXIFEN 5 a 10 años PREMENOPAUSICAS al Diagnóstico</li> </ul>	}	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IAs más SUPRESIÓN OVÁRICA 5 a 10 años *</li> </ul>
<p>* Analizar el caso y factores de riesgo, para seleccionar a la candidata a este tratamiento.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IAs 4.5 a 6 años seguido de TAMOXIFEN a completar 10 años</li> </ul>	}	<p>POSTMENOPAÚSICA al Diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TAMOXIFEN 2 a 3 años seguido IAs a completar 10 años</li> <li>• TAMOXIFEN 5 a 10 años en intolerancia a IAs</li> </ul>

La superioridad de los inhibidores de aromatasas (IA), en forma adyuvante sobre tamoxifeno es: 3% de reducción en la recurrencia y 2% de reducción en la mortalidad a 10 años. Utilizar tamoxifeno en quienes no toleren IAs, es aceptable.

El beneficio de los IA es de mayor valor en el tratamiento de cáncer de alto riesgo (considerando como factores de alto riesgo: etapa clínica avanzada, tamaño tumoral mayor a 5cm, 4 o más ganglios positivos, Grado 3, Ki 67 mayor al 20%), y en el tratamiento de tumores lobulillares.<sup>18,19</sup>

### 2.5.1 Carcinoma *in situ*

Para carcinoma ductal *in situ* se recomienda tamoxifeno (20mg/día) por cinco años, como terapia reductora de riesgo de recaída, en pacientes con cirugía conservadora de mama y RH positivos.<sup>20-22</sup> Para mujeres posmenopáusicas se puede considerar tratamiento con IA por cinco años.<sup>23</sup> (ver Capítulo III de prevención primaria).

### 2.5.2 Carcinoma invasor

#### 2.5.2.1 Premenopáusicas al diagnóstico

Se recomienda tamoxifeno (20mg/día) por una duración de cinco años en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con RH positivos o desconocidos.<sup>24</sup> En pacientes de alto riesgo la adyuvancia puede extenderse a 10 años.<sup>25</sup>

En mujeres que permanecen premenopáusicas después de haber recibido QT (o que hayan recuperado la función ovárica en los primeros ocho meses posteriores al término de la QT) y con algún factor de alto riesgo, se recomienda: IA más ablación ovárica (estudios SOFT y TEXT).<sup>26-28</sup>

La frecuencia de eventos adversos fue mayor en los dos grupos que recibieron supresión ovárica que en el grupo de tamoxifeno solo. La supresión ovárica más IAs resulta de mayor eficacia y también mayor toxicidad. Se recomienda iniciar con ablación médica para valorar la tolerancia y los efectos adversos antes de recomendar un método permanente con cirugía o RT.<sup>26-28</sup>

### 2.5.2.2 Posmenopáusicas al diagnóstico.\*

Se recomiendan IA por cinco años o terapia secuencial: tamoxifeno por dos a tres años y continuar con un IA a completar de 7 a 10 años.<sup>27</sup>

### 2.5.2.3 Pacientes con cáncer de mama temprano y alto riesgo.

Para las pacientes pre y postmenopáusicas, con cáncer de mama temprano HER2 negativo, con alto riesgo de recaída: 4 o más ganglios positivos o de 1 a 3 ganglios afectados, con enfermedad grado 3, o tumor de 5 centímetros o más o KI 67 mayor del 20%, se recomienda abemaciclib por los primeros 2 años más terapia endocrina, lo que da un beneficio absoluto en periodo libre de recurrencia de 6.4% a 4 años, de acuerdo al estudio MonarchE.<sup>29,30</sup>

### 2.5.3 Hormonoterapia adyuvante extendida

La terapia hormonal extendida se recomienda en pacientes con alto riesgo para recurrencia tardía. Antes de considerar prescribir terapia extendida, es importante valorar la expectativa de vida, la presencia de factores clínico-patológicos de alto riesgo, la tolerancia previa al tratamiento, las comorbilidades de cada paciente y los efectos colaterales.<sup>31-33</sup>

Los resultados de los estudios de tamoxifeno ATLAS, 9 aTTom,<sup>32</sup> y más de cinco años de adyuvancia con IA,<sup>26-30</sup> y la última guía de ASCO,<sup>26,31</sup> justifican la hormonoterapia (HT) adyuvante extendida por 7 a 10 años en pacientes con ganglios positivos. En el caso de la paciente premenopáusica, el tamoxifeno ha incrementado la tasa de SG y en las posmenopáusicas

---

\* Se define como menopáusicas a las pacientes con ooforectomía bilateral, edad  $\geq 60$  años, edad  $\leq 60$  años y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de QT, tamoxifeno o supresión ovárica y niveles de hormona foliculo-estimulante (FSH) y estradiol en rangos de posmenopausia. En caso de estar bajo tratamiento con tamoxifeno y edad  $\leq 60$  años, son necesarios niveles de FSH y estradiol sérico en valores de posmenopausia. En mujeres que al inicio de la QT sean premenopáusicas, la amenorrea no es indicador del estado de menopausia, por lo que se aconseja efectuar mediciones seriales de estos niveles hormonales previos a la indicación de IA.<sup>33-36</sup>

un IA se asocia a un menor riesgo de recurrencia del cáncer de mama y cáncer de mama contralateral, en comparación con el placebo.<sup>32-36</sup>

## 2.6 Tratamiento adyuvante con terapias blanco

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER2 neu +++ por inmunohistoquímica o hibridación fluorescente *in situ* +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab, en combinación con la QT adyuvante, ha permitido la obtención de beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída (HR: 0.62), como en la SG (HR: 0.66).<sup>37-39</sup>

Se recomienda iniciar la adyuvancia de trastuzumab junto con la QT con taxanos posterior al uso de antraciclinas, debido a que esta secuencia ha demostrado ser útil y segura.<sup>40</sup>

No se aconseja la administración simultánea de trastuzumab con antraciclinas, dado que se incrementa la cardiotoxicidad.

Se debe considerar el esquema TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab), por seis ciclos, sin empleo de antraciclinas, en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (antecedentes de disfunción cardíaca, edad mayor, hipertensión, obesidad o uso previo de antraciclinas).<sup>41,42</sup>

Actualmente se aconseja que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea de un año, ya que aplicaciones por menos o más tiempo no han demostrado, hasta el momento, mejores resultados.<sup>43-45</sup>

En casos seleccionados con ganglios negativos y tumores pequeños (<3cm), el esquema con paclitaxel semanal + trastuzumab por 12 semanas, seguido de trastuzumab cada tres semanas, hasta completar un año, puede ser una opción.<sup>46</sup>

Las pacientes que reciban trastuzumab o cualquier terapia anti HER2 deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, en especial aquellas con antecedente personal de enfermedad cardíaca o de alto riesgo. Deberá evaluarse la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo antes de comenzar este agente, cada 12 semanas y al finalizar el tratamiento. Todas las pacientes que reciban este medicamento deberán ser vigiladas mediante ecocardiografía o gammagrama nuclear, para detectar de forma temprana una disminución de la función ventricular (**Tabla 10**).

Debido al aumento en la SLR en pacientes con ganglios positivos, en la actualidad se recomienda la utilización de doble bloqueo anti-HER2 adyuvante (trastuzumab + pertuzumab).<sup>47-49</sup>

**Tabla 10. Dosis de restricción a órganos sanos.**

	Baja absoluta en FEVI		
	<10%	10-15%	>15%
<b>FEVI normal</b>	Continuar	Continuar	Suspender
<b>1 a 5% por debajo del LN de la FEVI</b>	Continuar	Continuar	Suspender
<b>&gt;5% por debajo del LN de la FEVI</b>	Suspender	Suspender	Suspender

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LN: límite normal.

En casos de alto riesgo en paciente HER2 positivo y RE positivos, se puede utilizar terapia extendida con Neratinib oral por un año al término del trastuzumab adyuvante (pueden haber recibido Pertuzumab en neoadyuvancia). Esta estrategia supone un beneficio en SLRi y SG.<sup>50-52</sup>

Debido a mayor SLR y SG en pacientes con mutación germinal de BRCA (variante patogénica) y HER2 negativo consideradas de alto riesgo según estudio OlympiA, se puede utilizar olaparib oral por 1 año posterior al tratamiento convencional.<sup>53,54</sup>

## 2.7 Perfiles genómicos y terapia adyuvante sistémica

Las pruebas de perfiles genómicas se pueden utilizar como apoyo para conocer pronóstico y/o en la toma de decisiones para administrar tratamiento adyuvante sistémico en pacientes con tumores RE/RP (receptor de estrógenos/receptor de progesterona) positivos, HER2 negativo. No deben utilizarse en pacientes con tumores triples negativos o HER2 positivos. Las recomendaciones para el uso de las cuatro firmas moleculares disponibles en México (Oncotype DX, MammaPrint, Endopredict y PAM50) se exponen a continuación.

### 2.7.1 Oncotype DX

Prueba de 21 genes con valor pronóstico y predictivo, con una amplia validación en el que se genera un puntaje de recurrencia de acuerdo a la expresión de cada uno de los genes. Se recomienda en los siguientes casos.

- Mujeres postmenopáusicas con tumores T1b/c o T2, N0, RH positivos, HER2 negativo o T1-3, N1 (1-3 ganglios), RH positivos, HER2 negativos. En caso de puntuación de recurrencia <26 se recomienda solo terapia endocrina, y puntuación >26 se recomienda terapia endocrina + quimioterapia adyuvante.

- Mujeres premenopáusicas con tumores T1b/c o T2, N0 RH positivos, HER2 negativo. En caso de puntuación de recurrencia <16 no hay beneficio de agregar quimioterapia a la terapia endócrina; de 16 a 25 considerar agregar quimioterapia adyuvante seguido de terapia endócrina por pequeño beneficio en recurrencia a distancia (no se puede descartar que el efecto de la quimioterapia sea por supresión ovárica) o alternativamente supresión ovárica combinada con tamoxifeno o inhibidor de aromatasa.<sup>55</sup>

### 2.7.2 *MammaPrint*

Prueba de 70 genes que tiene utilidad pronóstica en la que se genera un resultado como bajo o alto riesgo genómico. Se recomienda en pacientes postmenopáusicas con tumores con RH positivos, HER2 negativo, N0 y riesgo clínico alto (>3cm; >2cm moderadamente o pobremente diferenciados; >1cm pobremente diferenciados). En las pacientes con resultado de bajo riesgo genómico se recomienda terapia endocrina sin quimioterapia. Puede utilizarse en pacientes con RH positivos, de 1 a 3 ganglios positivos y riesgo clínico alto (>2cm; o moderadamente/pobremente diferenciados). En pacientes con ganglios positivos y bajo riesgo genómico, el beneficio de la quimioterapia adyuvante en supervivencia libre de metástasis es limitado.<sup>56</sup>

### 2.7.3 EndoPredict

Prueba de 12 genes que se puede utilizar en pacientes con tumores RH positivos, HER2 negativo T1-2 y ganglios negativos. Los pacientes con baja puntuación de riesgo (<3.3287), tienen un pronóstico similar a T1a-T1b N0 M0, con una recurrencia a distancia del 4% a 10 años. Los pacientes con 1-2 ganglios positivos y baja puntuación de riesgo tienen una posibilidad de recurrencia a distancia del 5.6% a 10 años.<sup>57,58</sup>

### 2.7.4 PAM50 (Prosigna)

Se puede utilizar en pacientes con tumores RH positivos, HER2 negativo, T1 o T2, ganglios negativos. Los pacientes con baja puntuación (0-40) de recurrencia tienen pronóstico similar a T1a-T1b N0 M0. Los pacientes con 1-3 ganglios positivos y baja puntuación de recurrencia tienen un riesgo de recurrencia a distancia menor del 3.5% a 10 años, si son tratados únicamente con terapia endocrina.<sup>59</sup>

### 3. Radioterapia postoperatoria en cáncer de mama temprano

#### 3.1 Cáncer invasor

La cirugía conservadora con RT es superior a la mastectomía en control local y supervivencia global.<sup>1</sup> El acceso oportuno a este tratamiento debe ser prioritario para médicos y autoridades (Tabla 11).<sup>2-4</sup>

**Tabla 11. Tiempo ideal para adyuvancia con radioterapia.**

Evento	Temporalidad
<b>Cirugía sin quimioterapia.</b>	Antes de 8 semanas.
<b>Quimioterapia neoadyuvante y cirugía.</b>	Antes de 30 días.
<b>Cirugía y quimioterapia adyuvante.</b>	En los primeros 30 días posteriores al término de QT y menos de 7 meses de cirugía.

En caso de cirugía conservadora, el procedimiento consiste en la irradiación de la glándula en su totalidad. El hipofraccionamiento moderado es estándar independientemente de la edad, tamaño y biología tumoral, estado de los márgenes quirúrgicos, volumen de la mama, empleo de terapia sistémica o cirugía oncoplástica.<sup>5</sup> Implica un menor número de sesiones con una dosis mayor a 2Gy. Los porcentajes de recurrencia local y regional, supervivencia libre de enfermedad y global, así como resultados cosméticos y efectos adversos son equivalentes al fraccionamiento convencional de 50Gy en 25 fracciones que en la actualidad se utiliza a criterio del radio-oncólogo tratante. Se prescribe una dosis de 40Gy en 15 fracciones o 42.5Gy en 16 fracciones. Se dará prioridad a la cobertura del lecho quirúrgico y a la restricción dosimétrica de los órganos de riesgo. No existe restricción para la energía con fotones (Anexo 1). El ultrahipofraccionamiento con 26Gy en 5 fracciones ofrece control local equivalente al hipofraccionamiento moderado, por lo que podría ser una opción siempre y cuando se utilice al menos radioterapia 3D con apego estricto a restricciones de dosis, control de calidad dosimétrico y verificación diaria por imagen (Ver **Tabla 1** en Anexos).<sup>5</sup>

#### 3.2 Irradiación parcial acelerada de la mama

Consiste en la irradiación exclusiva del lecho quirúrgico durante o después de la cirugía conservadora. La supervivencia global, causa específica, control local, libre de metástasis a distancia y porcentaje de conversión a mastectomía son similares a la irradiación total de mama con radioterapia conformal 3D.<sup>6</sup> Las técnicas de irradiación parcial incluyen radioterapia

intraoperatoria, braquiterapia, y radioterapia externa conformal o de intensidad modulada; cada una con sus respectivas especificaciones dosimétricas y esquemas de prescripción.<sup>7</sup> Fuera de un ensayo clínico, las personas candidatas para irradiación parcial de mama incluyen aquellas con  $\geq 50$  años, subtipo luminal,  $\leq 3$ cm, ausencia de invasión linfovascular, carcinoma invasor, grado 1-2, CDIS de grado bajo-intermedio ( $\leq 2.5$ cm con márgenes  $\geq 3$ mm), lesión unicéntrica o unifocal, márgenes negativos ( $> 2$ mm), ganglios negativos (incluyendo células tumorales aisladas), sin empleo de terapia sistémica o quimioterapia neoadyuvante. Al tomar en cuenta esta modalidad deben emplearse esquemas validados internacionalmente.<sup>7</sup> No se utiliza en carcinoma lobulillar, invasión linfovascular, personas  $< 45$  años o cáncer de mama hereditario.<sup>8</sup>

### 3.3 Firmas genómicas y radioterapia postoperatoria

Aun cuando los paneles genéticos influyen las decisiones de tratamiento sistémico en personas con cáncer de mama, aún no se recomienda su empleo para normar la decisión de radioterapia.<sup>5</sup>

### 3.4 Boost a lecho quirúrgico

Mejora el control local en pacientes con alto riesgo de recurrencia. La dosis es de 10-16Gy. No existe consenso uniforme sobre qué pacientes deben recibirlo. Las indicaciones habituales son: Personas  $< 50$  años con cirugía conservadora y cualquier grado tumoral o subtipo molecular. Pacientes de 51-70 años con tumores de alto grado, triple negativo o HER2 puro o márgenes en tinta. En espera de resultados de ensayos clínicos aleatorizados que definirán las indicaciones para este (Anexo 2).<sup>9-11</sup> En caso de haber realizado cirugía conservadora con resección múltiple (hasta 3 tumores), se deberá de irradiar el lecho quirúrgico de todos los tumores

### 3.5 Irradiación ganglionar en cirugía conservadora y linfadenectomía axilar

Se ofrece en un contexto individual para pacientes N- con factores de riesgo: sin quimioterapia neoadyuvante, tumores de alto grado, histologías agresivas, receptores de estrógenos (-), triple negativo, pT3, tumores mediales o centrales. En pacientes N+ se ofrece la RT ganglionar posterior a una linfadenectomía axilar tomando en cuenta factores de riesgo para recurrencia además del número de ganglios.<sup>12-14</sup>

### 3.6 Irradiación ganglionar en cirugía conservadora y ganglio centinela positivo

En pacientes con ganglio centinela positivo con micro o macrometástasis no se recomienda la realización de disección axilar complementaria si se cumplen los criterios del estudio ACOSOG Z0011 (T1-2, cN0, M0, CC, <2 GC+), en su lugar se ofrece radioterapia. En caso de extensión extracapsular o >3 ganglios centinela positivos la disección axilar más radioterapia es el procedimiento ideal.<sup>12-14</sup>

### 3.7 Cirugía conservadora y omisión de radioterapia

Esta decisión es válida siempre y cuando se ofrezca terapia endócrina postoperatoria y se informen los riesgos de recurrencia a largo plazo. Podría omitirse la RT en: Pacientes >65 años, con linfadenectomía axilar, muestreo ganglionar o biopsia por ganglio centinela, T1-T2 N0, receptores de estrógeno (+), HER2-, márgenes negativos, G1-2, G3 o invasión linfovascular (pero no ambas). En pacientes con intolerancia a los medicamentos o apego irregular, la radioterapia postoperatoria debe ser fuertemente aconsejada en un periodo no mayor a 6 meses.<sup>15</sup>

### 3.8 Radioterapia en mastectomía y etapas tempranas N0

Debe individualizarse la radioterapia a la pared torácica en personas sin invasión ganglionar, pero con alto riesgo de recurrencia locoregional.

Personas premenopáusicas con >2 factores de riesgo o postmenopáusicas con >3 factores de riesgo como: Invasión linfovascular, localización medial, tamaño tumoral >2cm, tumores pobremente diferenciados, márgenes positivos, sin tratamiento sistémico y subtipos moleculares agresivos como HER2 puro o triple negativo. Posterior a una mastectomía preservadora de piel y piel con complejo areola-pezones la radioterapia podría considerarse en pacientes <50 años con márgenes positivos o tumores de alto grado.<sup>16</sup>

### 3.9 Radioterapia en situaciones especiales

#### 3.9.1 Personas jóvenes

En <45 años, el hipofraccionamiento moderado a mama y áreas ganglionares es una opción. Debe administrarse un *boost* concomitante o secuencial. Aunque hay información reciente que sugiere que es posible la omisión del *boost* en respuesta completa a QT neoadyuvante o RH+ aún no puede considerarse estándar.<sup>17</sup> La irradiación parcial acelerada de mama no se recomienda en este grupo.<sup>5,18</sup>

### 3.9.2 Personas con variantes genéticas patogénicas

El tamizaje genético de los pacientes oncológicos ha permitido tomar en cuenta las posibles implicaciones de la radioterapia en el control local, toxicidad del tratamiento y riesgo de segundos tumores en portadores de síndromes hereditarios.<sup>18</sup> El radio-oncólogo debe estar familiarizado con la posible radiosensibilidad de los pacientes con cáncer de mama hereditario. Para los pacientes con genes de penetrancia baja y variantes de significado incierto, el manejo con radioterapia se ofrece como el resto de las personas con cáncer de mama (**Tabla 12**).<sup>19-25</sup>

**Tabla 12. Variantes patogénicas más frecuentes y abordaje con radioterapia.**

Genes de penetrancia alta	
<b>BRCA1/BRCA2</b>	Sin contraindicación para RT. No se recomienda la irradiación parcial de mama.
<b>PTEN, STK11, CDH1, PALB2</b>	
<b>TP53</b>	Minimizar exposición a radiación ionizante siempre que sea posible. Se prefiere la mastectomía radical para evitar RT. Cuando el riesgo de progresión o recurrencia tumoral amerita RT deben utilizarse esquemas convencionales y no hipofraccionados, emplear RT 3D y no técnicas de intensidad modulada ni estereotaxia. No se recomienda la reirradiación.
Genes de penetrancia moderada	
<b>CHEK2</b>	Sin contraindicación para RT. No se recomienda la irradiación parcial de mama.
<b>ATM</b>	Posible aumento en el riesgo de toxicidad aguda y tardía por RT, no se ofrece ultrahipofraccionamiento. Ameritan seguimiento estrecho en consulta.

### 3.9.3 Interacciones radioterapia-tratamiento sistémico

La combinación de los nuevos tratamientos con radioterapia es compleja por los múltiples factores involucrados. Tanto la técnica, dosis y fraccionamiento a emplear pueden tener impacto significativo en los desenlaces clínicos (**Tabla 13**).<sup>26-29</sup>

**Tabla 13. Fármacos y su interacción con radioterapia**

<b>Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos</b>	Posible la administración concomitante de tamoxifeno con RT, no aumento en toxicidad. La práctica habitual es la prescripción posterior a la radioterapia para facilitar el apego a ambos tratamientos.
<b>Inhibidores de aromataasa</b>	Posible la administración concomitante con RT.
<b>Degradadores Selectivos de Receptores de Estrógenos</b>	No hay información suficiente que apoye el empleo concomitante de fulvestrant con RT y no se recomienda.
<b>Antraciclenos</b>	Precaución: aumento de toxicidad cutánea aguda y riesgo de toxicidad cardiaca con el empleo de RT concomitante.
<b>Taxanos</b>	Precaución: aumento de toxicidad aguda cutánea y pulmonar con el empleo de RT concomitante.
<b>Platinos o capecitabina</b>	Posible la administración concomitante con RT. Precaución con hipofraccionamiento. Individualizar casos.
<b>Terapias anti-HER2</b>	Trastuzumab y pertuzumab pueden emplearse en conjunto con RT. Precaución con TDM-1.
<b>Inhibidores CDK4/6</b>	Suspender tratamiento 5-7 días antes y después de ofrecer RT.
<b>Inhibidores de tirosina cinasa</b>	Posible la administración concomitante de lapatinib con RT.
<b>Inhibidores VEGF</b>	Posible la administración concomitante de bevacizumab con RT.
<b>Anticuerpos anti-CTLA-4 y agentes anti-PD-1/PD-L1</b>	Posible la administración concomitante con RT. Con SBRT se ha observado un efecto mayor si se administra 3-5 semanas antes de la inmunoterapia.
<b>Inhibidores PARP</b>	No hay información suficiente que apoye el empleo concomitante de olaparib o talazoparib con RT y no se recomienda.
<b>Inhibidores PI3K/AKT/mTOR</b>	Contraindicados con cualquier técnica de RT.

### 3.10 Radioterapia preoperatoria

Se utiliza en pacientes con subtipos moleculares agresivos como HER2 positivo/triple negativo o en caso de progresión local.<sup>30</sup> Se utiliza fraccionamiento convencional o hipofraccionamiento moderado.<sup>31</sup> Las series modernas reportan ausencia de beneficio en supervivencia global cuando se comparan con las pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria por lo que debe emplearse con cautela.<sup>32</sup>

### 3.11 Recurrencia locorregional y radioterapia

En recurrencia local única con o sin manejo quirúrgico con antecedente o no de radioterapia, puede evaluarse control local con radioterapia tomando en cuenta la dosis previa, sitio a irradiar y la dosis de irradiación que recibieron los órganos circundantes.<sup>33</sup> Como reirradiación de enfermedad no resecable para control local y paliación de síntomas como sangrado o dolor.<sup>34</sup>

### 3.12 Radioterapia y embarazo

El tratamiento con radioterapia está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad, inducción de neoplasias malignas y alteraciones hematológicas. La lactancia es factible por la mama contralateral.<sup>34</sup>

## ANEXOS DE RADIOTERAPIA

### Anexo 1. Especificaciones dosimétricas para los distintos esquemas de radioterapia postoperatoria en cirugía conservadora

Estudio	Dosis	Cobertura	Corazón	Pulmón ipsilateral	Pulmón contralateral	Mama contralateral
<b>(DBCG) HYPO trial<sup>6</sup></b>	50Gy/25fx Diariamente	V107%-V110%<2mL, V95%>95% El CTV de la mama debe estar cubierto por el 95-107% de la dosis de prescripción.	V20Gy<10%, V40Gy<5%	V20Gy<25%	-	-
<b>RTOG 1005<sup>9</sup></b>	50Gy/25fx o 42.7Gy/16fx Diariamente	Ideal V95% >47.5Gy, <V50%>54Gy Dmax <115% Aceptable V90% >40.6Gy, <V50%>56Gy, Dmax<120%	Media:4-5Gy *Izq: V20Gy<5% *Der: V20Gy<0% °Izq: V25Gy<5% °Der: V25Gy<0% *Izq: V10Gy<30% *Der: V10Gy<10% °Izq: V10Gy<35% °Der: V10Gy<15%	*V20Gy<15% °V20Gy<20% *V10Gy<35% °V10Gy<40% *V5Gy<50% °V5Gy<50%	*V5Gy<10% °V5Gy<15%	Dmax <3-3.3Gy
<b>RTOG 1005<sup>9</sup></b>	40Gy/15fx Diariamente	Ideal V95%>38Gy, <V50%>43.2Gy Dmax <115% Aceptable V90%>36Gy, <V50%>44.8Gy Dmax<120%	Media: 3.2-4Gy *Izq: V16Gy<5% *Der: V16Gy<0% °Izq: V20Gy<5% °Der: V20Gy<0% *Izq: V8Gy<30% *Der: V8Gy<10% °Izq: V8Gy<35% °Der: V8Gy<15%	*V16Gy<15% °V16Gy<20% *V8Gy<35% °V8Gy<40% *V4Gy<50% °V4Gy<50%	*V4Gy<10% °V4Gy<15%	Dmax <2.40- 2.64Gy

Continúa en la pág. 120

**Anexo 1. Especificaciones dosimétricas para los distintos esquemas de radioterapia postoperatoria en cirugía conservadora**

Estudio	Dosis	Cobertura	Corazón	Pulmón ipsilateral	Pulmón contralateral	Mama contralateral
<b>(DBCG) HYPO trial<sup>6</sup></b>	40Gy/15fx Diariamente	V105%-V107%<2% V107%-V110%<2mL, V95%>95% El CTV de la mama debe estar cubierto por el 95-105% de la dosis de prescripción.	V17Gy<10%, V35Gy<5%	V17Gy<25%	-	-
<b>FAST FORWARD<sup>10</sup></b>	26Gy/5fx Diariamente	V95%>24.7Gy, V5%<27.3Gy, V2%<27.8Gy, DMax<110%	V7Gy<5% V1.5Gy<30%	V8Gy<15%	-	-
<b>FAST Trial<sup>11</sup></b>	28.5-30Gy/5.7-6Gy 1 sesión cada semana por 5 semanas	V95%>95%, <5% >105%, <2% >107%, Dmax <110%	V7Gy <5%	V8Gy<15%, V1.5Gy <30%	-	-

\*Ideal. °Aceptable

## Anexo 2. Indicaciones de Boost a lecho quirúrgico en guías internacionales.

	ASTRO	GEC-ESTRO	St. Gallen 2023	ESMO	SSO-ASTRO	NCCN
Administración	≤50a	Escalamiento de dosis >16Gy EQD2 ≤40a con márgenes cercanos, CIE o triple (-). Márgenes +	El panel recomienda	<50a	Estimación a priori del riesgo de recurrencia	Pacientes con riesgo alto de recurrencia.
	51-70a con tumor de alto grado. Márgenes +	Dosis habitual 10Gy ≤40a que no ameriten escalamiento de dosis. 40-50a. >50a con cualquiera de los siguientes: Márgenes cercanos, Tumor >3cm, CIE, ILV, invasión ganglionar, enfermedad multicéntrica o multifocal, triple negativo, residual posterior a quimioterapia neoadyuvante.	boost en pacientes con CDIS de alto grado u otros factores de riesgo para recurrencia como márgenes <2mm o comedonecrosis.	Grado 3 CDIS extenso ILV Márgenes +	intramamaria ipsilateral por otros factores además del estado de los márgenes.	Considerar escalamiento de dosis en pacientes con márgenes positivos en ausencia de componente intraductal extenso.
Omisión	>70a con tumor de grado bajo o intermedio con RH+ y márgenes ≥2mm	≥50a con tumor ≤3cm unicéntrico, unifocal sin invasión ganglionar, márgenes ≥2mm, sin ILV, CIE ni triple negativo.	>60a con tumor de bajo grado o biología tumoral favorable que recibirá terapia endócrina adyuvante.  CDIS de bajo grado.			

**CDIS:** Carcinoma Ductal *in situ*; **CIE:** Componente Intraductal extenso; **EQD2:** Dosis equivalente en fracciones de 2Gy; **ILV:** Invasión linfovascular; **RH:** Receptores hormonales.

**Anexo 3. Especificaciones dosimétricas para los esquemas de radioterapia postmastectomía.**

Estudio	Dosis	Cobertura		Corazón	Pulmón ipsilateral	Pulmón contralateral	Mama contralateral
		Cobertura ideal	aceptable/ otros órganos				
NSABP B51/RTOG 1304 Mama/Pared Axila Su- praclavicular Mamma Interna	50Gy/25 fx	>95% >47.5Gy	>90% <45Gy	Media: <4Gy	*V20Gy<30%		
		>95% >47.5Gy	>90%<45Gy	*Izq: V25Gy<5%, V15Gy <30Gy	°V10Gy<50		
		>95% >47.5Gy	>90% <45Gy	°Der: V25Gy <0%, V15Gy<10%	*V5Gy<65%	*V5Gy<65%	*V3Gy<5%
		>90% >45Gy	>90% <40Gy	*Izq: V25Gy<5%, V15Gy <30Gy	°V20Gy<35	°V5Gy<70%	°V4.1Gy<5%
				°Der: V25GY <0%, V15Gy<10%	*V10Gy<60		
					°V5Gy<70%		
RTCHARM (Pacientes Reconstruidas)	42.5Gy/16fx		Médula Dmax <50 Gy	*Media <3Gy			
			Esófago Media <34 Gy	°Media<5 Gy	Media<9Gy		
		Dmax <115%	V35<50%	Izq: V22.5Gy <10%			
		V107<10cm <sup>3</sup> de PTV	V50Gy<40%	Der: V22.5Gy <2%	*V18Gy<35%		*V3Gy<10%
			Tiroides Media <21 Gy	V20Gy <12.5%	°V18Gy<40%		°V5Gy
			V26Gy<20%	V25Gy <10%	V5Gy<40%		<10%
		V30Gy <20cc	V20Gy<15				
		V40Gy<10cc	V30Gy<10%				
		V50Gy<2cc					

Continúa en la pág. 123

### Anexo 3. Especificaciones dosimétricas para los esquemas de radioterapia postmastectomía.

Estudio	Dosis	Cobertura ideal	Cobertura aceptable/ otros órganos	Corazón	Pulmón ipsilateral	Pulmón contralateral	Mama contralateral
UK START/HYPORT	40Gy/15fx	*D95>40Gy	Médula Dmax	*Media: 5.5Gy	Media		
		°D90>40Gy	40Gy	°Media<6.5Gy	13-14Gy		
		*V43Gy<5%	Cabeza humeral	Mama Izquierda °V25Gy<10%	*V8Gy<45%	Media:	
		°V45Gy<5%	*Media	°V25Gy <15% *V8Gy <20%, °V8Gy <25%	*V8Gy<55%	2-3Gy	
		*V38Gy >99%	<20Gy °Media	Mama Derecha Media <3Gy	*V16Gy<30%	*V4Gy<10%	
°V36Gy>99%	<25Gy	*V4Gy<15%, °V4Gy<20%	*V16Gy<35%	°V4Gy<15%			
				°V25Gy <23%			
				°V25Gy<25%			

+ Dosis Ideal. \*Dosis Aceptable cuando no se logra la ideal.

## X. MANEJO NEOADYUVANTE

### 1. Introducción

Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en el tratamiento de tumores en estadios localmente avanzados, actualmente esta modalidad terapéutica es empleada también en pacientes con tumores considerados operables, >2cm y/o con ganglios positivos, por lo que este capítulo comprende el tratamiento de los carcinomas mamarios en estadio III y en ciertos casos de tumores en etapas IIA/IIB o T2-3 N0 M0, y T1-2, N1 M0,<sup>1</sup> especialmente los subtipos HER2 positivo o triple negativo.<sup>2</sup>

El abordaje inicial de estas pacientes debe incluir:

- Evaluación clínica.
- Mastografía bilateral y ultrasonido mamario y axilar y/o resonancia magnética (RM) en casos indicados.
- Biopsia del tumor primario con aguja de corte y biopsia por aspiración con aguja fina, de los ganglios axilares.
- Estudio histológico completo, que incluya la determinación de receptores hormonales, HER2 neu y Ki67.
- Estudios de imagen de los sitios potencialmente metastásicos mediante tomografía computarizada (TC) de tórax, ultrasonido o TC de abdomen, rastreo óseo (este último para pacientes con tumores en etapa III). La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con 18-fluorodesoxiglucosa es una alternativa para el estadiaje.

Se sugiere, además:

- Colocación de un clip radioopaco en el lecho tumoral y/o ganglios axilares, en las pacientes candidatas a cirugía conservadora y/o gangliocentinel.<sup>3</sup> En caso de enfermedad multicéntrica (hasta 3 lesiones con separación de  $\geq 2$ cm), se recomienda colocar clip en todos los tumores.
- Determinación de un panel monogénico (BRCA) o multigénico en pacientes con tumores triple negativo o con sospecha de cáncer hereditario.<sup>4</sup>
- En mujeres premenopáusicas, considerar la posibilidad del uso de análogos LHRH (hormona liberadora de gonadotropina) para preservar fertilidad y/o función ovárica y la referencia oportuna a biología de la reproducción.<sup>5</sup>

La propuesta terapéutica la debe definir el grupo médico multidisciplinario y se basará en las características de cada paciente (edad, estado menstrual, enfermedades concomitantes, preferencias, presencia de variantes patogé-

nicas en genes de susceptibilidad, etc.), el estado clínico de la enfermedad y las variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario.

A pesar de que la paciente tenga un tumor estadio clínico localmente avanzado, se puede recomendar cirugía inicial, cuando se reúnan las siguientes circunstancias: la enfermedad sea técnicamente reseccable, en tumores con histologías favorables (p. ej., tumores bien diferenciados, histología mucinosa, neuroendócrina, metaplásica o tubular, receptores hormonales positivos con títulos altos asociados con una expresión de Ki67 <10% y HER2 negativo) o baja probabilidad de respuesta a la quimioterapia (QT) con alto riesgo de toxicidad.<sup>1</sup> O bien, cuando la opción de cirugía conservadora no sea deseada por la paciente.

### 1.1 Beneficios de la quimioterapia neoadyuvante

- Permite desescalar el manejo quirúrgico locoregional de mama y axila.<sup>6</sup>
- Evaluar la quimiosensibilidad *in vivo*.
- Evaluar nuevos esquemas (de/escalamiento) de tratamiento o incorporación de nuevos medicamentos.
- Evaluar respuesta patológica.
- La respuesta patológica completa (RPC) definida como ypT0/is, ypN0
- Este desenlace se asocia con mejor pronóstico (*Hazard ratio* [HR] para SLE 0.48, IC 95% 0.43-0.54 y para supervivencia global: 0.36, intervalo de confianza del 95%: 0.30-0.44).
- Permite individualizar el tratamiento adyuvante basado en la respuesta inicial a la QT.<sup>7-9</sup>

### 1.2 Desventajas de la quimioterapia neoadyuvante

- Pérdida de la información del estadiaje inicial.
- Posibilidad de sobretratamiento, si la decisión está basada en información incompleta (p. ej., el tamaño de la lesión puede sobreestimarse debido a la asociación de carcinoma *in situ* visto por imagen).
- Progresión de la enfermedad, que puede ocurrir en el 2% de los casos.

Es importante destacar que previo al tratamiento neoadyuvante debe documentarse y registrarse el número de lesiones, su localización, distancia a la piel y pared torácica, así como extensión hacia el pezón.

## 2. Quimioterapia neoadyuvante y terapias dirigidas

El tratamiento neoadyuvante recomendado se basa en 6-8 ciclos de quimioterapia, ya que se asocian con mayores posibilidades de RPC.<sup>1,2</sup> Los principales esquemas recomendados se especifican en la **Tabla 1** y se deben ajustar al fenotipo de tumor.

**Tabla 1. Esquemas de quimioterapia neoadyuvante recomendados de acuerdo con el subtipo de tumor**

<b>Tumores hormonosensibles</b>
ddAC × 3-4 ciclos seguido de taxanos × 3-4 ciclos.* AC × 3-4 ciclos seguido de taxanos × 3-4 ciclos.
<b>Tumores HER2 + Tumores HER2 +</b>
AC × 4- taxano + trastuzumab + pertuzumab × 4. TCHP × 6. AC × 4- paclitaxel/trastuzumab × 12.
<b>Tumores triple negativos triple negativo</b>
ddAC × 4- dd Paclitaxel × 4. ddAC × 4- paclitaxel semanal × 12 + carboplatino. AC × 3-4- Docetaxel × 3- 4 + carboplatino. ddAC o AC × 4 ciclos + pembrolizumab seguido de paclitaxel/carboplatino × 12 + pembrolizumab. <sup>3</sup>

**AC:** adriamicina-ciclofosfamida; **TCHP:** docetaxel-carboplatino-trastuzumab-pertuzumab;  
**ddAC:** dosis densas adriamicina ciclofosfamida.

En cuanto a los tumores HER2 positivos, no se recomienda la terapia con doble bloqueo HER2 basada en combinaciones con lapatinib, neratinib o TDM-1 (trastuzumab-emtansina).

## 2.1 Cáncer de mama inflamatorio

El cáncer de mama inflamatorio debe tratarse con quimioterapia neoadyuvante (más trastuzumab/pertuzumab en tumores con sobreexpresión de HER2 neu). Con base en la respuesta al tratamiento sistémico, deberá evaluarse manejo locorregional con mastectomía radical modificada y radioterapia posoperatoria. Si la respuesta a la QT neoadyuvante es escasa y el tumor no es resecable, podrá valorarse administrar radioterapia y luego efectuar cirugía radical.

## 3. Hormonoterapia neoadyuvante

La hormonoterapia neoadyuvante está recomendada en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos y HER2 negativo, sin una indicación clara para quimioterapia y que se requiera reducción del tamaño del tumor o en pacientes en quienes la toxicidad de la quimioterapia no sea aceptable o que padecen múltiples comorbilidades. El objetivo es incrementar la posibilidad de resección del tumor y/o de cirugía conservadora. El uso de la terapia endocrina neoadyuvante se ha asociado a tasas de RPC del 14%, con una alta tasa de probabilidad de realizar cirugía conservadora.<sup>1-3</sup>

Se recomienda el empleo de un inhibidor de la aromatasas (IA). Tras iniciar la hormonoterapia, si se obtiene respuesta objetiva, se recomienda continuarla por al menos 4-8 meses, seguido del tratamiento quirúrgico local. Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante, conforme a la respuesta patológica y las condiciones de la paciente.<sup>4,5</sup>

El uso de inhibidores de CDK4/6 en combinación con IA en neoadyuvancia, no está indicado.

#### **4. Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante**

Después de cada ciclo de quimioterapia, deberá valorarse la respuesta clínica. En los casos con enfermedad estable y/o progresión, se sugiere correlación radiológica, los métodos recomendados son el ultrasonido mamario y/o mastografía con o sin tomosíntesis.<sup>1</sup> En caso de confirmarse progresión de la enfermedad, se recomienda cambiar el esquema de tratamiento sistémico y considerar control local con cirugía y/o radioterapia.

Si existe respuesta clínica parcial o completa, se debe continuar el tratamiento neoadyuvante hasta completarlo.

Si bien se ha demostrado que el uso de IRM o PET-CT con 18-FDG ayudan a evaluar la respuesta clínica y su correlación con la respuesta patológica, hasta ahora no son mandatorios.<sup>2,3</sup>

La respuesta fragmentada es de particular dificultad, ya que solo en el 65% de los casos se observa una reducción de más del 50% en el tamaño de la lesión; esto debe ser evaluado de forma individual y probablemente considerar la utilización de cirugía oncoplastica, para asegurar el margen negativo.<sup>4</sup>

#### **5. Tratamiento posterior a neoadyuvancia**

##### **5.1 Tratamiento quirúrgico**

La tendencia actual en cirugía es lograr un buen resultado oncológico, reduciendo su extensión y morbilidad; la realización de cirugía conservadora de mama y ganglio centinela, en lugar de mastectomía y disecciones axilares electivas, es ejemplo de ésta.

El tratamiento neoadyuvante permite aumentar la posibilidad de cirugía conservadora; sin embargo, esto solo sucede con una adecuada planeación del procedimiento a realizar. Las pacientes consideradas para neoadyuvancia deben ser evaluadas por el equipo multidisciplinario previo al inicio del tratamiento. Estrategias importantes en la planeación de cirugía

incluyen el marcaje previo a la neoadyuvancia utilizando clips radiopacos, de la lesión primaria e idealmente de los ganglios axilares afectados, y la decisión del tipo de estudio a realizar para la evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico. La cirugía conservadora de mama posterior a neoadyuvancia ha mostrado el mismo resultado en supervivencia global y periodo libre de enfermedad, comparada con la mastectomía total.<sup>1</sup>

El proceso a seguir en la planeación de la cirugía, es similar al caso de tratamiento quirúrgico primario. Las lesiones no palpables deben localizarse de forma preoperatoria; esto puede llevarse a cabo con arpón o con material radioactivo. Tras una respuesta clínica o radiológica completa, el área con el clip se debe reseca con una porción de tejido circundante, sin necesidad de ampliar al área donde se localizaba la lesión inicialmente. Debe realizarse estudio de imagen del tejido resecado para confirmar la presencia de lesión residual y/o del marcaje pretratamiento (clip).<sup>2</sup> Considerando todos los subtipos, la posibilidad de ser elegible para cirugía conservadora después de quimioterapia neoadyuvante es del 69-87% y con terapia endocrina neoadyuvante ha sido hasta de 77%.<sup>3,4</sup>

En caso de no reunirse los requisitos para cirugía conservadora, se procederá a realizar mastectomía total. El manejo de la axila es independiente del manejo de la mama.

El manejo oncológico inicial en cáncer de mama localmente avanzado es mediante tratamiento sistémico neoadyuvante, sin embargo, en aquellas histologías donde la respuesta es nula, muy baja o incierta, se puede considerar iniciar con tratamiento quirúrgico siempre y cuando la enfermedad sea resecable y se obtenga una cirugía R0. Tal es el caso con el carcinoma metaplásico, carcinoma lobulillar, y estirpes histopatológicas poco frecuentes como carcinomas mucinosos, tubulares, papilares, adenóideo quístico, secretor y carcinomas neuroendocrinos.

En cuanto a la influencia de la progresión sobre el tratamiento quirúrgico, no se ha reportado que esta condición genere cambios significativos en cuanto al tipo de cirugía,<sup>5</sup> sin embargo, por las condiciones de nuestro medio, en el caso de no contar con el tratamiento sistémico adecuado, se tendrá que valorar el control local del tumor primario siempre y cuando se garantice obtener márgenes libres de tumor. La cirugía recomendada es la mastectomía radical modificada.

## 5.2 Tratamiento sistémico adyuvante

El tipo y duración del tratamiento adyuvante estará basado en la respuesta patológica alcanzada. Para los tumores hormonossensibles, la decisión terapéutica es independiente de la respuesta patológica obtenida, sin

embargo, para los subtipos HER2 y triple negativo, las recomendaciones están plasmadas en el apartado de tratamiento adyuvante del capítulo de cáncer de mama temprano.

En la **Tabla 2** se detallan los esquemas de manejo, de acuerdo a la respuesta obtenida con el tratamiento sistémico neoadyuvante.

**Tabla 2. Esquemas de tratamiento adyuvante de acuerdo a respuesta previa**

Respuesta patológica completa	Enfermedad residual
<b>Tumores HER2 positivo ores HER2 positivo</b>	
<b>Trastuzumab trisemanal por 14 dosis (Intravenoso o subcutáneo)+/-pertuzumab.</b>	Trastuzumab emtansina (T-DM1) por 14 dosis. <sup>6</sup>
<b>Tumores Triple negativo mores Triple negativo</b>	
<b>Vigilancia</b>	Pembrolizumab 200mg IV por 14 dosis* <sup>7</sup>
o	o
<b>Pembrolizumab 200mg IV por 14 dosis.*<sup>7</sup></b>	Capecitabina por 6-8 ciclos. <sup>8</sup>
	o
	Olaparib 300mg bid por 1 año.** <sup>9</sup>
<b>Tumores Receptores Hormonales positivos HER2 negativo mores Receptores Hormonales positivos HER2 negativo</b>	
<b>Hormonoterapia</b>	Hormonoterapia.
o	o
<b>Hormonoterapia + abemaciclib (24 meses).</b>	Hormonoterapia + abemaciclib (24 meses).
	o
	Hormonoterapia+ olaparib 300mg bid por 1 año.** <sup>9</sup>

\*Solo en pacientes que lo recibieron en esquema neoadyuvante.

\*\*Para portadoras de mutación germinal *BRCA* 1 o 2.

## 5.3 Radioterapia

### 5.3.1 Radioterapia posoperatoria

En pacientes sometidas a cirugía conservadora o mastectomía radical la radioterapia se administra en pacientes con riesgo alto de recurrencia locorregional como: Cuatro o más ganglios positivos (N2), T3-4, N0, pa-

cientes en etapa clínica III (tumor >5cm y >1 ganglio positivo), márgenes positivos y pacientes mastectomizadas con 1-3 ganglios positivos.<sup>8</sup> Se administra radioterapia a mama/pared torácica, regiones ganglionares (axilares, supra e infraclavicular y cadena mamaria interna). Su indicación es independiente de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante y debe ofrecerse con base en la etapa clínica al diagnóstico. La dosis estándar a la pared torácica y las zonas linfoportadoras es de 50 Gy (Anexo 3). En el contexto de una mastectomía con uno o dos ganglios centinela positivos se ofrece la radioterapia axilar además de la irradiación a la pared torácica como alternativa a la linfadenectomía. En caso de margen positivo ni susceptible de resección se recomienda administrar *boost* a la pared costal.<sup>9</sup>

### 5.3.2 Radioterapia hipofraccionada postmastectomía

La radioterapia postmastectomía con hipofraccionamiento moderado tiene eficacia y toxicidad similares al fraccionamiento convencional por lo que su empleo es cada vez más frecuente siempre y cuando se realice como mínimo radioterapia conformal 3D con apego estricto a restricciones de dosis, control de calidad dosimétrico y verificación diaria por imagen (Anexo 3).<sup>10,11</sup>

### 5.3.3 Radioterapia en Pacientes Reconstruidas con Expansor Tisular o Implante Protésico

En este momento no puede recomendarse la radioterapia ultrahipofraccionada en pacientes con reconstrucción inmediata. En caso de colocación de expansor o implante, la radioterapia puede iniciarse en las primeras 3-6 semanas si no se administra quimioterapia adyuvante y 6-8 semanas posterior a reconstrucción autóloga. Durante la radioterapia deben evitarse las modificaciones en el volumen del expansor. El momento ideal para reconstrucción tardía autóloga o cambio de expansor por implante permanente es entre 6-12 meses posteriores a radioterapia postmastectomía.<sup>12,13</sup>

### 5.3.4 Enfermedad inflamatoria

De forma preoperatoria se utiliza cuando después de la neoadyuvancia no es factible la resecabilidad con márgenes negativos. El campo de irradiación incluye la mama, región supra e infraclavicular, ganglios de la cadena mamaria interna y región axilar, colocación de bolus y dosis de 50-60Gy.<sup>14</sup>

Posterior a mastectomía radical el campo de irradiación deberá incluir la pared torácica con empleo de bolus en piel, además de axila y regiones supra e infraclavicular con una dosis de 50Gy en 25 fracciones. El beneficio de *boost* a 60-66Gy pareciera ser mayor en pacientes que no logran

respuesta patológica completa con neoadyuvancia, márgenes positivos, >4 ganglios positivos y pacientes jóvenes.<sup>15</sup>

### 5.3.5 Indicaciones para el empleo de técnicas modernas

Las técnicas actuales de irradiación optimizan la dosis en el volumen objetivo y disminuyen la cantidad de radiación a tejidos sanos (Ver **Tabla 3**).

**Tabla 3. Técnicas Modernas de Radioterapia en Cáncer de Mama Localmente Avanzado**

Técnica	Especificaciones
<b>Inspiración profunda sostenida</b> <sup>16</sup>	<p>En cáncer de mama izquierda disminuye los siguientes parámetros:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis máxima y media al corazón.</li> <li>• V30Gy, V10Gy y V5Gy cardiacos.</li> <li>• Dosis máxima y media a ADAI.</li> <li>• Dosis media al pulmón ipsilateral.</li> <li>• V20Gy, V10Gy, V5Gy pulmonar.</li> </ul>
<b>Técnicas de intensidad modulada</b> <sup>17</sup>	<p>Justificada en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mama voluminosa con heterogeneidad <math>\geq 110\%</math>.</li> <li>• Pectus excavatum, carinatum, tórax en tonel.</li> <li>• Cáncer de mama contralateral.</li> <li>• Cobertura inapropiada de CTV/PTV con técnica 3D.</li> <li>• Restricción en órganos de riesgo no cumplida.</li> <li>• Pared torácica delgada después de la mastectomía.</li> </ul>
<b>Técnicas híbridas (3D &amp; VMAT/IMRT)</b> <sup>18</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor radiación dispersa a órganos sanos con disminución en el riesgo de segundas neoplasias.</li> <li>• Distribución de dosis y homogeneidad superiores.</li> <li>• Disminución en las dosis cardiacas.</li> </ul>
<b>Radioterapia guiada por superficie</b> <sup>19</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora el posicionamiento de volúmenes cercanos a la superficie.</li> <li>• Monitorea en tiempo real los movimientos del paciente.</li> <li>• Permite el rastreo intrafracción en técnicas de alta precisión como en inspiración profunda sostenida.</li> </ul>
<b>Bolus</b> <sup>20</sup>	<p>Debe emplearse únicamente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmastectomía en tumores con afección de piel (T4b, c, d o cualquier ypT4).</li> <li>• Tumores irresecables cercanos a la piel o fungantes.</li> <li>• Márgenes superficiales involucrados por CDIS o cáncer invasor.</li> <li>• Recurrencias locales en piel.</li> </ul>

ADAI, Arteria descendente anterior izquierda; CDIS, Carcinoma ductal *in situ*.

## **XI. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO/RECURRENTE**

### **1. Introducción**

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea, con manifestaciones clínicas variables y cuyo tratamiento depende del sitio y el número de las metástasis, las características de la paciente, el inmunofenotipo tumoral y la sensibilidad o la resistencia a los tratamientos médicos oncológicos previos.<sup>1</sup>

En esta etapa de la enfermedad se ha observado una mejoría importante en la mediana de supervivencia, con rangos muy variables, dependiendo del inmunofenotipo.<sup>2-4</sup>

Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

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

Los factores clínico-patológicos más importantes para decidir la mejor estrategia terapéutica, son:<sup>1,3</sup>

- Edad.
- Síntomas relacionados con la enfermedad y estado funcional.
- Enfermedades concomitantes.
- Intervalo libre de enfermedad.
- Número y localización de metástasis.
- Tratamiento previo y respuesta al mismo.
- Receptores hormonales, HER-2 neu, mutaciones de BRCA 1 y 2 y expresión de PDL1 (solo en triple negativo).
- Preferencias de la paciente.

En pacientes con etapas I a III y que posteriormente presentan recurrencia tumoral, se recomienda la evaluación de la extensión de la enfermedad metastásica incluyendo realizar una biopsia de un sitio metastásico para confirmar el diagnóstico y determinar el estado de receptores hormonales y HER-2, ya que se ha demostrado que hasta en un 30% de los casos cambia su inmunofenotipo.<sup>5</sup> También se recomienda evaluar la presencia de mutaciones germinales de BRCA 1 y 2 y expresión de PDL 1 (solo en triple negativo) en vista de disponer de opciones terapéuticas aprobadas.<sup>6,7</sup> No se recomienda realizar otros biomarcadores.

El tratamiento se establece de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama:

1. Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales positivos HER- 2 negativo.
2. Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales positivos HER- 2 positivo.
3. Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales negativos HER- 2 positivo.
4. Cáncer de mama metastásico/recurrente triple negativo o con receptores hormonales positivos HER- 2 negativo no candidatas a hormonoterapia (BRCA positivo/negativo).

## 2. Tratamiento sistémico

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

La terapia endocrina más un inhibidor de CDK4/6 es el tratamiento de elección, debido a que se ha demostrado incremento de supervivencia global, tanto en primera, como en segunda línea de tratamiento;<sup>1</sup> además de mejoría de otros parámetros de eficacia, como supervivencia libre de progresión y tasas de respuesta, incluyendo pacientes con enfermedad visceral. Sin embargo, en las pacientes con síntomas importantes y/o metástasis viscerales de progresión rápida (crisis visceral<sup>\*\*</sup>)<sup>2</sup> se recomienda quimioterapia como una opción debido a que produce mayores porcentajes de respuesta.

Para la toma de decisiones terapéuticas en este apartado es importante tomar en consideración los siguientes conceptos:<sup>2</sup>

Resistencia endocrina primaria. Considerada para pacientes con recurrencia dentro de los primeros dos años de terapia endocrina adyuvante o progresión de la enfermedad, dentro de los primeros 6 meses de la primera línea para enfermedad metastásica.

Resistencia endocrina secundaria. Definida como recurrencia durante terapia endocrina adyuvante, después de los dos primeros años, recurrencia después de 12 meses de haber completado hormonoterapia adyuvante o

---

<sup>\*\*</sup> Crisis visceral: disfunción orgánica grave representada por síntomas y signos, estudios de laboratorio y enfermedad rápidamente progresiva. La crisis visceral no se refiere exclusivamente a la presencia de metástasis viscerales, sino que implica compromiso visceral significativo que obliga a una terapia eficaz y de acción rápida, en particular, si otra opción de tratamiento después de una ulterior progresión, no es potencialmente posible.

progresión de la enfermedad en el contexto de enfermedad metastásica, posterior a 6 meses de haber iniciado primera línea.

### 2.1.1 Tratamiento hormonal en pacientes premenopáusicas

Debido a los beneficios de la terapia endocrina + otras terapias blanco en pacientes postmenopáusicas, se recomienda la ablación ovárica médica o quirúrgica en pacientes premenopáusicas, y tratarlas como postmenopáusicas.<sup>2</sup>

Un inhibidor de aromatasas + ribociclib, con ablación o supresión ovárica está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes premenopáusicas.<sup>3</sup>

El tamoxifeno como monoterapia es una opción en las pacientes que no acepten la supresión o ablación ovárica.

### 2.1.2 Tratamiento hormonal en pacientes postmenopáusicas

#### 2.1.2.1 Primera línea

Pacientes con enfermedad metastásica de novo o enfermedad recurrente con resistencia endocrina secundaria, el tratamiento estándar es inhibidor de aromatasas + un inhibidor CDK4/6.<sup>4-7</sup> Actualmente en México se dispone de palbociclib, ribociclib y abemaciclib; ribociclib es el único inhibidor CDK4/6 que hasta el momento ha demostrado incrementar la supervivencia global.<sup>8</sup> Sin embargo la elección del tratamiento debe considerar también la edad, el estado funcional, las comorbilidades, el perfil de toxicidad, la disponibilidad y las preferencias del paciente.

Un inhibidor de aromatasas es también una opción, en pacientes para las que no se tenga disponibilidad de inhibidores CDK4/6.<sup>9</sup>

Otra posibilidad adicional de primera línea es fulvestrant, principalmente en pacientes con ausencia de metástasis viscerales.<sup>10</sup>

#### 2.1.2.2 Segunda línea

Si las pacientes ya recibieron un IA no esteroideo (anastrozol/letrozol) o presentan progresión durante el tratamiento adyuvante con IA no esteroideo, la primera opción de tratamiento es:

- Fulvestrant + inhibidor CDK4/6 (palbociclib, ribociclib o abemaciclib) siempre y cuando no se hubiera usado este último en la primera línea.<sup>8-14</sup>

- Otras opciones:
  - Exemestano más everolimus.<sup>15,16</sup>
  - Exemestano.<sup>16,17</sup>
  - Fulvestrant.<sup>18</sup>
  - Fulvestrant + everolimus.<sup>19</sup>

### 2.1.2.3 Tercera línea

La tercera línea dependerá de la primera y segunda líneas recibidas. Hasta el momento no existe una secuencia estándar.

Abemaciclib monodroga es una opción de tratamiento de tercera línea, en pacientes que no han recibido inhibidor CDK4/6 en líneas previas, ya sea con tratamiento endocrino o quimioterapia.<sup>20</sup>

De estar disponible, trastuzumab deruxtecan es una opción de tercera línea en pacientes con receptores hormonales positivos y HER2 neu bajo (definido con escala 1+ o 2 ++ por inmunohistoquímica y con hibridación *in situ* negativa).<sup>21</sup>

En las pacientes con respuesta o claro beneficio clínico inicial con hormonoterapia y que progresan con una primera línea, deberá intentarse una segunda, tercera e incluso cuartas líneas hormonales dependiendo del fármaco utilizado previamente, dado que a menudo se obtiene de nuevo respuesta tumoral, lo que significa la posibilidad de supervivencia libre de quimioterapia, con mejor calidad de vida. En caso de resistencia comprobada al manejo hormonal, deberá cambiarse a quimioterapia.

Para las pacientes con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta el máximo beneficio se sugiere continuar con hormonoterapia de mantenimiento y el fármaco elegido se administrará hasta la progresión.<sup>2</sup>

## 2.2 Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales positivos y HER-2 neu positivo (triple positivo)

El tratamiento recomendado es la quimioterapia asociada a terapia anti-HER-2 debido al incremento en la supervivencia global demostrado (ver apartado 2.3).<sup>22,23</sup>

En pacientes con respuesta completa y/o que presentan una toxicidad limitante de dosis, es posible suspender la quimioterapia y continuar con el bloqueo anti-HER-2 en combinación con terapia endocrina (monodroga).<sup>23</sup>

En pacientes postmenopáusicas no candidatas a quimioterapia, con alta expresión de RH, de novo o con un periodo libre de enfermedad largo y ausencia de enfermedad visceral, podría utilizarse el doble bloqueo anti-HER-2 (trastuzumab/lapatinib o pertuzumab/trastuzumab) en combinación con un inhibidor de aromataasa no esteroideo, esta estrategia demostró un beneficio en sobrevida libre de progresión (SLP), pero no supervivencia global. La terapia anti-HER-2 (trastuzumab o lapatinib) con terapia endocrina, es otra alternativa, considerando que tiene una mediana de SLP menor.<sup>24-27</sup>

### **2.3 Cáncer de mama metastásico/recurrente con receptores hormonales negativos y HER-2 neu positivo**

Para decidir el manejo es importante estratificar a los pacientes con base a la exposición previa a terapias anti-HER-2 y el tiempo transcurrido entre la última dosis de terapia anti-HER-2 y la recurrencia o progresión de la enfermedad.<sup>28</sup>

#### **2.3.1 Primera línea**

El tratamiento estándar para pacientes en etapa IV *de novo* o expuestos a terapia anti-HER-2 durante la neo/adyuvancia y con más de 12 meses de SLE, es docetaxel o paclitaxel en combinación con un doble bloqueo anti-HER-2 basado en trastuzumab y pertuzumab, ya que ha demostrado claramente un beneficio en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas.<sup>29,30</sup>

En pacientes que no pueden recibir pertuzumab debe considerarse la combinación de trastuzumab, más taxano o vinorelbine como una alternativa.<sup>31,32</sup>

Si un paciente expuesto a terapia anti-HER-2 durante la neo/adyuvancia presenta progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en un periodo menor a 6 meses de finalizada su última dosis, es recomendable utilizar trastuzumab/deruxtecan o en ausencia TDM1.<sup>33,34</sup>

#### **2.3.2 Segunda línea y posteriores**

No se recomienda el uso de pertuzumab más allá de la progresión a la primera línea de tratamiento.<sup>35</sup>

En pacientes previamente tratadas con un esquema basado en trastuzumab y con progresión de la enfermedad, el tratamiento indicado es trastuzumab deruxtecan o en ausencia TDM-1.<sup>33,34</sup>

En pacientes que no pueden recibir trastuzumab deruxtecan o TDM-1, debe considerarse la opción de continuar con trastuzumab en combi-

nación con un agente de quimioterapia. Los esquemas mencionados previamente y el doble bloqueo con trastuzumab/lapatinib pueden ser utilizados en tercera línea y subsecuentes de forma indistinta.<sup>35,36</sup>

En todas las pacientes se recomienda mantener el bloqueo con terapia anti-HER-2 durante todas las fases del tratamiento antineoplásico, excepto en los casos en que esté contraindicado, ya que está demostrado su impacto en el control de la enfermedad.<sup>37-40</sup>

## 2.4 **Cáncer de mama metastásico/recurrente triple negativo o con receptores hormonales positivos HER-2 negativo no candidatas a hormonoterapia (BRCA positivo/negativo)**

En todas las pacientes con cáncer de mama triple negativo se debe realizar, de forma rutinaria, determinación de variantes patogénicas germinales de BRCA, así como determinación de PDL1.<sup>41</sup>

La elección del tratamiento debe tomar en cuenta la terapia adyuvante previa (**Tabla 1**) y el intervalo libre de recurrencia. En pacientes con un intervalo mayor de un año, es posible evaluar la re-inducción de fármacos. Para pacientes con tumores triple negativos, una opción de tratamiento es la quimioterapia, sin que sea posible recomendar en la actualidad un esquema o secuencia específicos.<sup>41-43</sup> Los estudios que evaluaron el uso de pembrolizumab más quimioterapia o sacituzumab-govitecan, demostraron una mayor eficacia e incremento en la supervivencia global vs. quimioterapia.<sup>44,45</sup>

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

No se recomienda poliquimioterapia de forma estándar. Se prefiere el tratamiento con fármacos como monodroga y de forma secuencial, debido a su mejor tolerancia y menor deterioro en la calidad de vida. El uso de poliquimioterapia puede ser considerado en paciente con buen estado funcional en las que se busca una rápida respuesta o paliación de síntomas y/o en caso de crisis visceral\* y/o en los casos en que se considere que la expectativa de vida sólo permite una oportunidad de tratamiento.<sup>41,42,46,47</sup>

La piedra angular de la quimioterapia de primera línea se basa en antraciclinas y taxanos. En pacientes previamente expuestas, las opciones de tratamiento incluyen: capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, o eribulina (**Tabla 1**).

En caso de que se elija una combinación se recomienda un taxano (paclitaxel o docetaxel) más capecitabina o gemcitabina. Ambos esquemas se han asociado con mayores tasas de respuestas e intervalo libre de

progresión vs. taxano como monodroga.<sup>47-53</sup> La eficacia de ambos esquemas es similar y la elección dependerá de las características de cada paciente y los recursos disponibles.

**Tabla 1. Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo no candidato a hormonoterapia**

ADYUVANCIA				
	No recibió	Con taxano + antraciclina	Con taxano	Con antraciclina
<b>1ª línea</b>	Esquema basado en: • Antraciclina • Taxano*	• Capecitabina • Eribulina • Gemcitabina • Vinorelbina • Sales platinadas**	Esquema basado en: • Antraciclina	Taxano ± • Capecitabina • Gemcitabina
<b>2ª línea</b>	De acuerdo con el tratamiento utilizado previamente			
<b>3ª línea</b>	De acuerdo con el tratamiento utilizado previamente			

\* Se incluye docetaxel, paclitaxel y nab-paclitaxel. El nab-paclitaxel está indicado en pacientes con falla a una línea previa de quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica o contraindicación a paclitaxel. En el caso de elegir paclitaxel, se recomienda de forma semanal.<sup>54,55</sup> Nab-paclitaxel está indicado en pacientes con falla a un esquema previo de quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica o en pacientes con contraindicación a paclitaxel.<sup>56</sup> La eribulina es el único fármaco que ha demostrado impacto en supervivencia global en pacientes previamente tratados con taxanos/antraciclinas en población con tumores triple negativo.<sup>57-59</sup>

\*\* Sólo en tumores triple negativos.

La elección del tratamiento depende de las características de las pacientes, la tolerancia y respuesta a tratamientos previos, así como de la disponibilidad.<sup>41,42</sup>

#### 2.4.2 Sales de platino

Existen estudios que muestran la efectividad del platino y sus derivados en tumores triple negativos.<sup>59-61</sup> El estudio TNT, un ensayo fase III, evaluó el uso de docetaxel vs. carboplatino y mostró no superioridad de la sal platinada. En población triple negativa no seleccionada (BRCA mutación germinal vs. mutado); sin embargo, en la población con mutación germinal BRCA pre-

sente se observó una superioridad en la supervivencia libre de progresión a favor de carboplatino.<sup>62</sup> Aunque las sales de platino no se recomiendan como terapia de primera línea en población no seleccionada, puede representar una opción en población con mutación germinal de BRCA.<sup>60-62</sup>

#### 2.4.3 Bevacizumab

El uso de bevacizumab más un agente de quimioterapia incrementa el control de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión, pero no impacta en la supervivencia global como terapia de primera línea en cáncer de mama metastásico.<sup>63-68</sup> Es una opción de tratamiento utilizar bevacizumab más taxano en pacientes con tumores triple negativo o en aquellas con receptores hormonales positivos, que cursan con una evolución clínicamente agresiva y se consideran candidatas a quimioterapia de primera línea.

#### 2.4.4 Inmunoterapia

Pembrolizumab más quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel o gemcitabina más carboplatino) en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado que expresan PDL1 (CPS >10%/clona IHC 22C3 pharmDx), como terapia de primera línea demostró ser superior vs. quimioterapia en supervivencia global y supervivencia libre de progresión.<sup>44,69</sup>

#### 2.4.5 Inhibidores PARP

En pacientes con cáncer de mama y variantes patogénicas germinales de BRCA olaparib y talazoparib demostraron impacto en la supervivencia libre de progresión, por lo que pueden ser considerados una opción de tratamiento.<sup>70-72</sup>

#### 2.4.6 Anticuerpos conjugados

##### *Sacituzumab-Govitecan*

En pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas, el uso de sacituzumab-govitecan, incrementó la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, por lo que debe ser considerado una opción de tratamiento.<sup>45</sup>

##### *Trastuzumab-deruxtecan*

En pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratadas, con expresión con HER2 low y receptores hormonales negativos el uso de trastuzumab-deruxtecan está indicado.<sup>73</sup>

#### 2.4.7 Duración del tratamiento

La duración del tratamiento no se ha definido por completo. Varios estudios han demostrado que continuar la quimioterapia puede incrementar el intervalo libre de progresión, pero sin prolongar la supervivencia.<sup>74,75</sup>

En la práctica clínica se recomienda continuar la quimioterapia hasta la progresión o toxicidad, dependiendo del fármaco aplicado (intravenoso frente a oral), las dosis máximas acumuladas y el impacto en la calidad de vida de las pacientes

### 2.5 Bisfosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL) en metástasis óseas

Tanto los bisfosfonatos, como los inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL), permiten mejorar los resultados en el manejo de las metástasis óseas, la hipercalcemia maligna y la salud ósea al reducir la osteopenia u osteoporosis secundarias al tratamiento sistémico.<sup>76-78</sup>

Los pacientes con evidencia radiográfica de metástasis óseas deben recibir tratamiento, ya sea con denosumab (120mg subcutáneo cada 4 semanas),<sup>79</sup> o con ácido zoledrónico (4mg por vía intravenosa en 15 minutos) cada 3 a 4 semanas.<sup>80-82</sup>

- La duración total del tratamiento con bisfosfonatos debe ser hasta de 2 años.
- El ácido zoledrónico puede aplicarse cada 3 a 4 semanas o cada 3 meses, desde un inicio.<sup>83</sup>
- Después de 1 año de tratamiento y en caso de enfermedad estable, se recomienda la administración de ácido zoledrónico cada 12 semanas durante el segundo año<sup>84</sup> y después reconsiderar su uso según la actividad de las metástasis óseas.
- No se conoce la duración óptima del tratamiento con denosumab.

Las recomendaciones generales con el uso de bisfosfonatos e inhibidores de RANKL, son las mismas que en adyuvancia (ver capítulo IX, Manejo del cáncer de mama temprano).

## 3. Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

El tratamiento estándar del cáncer de mama en estadio IV se enfoca en todos sus escenarios posibles hacia un terreno paliativo, en el cual se incluye quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapias blanco, dejando el papel de la cirugía solo para prevención o tratamiento de síntomas locales;<sup>1</sup> sin embargo, en los últimos 20 años,

diversos centros en todo el mundo han publicado series de pacientes con cáncer de mama metastásico que experimentaron resección en varios sitios (hígado, cerebro, pulmón), reportando resultados favorables,<sup>2</sup> principalmente en aquellas con metástasis al momento del diagnóstico. De hecho, la mediana de supervivencia global del cáncer de mama metastásico casi se ha triplicado de 13 meses en 1985 a 33 meses en 2016, gracias al tratamiento multimodal.<sup>3,4</sup> En contraste, en 2022, se publicaron los resultados del protocolo NCT02364557 en donde se demostró que la adición de terapias locales al manejo sistémico no mejoró el periodo libre de enfermedad ni la sobrevida global en pacientes con enfermedad metastásico, incluso con patología oligometastásica.<sup>5</sup>

### 3.1 Resección de enfermedad metastásica

#### 3.1.1 Metástasis hepáticas

El hígado representa, como único sitio de metástasis a distancia, solo el 10% de los casos, por lo que la resección hepática ha tenido un papel limitado en el tratamiento, ya que lo más frecuente es que se acompañen de metástasis a otro nivel.<sup>6</sup> Se ha reportado que la tasa de supervivencia a cinco años después de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas, combinado a la terapia sistémica, oscila entre el 40 y el 61%. Las técnicas quirúrgicas actuales permiten que la resección tenga una mortalidad postoperatoria inferior al 6% y una morbilidad entre el 0.8 y el 5.4% en centros de referencia.<sup>7</sup> Otra opción válida es utilizar ablación de las metástasis con radiofrecuencia o con termoterapia intersticial inducida con láser, con lo que se reporta supervivencia media de 30 a 60 meses y supervivencia a cinco años del 27 al 41%.<sup>7</sup>

En relación con factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de la resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para la supervivencia.<sup>7,8</sup> Otros factores predictores adversos para la supervivencia han sido el tamaño de las lesiones (>5cm), el estatus de los receptores hormonales negativos, pobre respuesta a la quimioterapia, la invasión vascular, el número de metástasis y el intervalo libre de enfermedad menor a 1 año después de la resección primaria de cáncer de mama.<sup>9</sup>

#### 3.1.2 Metástasis pulmonares

La enfermedad metastásica es frecuentemente generalizada y en pocas ocasiones está solo localizada a nivel pulmonar. En una serie de 13,502 pacientes con cáncer de mama en la Clínica Mayo se encontraron apenas 60 (0.4%) con metástasis pulmonares aisladas, de los cuales 40 fueron llevados a cirugía.<sup>10</sup>

La resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares puede realizarse con morbilidad y mortalidad bajas, ya sea realizada por toracotomía o por cirugía toracoscópica asistida por vídeo. El análisis de series de casos ha establecido los siguientes criterios de selección quirúrgica bien aceptados:

- La enfermedad primaria está bajo control.
- Metástasis limitadas al pulmón y pleura.
- Capacidad de extirpar por completo la enfermedad metastásica (R0).
- Reserva fisiológica pulmonar para tolerar el procedimiento planificado.<sup>11</sup>

Un hallazgo común en la mayoría de los estudios que evalúan el papel de la resección de las metástasis pulmonares es que el intervalo libre de enfermedad, entre el manejo inicial del primario y la aparición de metástasis pulmonares, impacta muy significativamente en la supervivencia. El intervalo libre de enfermedad de más de 36 meses a la recurrencia ha logrado supervivencias a cinco años de hasta el 75% en lesiones únicas llevadas a resección y tratamiento sistémico.<sup>12</sup>

Otros factores asociados con mejoría de la supervivencia han sido los receptores hormonales positivos, HER2 neu+ y metástasis solitarias. Como en el caso de las metástasis hepáticas, las pacientes con lesiones únicas e intervalo libre de enfermedad prolongado deben considerarse candidatas a metastasectomía pulmonar.

### 3.1.3 Metástasis cerebrales

El cáncer de mama representa la segunda causa de lesiones metastásicas en el cerebro y generalmente están asociadas a tumores con receptores hormonales negativos, HER2 positivo, pacientes premenopáusicas y con enfermedad metastásica en pulmón y/o hígado.<sup>13</sup> Las pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento tienen un pronóstico de supervivencia de uno a dos meses, la cual se incrementa hasta seis meses en las que reciben radioterapia y cuando está indicada la cirugía puede incluso llegar hasta 16 meses.<sup>14</sup>

Las indicaciones de la cirugía son limitadas, siendo una opción razonable en lesiones únicas, tamaño <5cm, ausencia de metástasis extracraneales y sobre todo pacientes con adecuado estado funcional. La resección paliativa de estas lesiones está indicada para mejorar los síntomas que presente la paciente o como urgencia para mantener la vida de la misma.

### 3.1.4 Otros sitios metastásicos

Este grupo es menos estudiado y en general no ha mostrado beneficio en la supervivencia. Un ejemplo es el de las metástasis óseas; según va-

rios reportes, en esas pacientes la resección quirúrgica no ha mostrado mejoría en el pronóstico,<sup>15</sup> siendo la radioterapia la modalidad paliativa de elección. Por otra parte, algunos estudios han reportado que la resección de metástasis en esternón o caja torácica se asocia con incremento de la supervivencia.<sup>16</sup> Menos estudiadas aún por su baja frecuencia son las metástasis adrenales, ováricas y gastrointestinales; en estos casos no se recomienda la resección, salvo en situaciones de paliación de síntomas.

### 3.2 Resección del tumor primario en enfermedad metastásica

Este es un escenario clínico donde las controversias son aún mayores, ya que la gran mayoría de los datos actualmente disponibles derivan de ensayos retrospectivos. Las conclusiones de algunos metaanálisis y otras publicaciones apuntan a un beneficio de supervivencia global (SG) de la resección del tumor primario en el cáncer de mama metastásico de novo. En estos estudios, las mujeres a las que se les ofreció la resección del tumor primario eran predominantemente más jóvenes, con mejor estado funcional y con menos carga metastásica, lo que introdujo el riesgo de sesgo de selección.<sup>17-22</sup> Otros estudios, no obstante, también retrospectivos, no han mostrado beneficio derivado de la resección del tumor primario, en este contexto.<sup>23-25</sup>

A la fecha se dispone de la información de 4 estudios prospectivos aleatorizados, uno de ellos (Protocolo MF07-01), aleatorizó pacientes al momento de la presentación entre cirugía primaria versus no cirugía, inicialmente no informó diferencias en la supervivencia a los 3 años, sin embargo, con un seguimiento más prolongado de 5 años, la mediana de supervivencia mejoró significativamente para los pacientes que recibieron terapia local.<sup>25</sup> En el 2021 presentó una actualización del seguimiento a 10 años reportando una mediana de supervivencia de 46 meses para el grupo de cirugía versus 35 meses para el grupo de terapia sistémica sola. Las controversias a este ensayo fueron un desequilibrio entre los brazos, ya que el grupo propuesto para la cirugía tenía pacientes más jóvenes, con mayor frecuencia ER positivos y HER2 negativos, y con metástasis óseas únicas, factores que podrían haber tenido un impacto en el resultado. Los otros tres estudios no han demostrado algún impacto en sobrevida global, del manejo local del tumor primario en cáncer de mama metastásico.<sup>26-29</sup>

Además de estos cuatro estudios ya mencionados, en el año 2021, se publica el estudio prospectivo BOMET MF1401, en el cual se segmenta la realización de la cirugía del tumor primario previo al manejo médico de elección en pacientes con enfermedad ósea oligometastásica, encontrándose que en un seguimiento a tres años que el manejo locorregional, prolonga la sobrevida global y disminuye la recurrencia locorregional.<sup>30</sup>

Recientemente se publicó un estudio retrospectivo, en donde mediante un análisis de partición recursiva, se agruparon a los pacientes en 3 grupos de acuerdo a sus factores pronóstico y los cuales estaban adecuadamente balanceados, se observó que todos los pacientes se beneficiaron de la cirugía, con una mediana de SG, cirugía vs. no cirugía de 72.7 vs. 42.9 meses, 47.3 vs. 30.4 meses, 23.8 vs. 14.4 meses (todos  $p < 0.001$ ) en la subdivisión por grupos I, II, and III, respectivamente.<sup>31</sup> Por lo tanto, parece ser una alternativa razonable que puede ser discutida con aquellas pacientes con características clínicas favorables como un buen estado general, menores de 55 años, enfermedad con receptores hormonales positivos, HER2 Neu negativo, volumen tumoral limitado, predominantemente con metástasis óseas, sin metástasis cerebrales y en las que se considere poder obtener márgenes negativos independientemente del tipo de cirugía realizada que debe incluir forzosamente el control del primario y de la axila, debiéndose valorar el uso de radioterapia locorregional posterior a la misma e incluso la reconstrucción mamaria ya sea inmediata o diferida, individualizando el caso y discutiéndose todos estos puntos en un grupo multidisciplinario y con la paciente.<sup>32-36</sup>

Xiaojuan Wang, et al evaluó en un estudio retrospectivo el beneficio añadido de la radioterapia en pacientes etapa IV de Novo llevadas también a mastectomía en donde incluyeron a 1458 analizados, divididos en 2 grupos adecuadamente balanceados en donde el grupo con radioterapia añadida tuvo una mejoría en el pronóstico de sobrevida cáncer-específica y sobrevida global, (HR 0.739, 95% CI. 0.619-0.884,  $P=0.001$ ) y (HR 0.744, 95%CI 0.628-0.8810,  $P=0.001$ ), respectivamente.<sup>37</sup>

### **3.3 Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica**

En este escenario clínico no hay controversia: la cirugía está indicada en pacientes con tumor fungante, ulcerado o hemorrágico, y tiene la finalidad de mejorar la calidad de vida, sin esperar impacto en supervivencia. En caso de tumores primarios no reseables, se puede considerar radioterapia paliativa.<sup>38</sup>

## **4. Radioterapia en enfermedad metastásica**

Su tratamiento distingue tres grupos, de acuerdo con diferentes características: a) Pacientes con buenas condiciones generales, tumor primario controlado y enfermedad confinada a tres sitios o menos; b) mal estado funcional o diseminación metastásica extensa en quienes se requiere la paliación de síntomas como sangrado, infección, dolor o compresión; y c) los que requieren control local por sangrado, infección o dolor.

#### 4.1 Radioterapia torácica en pacientes con enfermedad metastásica *de novo*

Se ha reportado mejoría en control local y supervivencia libre de progresión en pacientes que se someten a radioterapia con o sin cirugía, menores de 55 años, subtipos molecular RH+ HER2-, RH+ HER2+ con metástasis óseas y hepáticas limitadas, tumores de bajo grado, buen estado funcional y respuesta parcial o completa al tratamiento sistémico.<sup>1,2</sup>

#### 4.2 Metástasis óseas en enfermedad polimetastásica

En metástasis asintomáticas de alto riesgo (>2cm, lesiones en cadera o articulación sacroilíaca, huesos largos con afección >1/3 de la cortical, sitios de unión en columna C7-T1, T12-L1, L5-S1 o enfermedad vertebral con afección de elementos posteriores), la irradiación profiláctica con los esquemas convencionales ha demostrado mejorar la supervivencia global con disminución en los eventos esqueléticos en ensayos fase 2.<sup>3</sup> Los esquemas que se utilizan son 30 Gy en 10 sesiones, 20 Gy en 5 sesiones e idealmente 8 Gy en dosis única. Puede considerarse reirradiación en caso de persistencia de los síntomas.<sup>4</sup>

En metástasis óseas complicadas (compresión medular o síndrome de cauda equina) se prefiere la dosis única de 8-10Gy en pacientes no candidatos a cirugía y esquemas más largos posterior a descompresión quirúrgica.<sup>5</sup>

#### 4.3 Metástasis cerebrales

En pacientes con metástasis cerebral única, primario controlado a nivel extracraneal y buen estado funcional las opciones de tratamiento incluyen: Resección quirúrgica con radiocirugía a la cavidad, radiocirugía intracraneal dosis única 20-24Gy en lesiones <2cm, 18Gy para 2-3cm o radioterapia estereotáctica hipofraccionada en lesiones >3cm en caso de que estas técnicas estén disponibles, o radioterapia a encéfalo total con o sin preservación de hipocampos y con o sin memantina.<sup>6,7</sup>

En enfermedad cerebral limitada, la radiocirugía es una opción en caso de <5 lesiones <2cm de diámetro con menos de 15cc de volumen tumoral.<sup>8</sup>

En caso de >5 lesiones se utiliza la radioterapia a encéfalo total con o sin preservación hipocampal en dosis de 30Gy en 10 fracciones, con o sin memantina.<sup>9</sup>

#### 4.4 Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en enfermedad oligometastásica

Definida por 1-5 lesiones detectables por imagen.<sup>9</sup> En cáncer de mama, las metástasis óseas, pulmonares y hepáticas, son las más comunes.<sup>10</sup>

#### 4.5 SBRT en metástasis óseas y vertebrales

Las indicaciones de SBRT en columna son: KPS >60, lesión única o múltiple ( $\leq 2$  vértebras consecutivas o hasta tres sitios no contiguos), sin datos de compresión medular ni fractura patológica, tumor residual o recurrente posterior a cirugía y con un intervalo libre de enfermedad mayor de 6 meses en casos de reirradiación.<sup>10</sup>

En metástasis óseas no vertebrales la SBRT podría ser de utilidad en personas premenopáusicas con tumor primario controlado, adecuada respuesta a tratamiento sistémico, intervalo libre de enfermedad >12 meses, metástasis dolorosas y subtipos moleculares de alto riesgo, no así en RH+ y HER2-.<sup>12,13</sup>

#### 4.6 SBRT en metástasis hepáticas

Indicada en pacientes no candidatas a manejo quirúrgico o que rechazan la cirugía. Los criterios para ofrecer esta técnica incluyen: Adecuado funcionamiento hepático, ECOG 0-2, enfermedad extrahepática ausente o estable, 1-5 lesiones con diámetro máximo de 10cm en conjunto y volumen hepático sano >700cc. La quimioterapia debe suspenderse al menos 3 semanas antes del procedimiento y debe reiniciarse 2 semanas después del mismo.<sup>14,15</sup>

#### 4.7 SBRT en metástasis pulmonares

Se indica en lesiones pequeñas con volumen <11cc y alcanzando una dosis biológica equivalente (BED)  $\geq 100$  Gy con una función respiratoria adecuada.<sup>16</sup>

#### 4.8 Radioterapia para control de síntomas

Se ofrece con esquemas hipofraccionados en casos de dolor, secreción fétida y enfermedad voluminosa, sangrado tumoral, urgencias oncológicas y carcinomatosis meníngea.<sup>17</sup>

## 5. Evaluación y manejo de la recurrencia locorregional

La enfermedad recurrente exclusivamente en la mama o en la axila ipsilateral, es un evento que se observa con una frecuencia menor al 10%, que puede suceder después de una cirugía conservadora o una mastectomía, ya sea en ambos casos con tratamiento axilar ipsilateral o sin él, seguidas o no de radioterapia total a la mama.<sup>1</sup> Inicialmente debe establecerse la extensión de la recurrencia, esto es si hay enfermedad a distancia o no. La distinción de enfermedad puramente recurrente o segundos primarios toma en cuenta factores clásicos como los de Warren, además de considerar cuadrante de la lesión, perfil de expresión hormonal, incluso genético, que puede verse modificado según el tratamiento previo.<sup>2</sup>

Deben realizarse mamografía/ultrasonido, y evaluación de la extensión (solo local, regional y/o a distancia). En caso de enfermedad a distancia, se procede a las recomendaciones de enfermedad metastásica. Los estudios para descartar enfermedad a distancia son la tomografía por emisión de positrones, la gammagrafía ósea o la tomografía computarizada.

El manejo de la enfermedad recurrente debe considerar que este evento en sí es un predictor de enfermedad a distancia y un factor pronóstico adverso, por lo que el tratamiento sistémico deberá ser considerado en cualquiera de sus formas.

### 5.1 Manejo quirúrgico

Es imprescindible un abordaje multidisciplinario sobre el manejo de la recurrencia locorregional, acorde al tratamiento inicial del primario.

Las pacientes con mastectomía previa y con recurrencias en la pared torácica, pueden ser llevadas a resección local. La mayoría se presentan en la piel y tejido subcutáneo, aunque las recurrencias a pared torácica pueden ocurrir en alrededor del 59% de los casos.<sup>3</sup> La resecabilidad dependerá de la extensión a la piel, posibilidad de cobertura de tejidos blandos y afección a estructuras óseas. En las recurrencias locales aisladas que se consideren operables, es preferible el cierre primario simple o avance de colgados tras la resección amplia, cuando esto no es posible, se recomienda el uso de injertos de piel o transferencia de tejido autólogo debiendo de considerar siempre que las reconstrucciones en un campo previamente radiado se asocian a una mayor tasa de complicaciones.<sup>4</sup>

Por otra parte, en pacientes tratadas previamente con cirugía conservadora que presentan recurrencia local, aunque la mastectomía es aceptada como el manejo estándar en la recurrencia ipsilateral de cáncer de mama,

en casos seleccionados, cuando las recurrencias son pequeñas y la relación mama tumor lo permita, se puede considerar una segunda cirugía conservadora, siempre y cuando sea posible la aplicación de reirradiación. El estudio NRG Oncology/RTOG 1014 que incluyó pacientes con recurrencias locales de 3cm o menores, sucedidas a un año o más después del tratamiento conservador inicial, confirmado como unicéntrico, con la evaluación mediante resonancia magnética preoperatoria, demostró que una segunda cirugía conservadora con reirradiación parcial a la mama, permite conservación de la misma con bajos índices de recurrencia loco-regional (5.2% a 5 años). Las recurrencias localizadas en un cuadrante distinto o fuera del lecho quirúrgico inicial o con una histología diferente pueden representar un nuevo primario.<sup>5</sup>

Las recurrencias axilares suelen afectar a los ganglios restantes y también pueden aparecer dentro de la grasa o el tejido conectivo de la axila. La determinación de la afección ganglionar previa y la extensión de la cirugía axilar previa es la clave del manejo posterior. Si se realizó disección axilar inicialmente, entonces la cirugía tendrá como objetivo la resección del tumor recurrente solamente, por el contrario, si se realizó biopsia de ganglio centinela o una linfadenectomía limitada (de menor de 6 a 8 ganglios), entonces estará indicada una disección axilar completa, considerando que puede aumentar la probabilidad de linfedema siendo la reestadificación axilar con disección de los niveles I y II el manejo estándar en este escenario. Sin embargo, la realización de ganglio centinela (GC) posterior a cirugía axilar previa, es posible, presentándose que la tasa de identificación varía del 66 al 71%<sup>4</sup> y la localización de GC no axilares aumenta hasta 43%;<sup>5</sup> aunque la tasa de GC positivo parece ser baja (8%). La tasa de falsos negativos es del 9.4% y la exactitud del procedimiento es del 97.1%. Se sugiere utilizar más de una técnica de identificación (colorante, radiotrazador, magnético, etc.) y considerar el posible drenaje extraaxilar. El mapeo linfático inverso se ha descrito como un medio alternativo para identificar y preservar los linfáticos y los ganglios que drenan del brazo en este tipo de pacientes.<sup>5</sup>

## 5.2 Manejo con radioterapia

La decisión de ofrecer reirradiación en pacientes con recurrencia loco-regional debe ser multidisciplinaria tomando en cuenta la extensión de la enfermedad y manejo previo a la zona. En estos casos, existe información que favorece la realización de una segunda cirugía conservadora con radioterapia parcial acelerada de mama como método de reirradiación.<sup>6</sup>

### 5.3 Manejo sistémico

En mujeres con recurrencia local y después de que se haya realizado una resección completa de la enfermedad, la administración de tratamiento adyuvante ha mostrado una mejoría en supervivencia libre de enfermedad y global en todas las pacientes, con un mayor beneficio en el grupo de mujeres con receptores hormonales negativos.<sup>7</sup> Al igual que en la recurrencia a distancia se recomienda, de ser posible, contar con una reevaluación del subtipo tumoral para determinar el mejor tratamiento sistémico recomendable, de acuerdo con el manejo previo, tiempo a la recurrencia y a las características de la paciente.

## XII. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA Y EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

### 1. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

Al concluir el tratamiento primario para el cáncer de mama, habitualmente con cirugía, quimioterapia y radioterapia, inicia la etapa de vigilancia y control denominada “seguimiento”. Los objetivos del seguimiento son: detectar recurrencias y cáncer de mama contralateral, evaluar y tratar complicaciones relacionadas con el tratamiento (p.ej., osteoporosis, segundos primarios), motivar a la paciente a continuar terapia endocrina y tratar sus efectos secundarios.

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

**Tabla 1. Recomendaciones para el seguimiento**

Procedimiento	Frecuencia
Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término de su tratamiento radical
Examen físico	Primeros 2 años cada 3 a 4 meses. Tercero a quinto años cada 6 meses. A partir del quinto año, anual

Continúa en la pág. 150

**Tabla 1. Recomendaciones para el seguimiento**

<b>Procedimiento</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia</b>	<b>Al término de su tratamiento radical</b>
<b>Autoexploración mamaria</b>	Mensual
<b>Mamografía</b>	Anual
<b>Marcadores tumorales</b>	No se recomiendan
<b>TAC de tórax, abdomen, PET, centellografía ósea y enzimas hepáticas</b>	Sólo si hay sintomatología específica
<b>Escrutinio de otros tumores (cervicouterino, colorrectal, ovárico, endometrial, etc.)</b>	Seguir guías de detección temprana
<b>Instrucciones a la paciente sobre ejercicio, actividad física y control de peso. Evaluar e impulsar la adherencia a la terapia endocrina y vigilar/tratar sus posibles eventos adversos. Hacer énfasis en el uso de métodos anticonceptivos (de barrera o definitivo)</b>	En cada consulta

## 2. Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica

El objetivo es detectar progresión de la enfermedad, evitar toxicidad o el uso de un tratamiento ineficaz, así como la optimización de recursos. La reevaluación de la paciente está también indicada si hay deterioro, incremento de síntomas o aparición de nuevos signos, independientemente del intervalo transcurrido desde el control previo (Tabla 2).

**Tabla 2. Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica**

<b>Evaluación</b>	<b>Basal</b>	<b>Quimioterapia</b>	<b>Terapia endocrina</b>
<b>Evaluación de síntomas</b>	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses
<b>Examen físico si</b>	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses
<b>BH +PFHs, QS</b>	Sí	Cada 2-4 ciclos	Cada 2-6 meses
<b>TAC tórax-abdomen-</b>	Sí	Cada 4 ciclos	Cada 4-6 meses
<b>Pelvis</b>	opcional	Opcional	Opcional

### XIII. CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES

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

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

La edad joven no debe ser por sí sola una razón para prescribir terapia más agresiva que las recomendaciones generales.<sup>1,2</sup>

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

- Apoyo psicosocial personalizado.
- Consejería genética.
- Referencia para preservación de reserva ovárica y fertilidad.
- Abordaje de alteraciones sexuales y de imagen corporal.
- Promoción para la incorporación a grupos de apoyo.
- Entrega de material educativo (material de apoyo: [www.jovenyfuerte.com.mx](http://www.jovenyfuerte.com.mx)).

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

Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de las mujeres jóvenes con cáncer de mama temprano – aunque debe individualizarse – no deben de diferir de las indicadas para pacientes mayores. Aunque la edad joven es un factor de riesgo independiente para recurrencia local,<sup>3</sup> el tratamiento con cirugía conservadora de mama y radioterapia no afecta la sobrevida total cuando se compara con el tratamiento quirúrgico con mastectomía y puede considerarse una opción para este grupo de pacientes.<sup>4-6</sup>

En caso de tratamiento con cirugía conservadora y después de finalizar la radioterapia adyuvante, se recomienda ofrecer un *boost* de 16 Gy al lecho

tumoral a todas las jóvenes pacientes, dado que el riesgo de recurrencia locorregional a 5 años disminuye de modo significativo (de 20 a 10%).<sup>7-10</sup>

Las indicaciones para quimioterapia y radioterapia adyuvante son las mismas que en otras pacientes (ver sección pertinente).<sup>1</sup> El empleo de firmas genómicas en pacientes jóvenes no se ha estudiado de forma dirigida, pero existe evidencia creciente sobre su utilidad en mujeres premenopáusicas con ganglios negativos, lo que puede apoyar su empleo para predecir el beneficio adicional de quimioterapia adyuvante en pacientes de 40 años o menores con cáncer de mama receptores hormonales positivos.<sup>11</sup> Dado su sustento científico, la prueba más recomendada en el grupo de pacientes premenopáusicas con ganglios negativos es la de 21 genes (Oncotype Dx).<sup>11-13</sup> No se recomienda el uso de firmas genómicas en pacientes jóvenes con enfermedad ganglionar positiva.<sup>12-14</sup>

Las pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos deben recibir terapia endocrina adyuvante por lo menos 5 años (ver sección pertinente). Cuando se utilicen inhibidores de aromataza en mujeres premenopáusicas, es obligatoria la supresión ovárica con análogos GnRH y se debe verificar de forma periódica que la supresión ovárica sea adecuada con la medición de niveles de estradiol.<sup>1,15</sup> Si se utiliza un análogo GnRH en este grupo etario, se prefiere su administración mensual para optimizar la supresión y eficacia ovárica.<sup>1,16</sup> En los casos de supresión inadecuada, es necesario discutir estrategias alternativas (ooforectomía o continuar con tamoxifeno solo).

En pacientes jóvenes premenopáusicas con supresión ovárica, se debe considerar la adición de ácido zoledrónico al tratamiento adyuvante con hormonoterapia.<sup>17,18</sup>

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

En el caso de pacientes jóvenes con cáncer de mama metastásico hormonosensible, HER2 negativo, se recomienda el uso de supresión o ablación ovárica adecuada y emplear las mismas líneas de tratamiento con agentes endócrinos o terapias dirigidas como en mujeres posmenopáusicas (inhibidores de aromataza, fulvestrant, inhibidores de ciclinas, everolimus) (ver sección pertinente).<sup>18</sup>

A toda mujer joven con edad de 40 años o menor y cáncer de mama debe ofrecérsele consejería genética, independientemente del subtipo de cáncer de mama (ver sección pertinente).<sup>1,2</sup> El estatus de mutaciones debería ser parte del algoritmo de la toma individualizada de decisiones de las pacientes. Se deben discutir las diferentes opciones de tratamiento

con una cantidad suficiente de tiempo y con apoyo psicológico dadas las implicaciones y secuelas que pueden producir a largo plazo.<sup>1</sup> A las mujeres que no recibieron la consejería al momento del diagnóstico de cáncer mamario, se les deberá ofrecer durante el seguimiento para abordar los temas de monitoreo y estrategias de reducción de riesgo de tumores primarios adicionales en la paciente y sus familiares.

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

Se puede considerar la administración concomitante de análogos GnRH de forma mensual con quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama interesadas en preservar la función ovárica y/o la fertilidad.<sup>20,21</sup> Su empleo en pacientes con receptores hormonales positivos y negativos no confiere riesgo de recurrencia.<sup>22</sup> El uso de análogos de GnRH no reemplaza el uso de métodos de preservación, por lo que se debe continuar ofreciéndolos en caso de que la paciente busque preservar fertilidad, y se debe hacer la referencia con el especialista en biología de la reproducción para su evaluación y manejo.<sup>20</sup>

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

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

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

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

No se ha demostrado detrimento en el pronóstico de pacientes con embarazos subsecuentes al diagnóstico de cáncer de mama.<sup>23-25</sup> Los médicos deben discutir caso por caso esta posibilidad con las interesadas en buscar un embarazo y no desalentar su deseo de maternidad.<sup>1,20,29</sup>

El tiempo de la búsqueda del embarazo debe ser personalizado tomando en cuenta la edad y la reserva ovárica de la paciente, los tratamientos anti-neoplásicos previos y el tiempo de su finalización, así como el riesgo individual de recaída.<sup>10</sup> En general, no existe un consenso sobre el tiempo recomendado para la búsqueda del embarazo después del término del tratamiento sistémico; sin embargo, se desaconseja hacerlo durante los primeros doce meses para disminuir el riesgo de complicaciones durante la gestación.<sup>11,12</sup> Para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, el estudio POSITIVE demostró que la interrupción temporal del tratamiento antihormonal es segura a corto plazo (36 meses) en los desenlaces oncológicos y obstétricos.<sup>13</sup> Se recomienda la búsqueda del embarazo tras 18 a 30 meses de su inicio, después de un periodo de lavado de 3 meses, permitiendo una interrupción máxima de 2 años. Se debe reiniciar el tratamiento endócrino para completar un total de 5 a 10 años.<sup>26,30</sup>

Todas las mujeres jóvenes deben ser informadas y aconsejadas sobre los riesgos y síntomas relacionados de la amenorrea y menopausia prematura resultantes del tratamiento sistémico antes de iniciarlo (quimioterapia o terapia endocrina).

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

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen un mayor riesgo de estrés psicológico. Todas las pacientes con malestar o necesidades psicológicas deben ser evaluadas con regularidad. La atención psicológica debe estar disponible e integrada en los tratamientos de rutina y de seguimiento del cáncer. Las parejas y los familiares de las pacientes deben involucrarse tempranamente y se deben proponer de manera oportuna las intervenciones psicosociales de pareja en caso de que se requieran.<sup>1</sup>

## **XIV. TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTAS MAYORES**

Este consenso considera una edad  $\geq 65$  años para definir a una persona adulta mayor.<sup>1</sup> En estas pacientes, la edad cronológica no necesariamente refleja la edad fisiológica, y por tanto no debe dictar el tratamiento.<sup>2</sup> La valoración geriátrica permite reconocer problemas no encontrados normalmente, identifica pacientes vulnerables/frágiles, y conduce a cambios en el manejo planeado hasta en 50% de los casos.

Adicionalmente, permite calcular la expectativa de vida y predecir toxicidades y riesgo de hospitalización, lo que puede mejorar la toma de decisiones terapéuticas y generar intervenciones encaminadas a prevenir complicaciones y a aminorar el impacto negativo del tratamiento sobre la calidad de vida.<sup>2,3</sup>

## 1. Recomendaciones para valoración geriátrica

Utilizar la herramienta de tamizaje geriátrico G8 (**Tabla 1**), en todas las mujeres  $\geq 65$  años al iniciar tratamiento. Las pacientes con G8  $> 14$  puntos no requieren valoraciones adicionales.<sup>3-5</sup>

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

	Ítems	Respuestas posibles (puntos)
<b>A</b>	¿Ha disminuido la ingesta de alimentos en los últimos tres meses debido a la pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultades para masticar o tragar?	0=ha comido mucho menos
		1=ha comido menos
		2=ha comido igual
<b>B</b>	Pérdida de peso involuntaria en los últimos 3 meses	0=pérdida de peso $> 3$ kg
		1=no lo sabe
		2=pérdida de peso entre 1 y 3 kg
		3=sin pérdida de peso
<b>C</b>	Movilidad	0=en cama o silla de ruedas
		1=capaz de levantarse de la cama/silla, pero no sale a la calle
		2=sale a la calle
<b>D</b>	Problemas neuropsicológicos	0=demencia o depresión graves
		1=demencia leve
		2=sin problemas psicológicos
<b>E</b>	Índice de masa corporal (IMC) (peso en kg/estatura en $m^2$ )	0=IMC $< 19$
		1=IMC entre 19 y $< 21$
		2=IMC entre 21 y $< 23$
		3=IMC $\geq 23$

Continúa en la pág. 156

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

		Ítems	Respuestas posibles (puntos)
<b>F</b>		¿Toma más de tres medicamentos por día?	0=si
			1=no
<b>G</b>		En comparación con otras personas de su edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud?	0=no tan bueno
			0.5=no sabe
			1=igual de bueno
<b>H</b>	Edad		2=mejor
			0=>85 años
			1=80-85 años
			2=<80 años
<b>Puntaje Total (0-17)</b>			

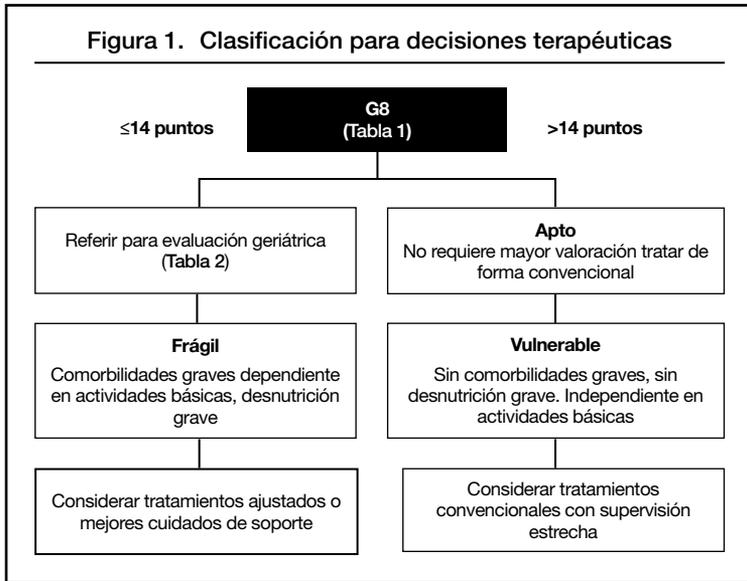
En pacientes con G8  $\leq$ 14 puntos se recomienda la referencia a un médico con experiencia en geriatría para una valoración geriátrica, que incluirá los dominios de la **Tabla 2**.<sup>3-5</sup>

**Tabla 2. Valoración geriátrica en cáncer de mama<sup>3</sup>**

Dominio	Herramienta sugerida*
<b>Funcionalidad</b>	Actividades básicas de Katz (bañarse, vestirse, ir al baño, traslados, comer, continencia) Actividades instrumentadas de Lawton (teléfono, transporte público, finanzas, compras, preparar comidas, cuidado de la casa, lavado de ropa, tomar sus propios medicamentos)
<b>Comorbilidad</b>	Índice de Charlson
<b>Depresión</b>	PHQ-2
<b>Cognición</b>	Mini-Cog
<b>Nutrición</b>	Pérdida de peso no intencional >10%
<b>Caídas</b>	$\geq$ 1 caída en los últimos seis meses

\* Las herramientas pueden obtenerse en <http://consensocancermamario.com/>

De acuerdo con la valoración geriátrica, las pacientes pueden clasificarse en tres grupos, que podrán utilizarse para decisiones terapéuticas<sup>6</sup> (Figura 1)



Se recomienda realizar una interconsulta a geriatría para implementar intervenciones multidisciplinarias destinadas a tratar los déficits encontrados en la valoración geriátrica de forma concurrente al tratamiento.<sup>3,7</sup>

## 2. Cálculo de expectativa de vida

Recomendamos utilizar el índice de Suemoto (validado en México y disponible en <https://eprognosis.ucsf.edu/suemoto.php>) para calcular la expectativa de vida a 10 años. En la opción “¿Su paciente tiene cáncer?” se deberá seleccionar NO para obtener la mortalidad por riesgos competitivos. Esto ayudará a sopesar el riesgo-beneficio de las intervenciones terapéuticas y a individualizar el tratamiento.<sup>3,8</sup>

## 3. Toxicidad de la quimioterapia

Recomendamos el uso de la calculadora de toxicidad específica para cáncer de mama del *Cancer and Aging Research Group* (CARG).<sup>9</sup> Dicha calculadora no debe usarse para determinar que pacientes pueden o no recibir tratamiento, sino para identificar pacientes con mayor riesgo de toxicidades graves con el objetivo de instaurar medidas preventivas y de seguimiento estrecho. Otra alternativa es la calculadora CRASH, disponi-

ble en [www.moffitt.org/eforms/crashscoreform](http://www.moffitt.org/eforms/crashscoreform).<sup>10</sup> Otra opción específica para pacientes con cáncer de mama localizado es utilizar la calculadora de toxicidad para cáncer de mama del CARG (CARG-BC). Desafortunadamente, esta calculadora no se encuentra disponible en línea.<sup>11</sup>

## 4. Recomendaciones específicas de tratamiento

### 4.1 Cirugía

En adultos mayores, la edad no es un factor que determine el tipo de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, es importante evaluar el riesgo quirúrgico en base a la comorbilidad asociada, ya que se ha observado que ésta limita la oportunidad de dicho tratamiento y puede conducir a deterioro funcional.<sup>12</sup>

### 4.2 Radioterapia

En pacientes mayores tratadas con cirugía conservadora, podría considerarse la omisión de radioterapia en tumores T1-T2 N0, RH+, con márgenes quirúrgicos negativos, G1-2, o G3 sin invasión linfocelular. Esta decisión es válida siempre y cuando se ofrezca terapia endócrina. En pacientes con intolerancia al tratamiento endócrino o apego irregular, la radioterapia postoperatoria debe ser fuertemente aconsejada. En caso de tener indicación absoluta para radioterapia a la mama/pared o áreas ganglionares, la técnica y esquema de tratamiento se debe elegir con base en las características histopatológicas y subtipo molecular, favoreciendo esquemas hipofraccionados.<sup>13,14</sup>

### 4.3 Tratamiento sistémico

El beneficio de la QT y/o HT adyuvante debe determinarse utilizando herramientas clínicas y genómicas convencionales, y sopesarse contra la expectativa de vida y el riesgo de toxicidad. No existen esquemas adyuvantes específicos para adultos mayores, pero los esquemas modificados (como capecitabina monodroga) son menos eficaces, por lo que recomendamos esquemas convencionales.<sup>15</sup> En mujeres mayores candidatas a QT, los esquemas sin antraciclinas (como TC) conllevan menor riesgo de hospitalización y pueden ser preferidos, sobre todo en RH+.<sup>16</sup> El tratamiento endocrino primario puede usarse en pacientes frágiles con tumores RH+ no candidatas a cirugía.<sup>17</sup>

En enfermedad metastásica, se recomiendan los mismos tratamientos que en pacientes más jóvenes. Recomendamos utilizar la valoración geriátrica para determinar si las pacientes son candidatas a QT.<sup>3,5</sup>

## **XV. CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO Y A LA LACTANCIA**

### **1. Lineamientos generales**

Se define como cáncer asociado al embarazo aquel que se diagnostica durante el periodo de gestación, y hasta el primer año posterior a la terminación del embarazo.<sup>1</sup>

Acorde a la literatura 1/1000 casos en el embarazo se presenta cáncer en general, en su mayoría es cáncer de mama (39%).<sup>2,3</sup>

Los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia dificultan y retrasan el diagnóstico.<sup>4</sup>

El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario e incluir al grupo oncológico, especialistas en gineco-obstetricia, en medicina materno-fetal, pediatría y psicología.<sup>1,5</sup> Se recomienda enviar a estas pacientes a centros especializados en el área y debe considerarse incluirlas en grupos de trabajo multicéntricos.

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

### **2. Diagnóstico**

El estudio de imagen inicial recomendado es el ultrasonido mamario.<sup>1</sup>

La mastografía deberá solicitarse para valorar la extensión de la enfermedad, presencia de microcalcificaciones, descartar multicentricidad y para evaluar la mama contralateral. Debe realizarse con protección abdominal. La dosis que recibe el útero es menor a 0.03 Gy.<sup>2,3</sup>

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

Los estudios de extensión sugeridos son:<sup>3,4</sup>

- Radiografía de tórax con protección abdominal.
- Ultrasonido hepático.
- Resonancia magnética de columna toracolumbar, sin medio de contraste, en caso de sospecha de enfermedad ósea.

- Con información limitada, se ha propuesto resonancia de cuerpo entero durante el segundo y tercer trimestre, como una opción a otros estudios de extensión.<sup>5</sup>

Debe evitarse:

- Estudios que exponen al feto a alta radiación, como la tomografía computarizada (TC), estudios de medicina nuclear y tomografía por emisión de positrones (PET TC).
- Medios de contraste como el gadolinio.<sup>3,6</sup>

### **3. Cirugía**

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

- En etapas I y II, la mastectomía no ha demostrado ofrecer mayor supervivencia, en comparación con la cirugía conservadora.<sup>1</sup>
- La cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y tercer trimestres de la gestación, seguida de radioterapia al finalizar el embarazo.

### **4. Radioterapia**

El tratamiento con radioterapia está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad y la inducción de neoplasias malignas, así como alteraciones hematológicas.<sup>1</sup>

### **5. Tratamiento sistémico**

#### **5.1 Quimioterapia**

La quimioterapia se recomienda a partir del segundo trimestre de la gestación.<sup>1</sup>

Se recomienda realizar examen fetal con ultrasonido previo al inicio de la quimioterapia para excluir anomalías preexistentes, así como medición de la presión arterial y determinación de proteinuria antes de cada ciclo.<sup>2,3</sup>

Los esquemas basados en antraciclina y taxanos son los recomendados. Las dosis deberán ser calculadas de acuerdo con una superficie corporal real.<sup>4</sup> La experiencia en cohortes retrospectivas no ha mostrado incrementar el daño en los fetos.<sup>5,6</sup> Se prefiere paclitaxel semanal que

docetaxel. La eficacia y seguridad de las dosis densas y uso de platinos todavía no es del todo claro.<sup>7</sup>

La exposición a quimioterapia *in utero* a partir del segundo trimestre no afecta el desarrollo cognitivo, cardíaco y físico de los niños.<sup>8</sup> La exposición a antraciclinas y su efecto a largo plazo no parece causar efectos en el desarrollo. Respecto a los taxanos, no se cuenta con suficiente información.<sup>9,10</sup>

Debe evitarse la administración de quimioterapia después de la semana 35 de gestación a fin de evitar complicaciones obstétricas.<sup>11,12</sup>

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

## 5.2 Terapias biológicas

Actualmente, está contraindicado el uso de terapias anti HER2 durante la gestación, ya que se ha asociado a oligo/anhidramnios e hipoplasia pulmonar.<sup>13-15</sup>

Por otra parte, el protocolo MotHer, que es un estudio observacional de dos cohortes, prospectivo, en mujeres que recibieron trastuzumab, pertuzumab y TDM-1 durante el embarazo o seis meses previos al embarazo,<sup>16</sup> nos brindará mayor información al respecto.

## 5.3 Terapia endocrina

Está contraindicado el uso de tamoxifeno u otra terapia endocrina durante el embarazo.<sup>1</sup>

## 5.4 Antieméticos y terapias de soporte

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

El uso de bisfosfonatos no se recomienda.

## 5.5 Terminación del embarazo

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

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

La interrupción del embarazo durante el primer trimestre solo debe considerarse en etapas avanzadas que requieran tratamiento sistémico, por el alto riesgo teratogénico. Esta decisión debe ser tomada por la paciente, en conjunto con el grupo multidisciplinario.<sup>18</sup>

## 5.6 Lactancia

La lactancia debe evitarse si la paciente está recibiendo terapia sistémica, terapias biológicas o radioterapia.<sup>1</sup>

## 6. Pronóstico

La terminación temprana del embarazo no mejora la supervivencia.

En un estudio multicéntrico de casos y controles en 129 niños, la exposición prenatal al cáncer materno con o sin tratamiento no afectó el desarrollo cognitivo, cardíaco o general de los niños en la primera infancia hasta los 36 meses de seguimiento.<sup>1</sup>

Los efectos postnatales a largo plazo, respecto al uso de quimioterapia durante el embarazo, se desconocen. Son necesarios estudios al respecto.<sup>2</sup>

Una cohorte del MD Anderson de 1992 al 2010, 81 pacientes embarazadas con cáncer de mama, fueron tratadas con esquema FAC neoadyuvante o adyuvante, con una mediana de seguimiento de siete años, sólo tres pacientes presentaron anomalías genéticas.<sup>1</sup>

## 7. Otros aspectos

Las portadoras de mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2 no se protegen por embarazos tempranos,<sup>1</sup> y tampoco se ha identificado que tengan mayor riesgo de cáncer de mama durante el embarazo.<sup>2</sup>

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

El uso de dexametasona y factores estimulantes de colonias no están contraindicados de acuerdo con la evidencia retrospectiva.<sup>3,4</sup>

## XVI. CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

### 1. Introducción

El cáncer de mama en el hombre constituye una entidad rara, representando menos del 1% del total de casos de cáncer de mama.<sup>1</sup> Se calcula que en el 2023 en EUA habrá 2,800 nuevos casos de cáncer de mama en hombres y 530 muertes.<sup>2</sup> El riesgo de presentar cáncer de mama en hombres es 1:1000 comparado con 1:8 en mujeres.<sup>3</sup>

La incidencia del cáncer de mama en hombres aumenta continuamente con la edad, de manera similar a lo observado en mujeres. La edad media de presentación es entre 5 y 10 años mayor en hombres que en mujeres (alrededor de los 68 años).<sup>4-6</sup>

Considerando etapa por etapa, el pronóstico es similar entre hombres y mujeres con cáncer de mama, aunque es más frecuente que los hombres sean diagnosticados con enfermedad más avanzada.<sup>1,7</sup>

Los principales factores de riesgo incluyen historia familiar de cáncer de mama, antecedente de radioterapia torácica, la obesidad, el uso de estrógenos exógenos, enfermedades asociadas a hiperestrogenismo como el síndrome de Klinefelter, las disgenesias gonadales y la presencia de mutaciones patogénicas en genes asociados a cáncer de mama.<sup>6-8</sup>

Todo hombre con cáncer de mama debe recibir consejería genética. Cerca del 20% de los hombres con cáncer de mama son portadores de mutaciones patogénicas en línea germinal.<sup>8-9</sup>

El carcinoma ductal infiltrante es la principal subtipo histológico del cáncer de mama en hombres (90%), dado la ausencia de acinos o lóbulos en el tejido mamario normal. Cerca del 10% se presentan como carcinoma *in situ* y 90% como enfermedad invasora.<sup>11,12</sup>

Un estudio retrospectivo multicéntrico que evaluó las características clínicas y patológicas de cerca de 1,500 hombres con cáncer de mama reportó que el 99% de estos tumores expresaban receptores de estrógeno y 81% receptores de progesterona. El 8.7% eran HER2 positivo y el 0.3% triple negativo.<sup>5,12,13</sup>

### 2. Tratamiento

Debido a la baja incidencia del cáncer de mama en hombres, la mayoría de las estrategias de tratamiento son recomendaciones extrapoladas de los datos disponibles del manejo del cáncer de mama en la mujer; consi-

derando de manera similar la etapa clínica, la expresión de receptores hormonales y el estado de sobreexpresión o amplificación de HER2 así como las comorbilidades, el estado funcional y las preferencias del paciente.

El tratamiento local recomendado es la mastectomía simple con ganglio centinela o la mastectomía radical modificada dependiendo de la presencia de enfermedad ganglionar clínica. El uso de cirugía conservadora no está recomendado.<sup>1-3</sup> Las indicaciones de radioterapia adyuvante, seguirán las mismas pautas establecidas para el tratamiento del cáncer de mama en la mujer.

Respecto a la selección del esquema de quimioterapia neo o adyuvante para pacientes con enfermedad temprana o localmente avanzada se considerarán factores pronósticos clinicopatológicos, que son el tamaño tumoral, estado ganglionar, expresión de receptores hormonales, estado de HER2, comorbilidades y estado funcional del paciente. Esto, de manera similar a las recomendaciones disponibles para el manejo del cáncer de mama en mujeres.<sup>4</sup>

El uso de tamoxifeno adyuvante por 5 años constituye el estándar de tratamiento para hombres con cáncer de mama en etapa temprana o localmente avanzado con expresión de receptores hormonales positivos.<sup>1,5-7</sup> Aquellos hombres que presenten contraindicaciones para el uso de tamoxifeno podrán recibir tratamiento adyuvante a base de análogos de GnRH en combinación con inhibidores de aromatasa.<sup>1,16</sup> El uso de inhibidores de aromatasa como monoterapia en el tratamiento adyuvante no está recomendado, dado la falta de supresión estrogénica a nivel testicular.<sup>1</sup>

Los hombres que han completado 5 años de adyuvancia hormonal con tamoxifeno, que han presentado una buena tolerancia y alto riesgo de recurrencia (tamaño tumoral, enfermedad ganglionar o alto grado), podrán recibir 5 años adicionales de tratamiento con tamoxifeno.<sup>1,8</sup>

La información respecto al empleo de plataformas genómicas (Oncotype, Mammaprint o Endopredict) para el uso de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama en hombres, es limitada, por lo que no se puede emitir una recomendación con respecto a su uso.<sup>1,9</sup>

El uso de terapia blanco adyuvante en hombres (abemaciclib para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos con enfermedad ganglionar u olaparib para pacientes con mutaciones patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* y alto riesgo de recurrencia), seguirá las mismas indicaciones aprobadas que el cáncer de mama en mujeres.<sup>10</sup>

El tratamiento de elección en hombres con cáncer de mama metastásico con expresión de receptores hormonales positivos y HER2 negativo es el uso de terapia hormonal (inhibidores de aromatasas en combinación con análogos de GnRH, tamoxifeno o fulvestrant de manera conjunta con un inhibidor de CDK4/CDK6.<sup>11-16</sup> Al día de hoy no existe evidencia que la combinación de fulvestrant con análogos de GnRH sea más eficaz que su uso como monoterapia.

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

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

Los hombres con diagnóstico de cáncer de mama avanzado y sobreexpresión de HER2 deberán incorporar agentes antiHER2 (trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-deruxtecán, TDM-1 o lapatinib) a su estrategia terapéutica, de manera similar a las directrices establecidas en mujeres y de acuerdo a al acceso y disponibilidad de los mismos.<sup>1,11</sup>

Finalmente el uso de otros agentes de terapia blanco (inhibidores de mTOR, inhibidores de PARP o inhibidores de PD-1) en el tratamiento de cáncer de mama en hombres deberá de seguir las mismas indicaciones establecidas para el cáncer de mama en mujeres.<sup>1,17-20</sup>

## XVII. MANEJO DE HISTOLOGÍAS POCO FRECUENTES

### 1. Tumor *phylloides*

El tumor *phylloides* (TP) es una neoplasia fibroepitelial, que representa entre el 0.3-1% de los tumores de mama.<sup>1</sup> Los pacientes portadores de mutaciones en p53,<sup>2</sup> *BRCA1* o *RB1*<sup>3</sup> tienen mayor riesgo de desarrollar TP. En México la media de edad de presentación es a los 41 años, y 48 años para los malignos.<sup>4</sup> Se presentan como tumores que pueden ser de gran tamaño, rápido crecimiento y generalmente son unifocales, unilaterales; en ocasiones pueden ulcerar la piel o invadir la pared torácica<sup>4</sup> y las lesiones detectadas por mamografía de screening suelen ser más pequeñas.<sup>5</sup>

## 1.1 Diagnóstico

En estudios de imagen, los TP se asemejan a los fibroadenomas. En el ultrasonido se identifican lesiones redondeadas ovales o lobuladas bien definidas y circunscritas, de contenido heterogéneo y con septos internos sin reforzamiento y son más duros en la elastografía en comparación con los fibroadenomas.<sup>6</sup> La presencia de márgenes mal definidos, lobulaciones, componentes quísticos, septos hiperecoicos, con alto índice de resistencia, sombra acústica posterior y marcada hipoecogenicidad, sugieren TP *borderline* o maligno<sup>7</sup> En la mastografía, se describen lesiones bien circunscritas, con un halo radiolúcido y pueden existir calcificaciones gruesas.<sup>8</sup> En resonancia magnética, el nódulo aparece como una señal hipointensa en T1 y señal hiper/isointensa en T2.<sup>8</sup> El uso de radiómica e inteligencia artificial en resonancia y ultrasonido parece mejorar la capacidad de diferenciación entre fibroadenomas y tumores *phylloides*; aunque aún no es estándar.<sup>9,10</sup>

La biopsia con aguja de corte es el método diagnóstico recomendado; sin embargo, es necesario el estudio completo de la pieza quirúrgica para una correcta clasificación histológica.<sup>11</sup> La biopsia con aguja fina no es recomendable.<sup>12</sup> En caso de discordancia clínico patológica, en pacientes con una lesión sospechosa de TP reportado como fibroadenoma en la biopsia, se recomienda la resección marginal.

## 1.2 Diagnóstico histológico y clasificación

La clasificación aceptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) divide a los TP en benignos, limítrofes o malignos. La **Tabla 1** resume las características histológicas.<sup>13</sup>

**Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para tumor *phylloides* (2019)**

Característica	Benigno	Limítrofe	Maligno (debe incluir todas las características)
<b>Pleomorfismo nuclear estromal</b>	-	-	Marcado
<b>Celularidad estromal</b>	Leve focal o difusa	Moderada, difusa	Aumentada, difusa
<b>Atipia celular estromal</b>	Ausente o leve	Leve-Moderada	Marcada

Continúa en la pág. 167

**Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para tumor *phyllodes* (2019)**

Característica	Benigno	Limítrofe	Maligno (debe incluir todas las características)
<b>Mitosis</b> (CAP: campo de alto poder)	<5/10 CAP <1.5/mm <sup>2</sup>	5–9/10 CAP 2.5 – 5/mm <sup>2</sup>	≥ 10/CAP >5/mm <sup>2</sup>
<b>Sobrecrecimiento estromal</b> (Ausencia de elementos epiteliales en un campo de bajo poder)	Ausente	Ausente o focal	Presente
<b>Borde</b>	Bien definido	Infiltración focal	Infiltrativo
<b>Elementos heterólogos.</b> (Es suficiente para diagnosticar TP maligno aún en ausencia del resto de los criterios)	Ausente	Ausente	Presentes (excepto si es solo Liposarcoma bien diferenciado)

La frecuencia de los TP benignos es del 55-60%, *borderline* del 11-45% y malignos del 13-33%.<sup>14,15</sup> En la serie mexicana más grande de TP, la distribución de los subtipos fue del 72.3% (benigno), 16.2% (limitrofe) y 11.4% (maligno).<sup>4</sup>

Los diagnósticos diferenciales son fibroadenoma, hamartoma, adenoma, lipoma, papilomatosis juvenil, sarcoma, carcinoma y tumores metastásicos.<sup>1</sup>

### 1.3 Tratamiento quirúrgico

La resección completa es la piedra angular del tratamiento.

Algunos TP benignos pequeños <2cm pueden ser tratados con aspiración con aguja gruesa guiada por ultrasonido, con recurrencia menor al 10%.<sup>16</sup> En los TP benignos el margen de resección tiene poco impacto en la recurrencia, se recomienda que la resección sea macroscópicamente completa,<sup>17,18</sup> los factores que predicen recurrencia son la mitosis y el tamaño tumoral, incluso con más impacto que el tipo de cirugía.<sup>19</sup>

En tumores *borderline* la recurrencia es infrecuente con márgenes negativos, aunque el margen óptimo no está claro. La mayoría de los artículos coinciden en 2-5mm como adecuado. En TP malignos, la mastectomía de inicio parece estar asociada a menor recurrencia local, aunque es similar

al margen patológico de 3mm. Este efecto puede estar en relación al tamaño tumoral, y la imposibilidad de conservar la mama. Otros factores propios de la enfermedad como necrosis, tamaño y grado impactan en el pronóstico más que el margen de resección, por lo que deben ser tomados en cuenta en caso de planear una ampliación de márgenes. Recomendamos buscar un margen macroscópico de 5- 10mm y patológico >5mm.<sup>20-22</sup> Los procedimientos oncoplásticos pueden utilizarse para mejorar el resultado estético y asegurar el margen negativo.

La disección axilar electiva no está indicada, solo en caso de confirmar enfermedad ganglionar, acorde a las recomendaciones de sarcomas de tejidos blandos del tronco/extremidades, recordando que los TP malignos se estadian en esta categoría.<sup>23</sup>

## 1.4 Terapia adyuvante

### 1.4.1 Radioterapia postoperatoria

Hasta el momento, no existen estudios prospectivos aleatorizados que apoyen su uso sistemático como tratamiento adyuvante. En caso de tumores complejos o voluminosos la cirugía adecuada puede incluir la pared torácica, en estos casos la radioterapia no debe ser considerada sustituto quirúrgico. En caso de TP *phyllodes* maligno, la decisión de utilizar radioterapia se basa en criterios histopatológicos, el estado de los márgenes y tamaño tumoral, independientemente del tipo de cirugía.<sup>24</sup> En recurrencia local, la radioterapia si puede utilizarse.

La literatura publicada es escasa, en la **Tabla 2** se sintetizan las indicaciones para radioterapia en TP.<sup>25-27</sup>

**Tabla 2. Recomendaciones para radioterapia en tumor *phyllodes***

Característica	Benigno
• Benigno	• Ninguna
Características de TP maligno:	Radioterapia a pared torácica en cualquiera de estas condiciones:
• Sobrecrecimiento estromal	• Posterior a mastectomía y si los márgenes son positivos o cercanos (<1 cm)
• Atipia celular	• Involucro a la fascia muscular o pared torácica
• Alto número de mitosis	• Tumor mayor a 5cm
	• Posterior a cirugía conservadora con márgenes <1 cm
	• Ganglios positivos
• Recurrencia	• Posterior a resección quirúrgica de la recurrencia ( <i>borderline</i> o maligno) o en caso de ser irreseccable

#### 1.4.2 Tratamiento sistémico adyuvante

Aunque el componente epitelial de los TP contiene receptores de estrógenos alfa en el 28 al 48%, estrógenos beta en el 34.7 al 58%, progesterona en el 75 al 95% y andrógenos en el 4.5 al 14%, la hormonoterapia no ha demostrado beneficio.<sup>28</sup> El uso de quimioterapia citotóxica con antraciclinas, ifosfamida, cisplatino y etopósido tampoco ha demostrado beneficio en supervivencia libre de enfermedad o global.<sup>29</sup>

### 1.5 Factores pronósticos

A mayor agresividad de TP, mayor riesgo de recurrencia local. Los factores de mal pronóstico para recurrencia local son: mayor número de mitosis, celularidad estromal (moderada/severa), bordes infiltrantes, atipia estromal severa, sobrecrecimiento estromal severo y necrosis tumoral. Además, en subtipos de alto riesgo (TP *borderline* y malignos) la cirugía conservadora y márgenes positivos se han identificado como factores adversos.<sup>4,30</sup> Aunque esto probablemente en relación al tamaño tumoral, más que al subtipo.

### 1.6 Seguimiento

Se recomienda la autoexploración mamaria, además de seguimiento clínico semestral, los primeros dos años y posteriormente anual, con estudios complementarios como ultrasonido, mastografía y/o resonancia magnética anuales.<sup>18</sup>

Las recurrencias locales se reportan del 6 al 18% para TP benignos, del 13 al 29% para *borderline* y del 18 al 42% para malignos, mientras que las recurrencias a distancia ocurren en el 0, 2 y 14%, respectivamente, siendo pulmón el sitio más frecuente.<sup>4,7,29</sup>

En presencia de recurrencia de TP maligno se debe descartar enfermedad a distancia. El tratamiento de las recurrencias locales consiste en resección amplia con margen negativo y radioterapia a pared torácica posterior a la resección. En pacientes con recurrencia a distancia, el tratamiento será con base en las recomendaciones para manejo de sarcomas.<sup>31</sup>

## 2. Histologías poco frecuentes en cáncer de mama

Estas histologías se documentan en menos del 5% de los casos, alguna de ellas con frecuencias tan bajas como el 0.1%.<sup>1</sup> Debido a la rareza de estos tumores, la información obtenida de la literatura no es concluyente con algunos tratamientos, debiendo tomar más en cuenta la biología tumoral.<sup>2,3</sup>

La hormonoterapia está indicada según el estatus de los receptores hormonales de estrógeno y/o progesterona; debido a que es limitada la experiencia en receptores de andrógenos en estas histologías, en esta sección no se considerarán. Las indicaciones para radioterapia adyuvante son las mismas recomendadas para el carcinoma invasor. Se ha sugerido el uso de terapias blanco en estas raras neoplasias de acuerdo con las características inmunohistoquímicas; sin embargo, la rareza y la falta de homogeneidad en el manejo oncológico hacen que esta recomendación siga siendo limitada. El pronóstico en estas histologías es heterogéneo.<sup>4</sup>

Los principios generales de tratamiento quirúrgico son similares al resto de los carcinomas invasores. Existen tipos que ameritan recomendaciones específicas. Los tumores mucinosos puros son de buen pronóstico<sup>5</sup> y tienen un RS (recurrence score – Oncotype Dx) menor a 25 en el 92% de los casos,<sup>6</sup> por lo que puede omitirse aún cuando exista indicación acorde al tamaño. Los tumores secretores también son de buen pronóstico y dado que presentan la formación del gen de fusión ETV6-NTRK3 pueden responder a latrectinib o entrectinib.<sup>7</sup>

En la actualización de la clasificación de tumores mamarios de la OMS1 el carcinoma medular ya no se considera como una variante histológica, sino que se integra a los diferentes patrones morfológicos del carcinoma invasor. Se agregaron dos variantes (cistadenocarcinoma mucinoso y carcinoma de células altas de polaridad reversa) y se modificó la terminología en los tumores neuroendocrinos. En las Tablas 3-6 se describen las principales características de estas histologías poco frecuentes, según el pronóstico (bueno, intermedio y malo).

**Tabla 3. Estirpes de buen pronóstico. Receptores hormonales generalmente positivos**

	<b>Carcinoma mucinoso, puros y mixtos (1,3,9)</b>	<b>Carcinoma tubular (1,2)</b>	<b>Carcinoma cribiforme (1,2)</b>	<b>Tumores neuroendocrinos (1,10,11)</b>	<b>Carcinoma papilar (intraquístico y sólido) (12, 13 14)</b>
<b>Frecuencia</b>	1-4% (puros)	<2% >90% debe tener arquitectura tubular	0.1-0.6%	<1%	0.7%
<b>Edad de presentación</b>	71	60 (27-92)	54-63	60-70	60-70
<b>Grado</b>	Generalmente grado I	Generalmente grado I	Generalmente grado I	Grado I-II	Grado I 40-47%, grado II 40-50%
<b>Actividad proliferativa</b>	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
<b>Receptores hormonales</b>	Generalmente positivos	Generalmente positivos	Generalmente positivos	RE positivos 95% RP positivo 80%	Positivos >80%
<b>HER2</b>	Generalmente negativo	Generalmente negativo	Negativo	Generalmente negativo	Negativo

Continúa en la pág. 172

**Tabla 3. Estirpes de buen pronóstico. Receptores hormonales generalmente positivos**

	<b>Carcinoma mucinoso, puros y mixtos (1,8,9)</b>	<b>Carcinoma tubular (1,2)</b>	<b>Carcinoma cribiforme (1,2)</b>	<b>Tumores neuroendocrinos (1,10,11)</b>	<b>Carcinoma papilar (intraquístico y sólido) (12, 13 14)</b>
<b>Enfermedad ganglionar</b>	Raro, <12%	4-17%	10%	Frecuente	3-12%
<b>Pronóstico</b>	PLE 5 años 85-95% SV 5 años 94-98% SV 10 años 89-94% SV 15 años 85% SV 20 años 81%	PLE 5 años 94% SV 5 años 88%			
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado
<b>Quimioterapia</b>	Poco beneficio	Poco beneficio	Controvertido en variantes mixtas	Recomendado	Papel limitado
<b>Hormonoterapia</b>	Recomendado	Recomendado	Controvertido en variantes mixtas	Recomendado	Recomendado
<b>Radioterapia</b>	Recomendado	Recomendado	Controvertido en variantes mixtas	Recomendado	Recomendado

**RE:** receptores de estrógeno; **RP:** receptores de progesterona; **RH:** receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona);  
**PLE:** periodo libre de enfermedad; **SV:** supervivencia.

**Tabla 4. Estirpes de buen pronóstico. Receptores hormonales generalmente negativos**

	<b>Carcinoma adenoideo quístico (1,15)</b>	<b>Carcinoma secretor (1,16)</b>	<b>Carcinoma de células altas de polaridad reversa (1, 17,18)</b>	<b>Cistoadenocarcinoma mucinoso (1)</b>	
<b>Frecuencia</b>	<1% Histología similar al de glándulas salivales	< -0.2%	<0.1%	<0.1%	
<b>Frecuencia</b>	58-66	25-40	39-89 (media 64 años)	41-96 (mediana 61 años)	
<b>Grado</b>	I y II en 65%	Generalmente grado I y II	Generalmente grado I	Generalmente grado I	
<b>Actividad proliferativa</b>	Bajo	Baja. Ausencia de atipia nuclear, ausencia de alto índice mitótico	Bajo Expresión Ki67 ~20%	Bajo	
<b>Receptores hormonales</b>	RE negativo 73%, RP negativo 81%	Generalmente negativos	Generalmente negativos	Generalmente negativos	
<b>HER2</b>	Positivo 2.3%	Negativo	Negativo	Generalmente negativo	
<b>Afección ganglionar</b>		<b>3.9%</b>	<b>20-30%</b>	<10%	Muy raro
<b>Pronóstico</b>	Bueno SG 5a 90% SLE 5 años ~66%	Recurrencias Reportadas 12-20 años después	Bueno PLE 3-132 meses	Bueno	

Continúa en la pág. 174

**Tabla 4. Estirpes de buen pronóstico. Receptores hormonales generalmente negativos**

	<b>Carcinoma adenoideo quístico (1,15)</b>	<b>Carcinoma secretor (1,16)</b>	<b>Carcinoma de células altas de polaridad reversa (1, 17,18)</b>	<b>Cistoadenocarcinoma mucinoso (1)</b>
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	Recomendado Cirugía conservadora con márgenes negativos + RT es equivalente a la mastectomía. 3.9% de enfermedad ganglionar, omitir estadiificación solo como decisión individualizada	Recomendado	Recomendado	Recomendado
<b>Quimioterapia</b>	Beneficio incierto	Beneficio incierto	Beneficio incierto	Beneficio incierto
<b>Hormonoterapia</b>	Beneficio incierto	Recomendado*	Recomendado*	Recomendado*
<b>Radioterapia</b>	Si incrementa SV en cirugía conservadora	Beneficio incierto Recomendado en cirugía conservadora	Beneficio incierto	Beneficio incierto

RE: receptores de estr.genio; RP: receptores de progesterona; SV: supervivencia.

\* Recomendado en receptores hormonales positivos (estrógeno y/o progesterona).

Tabla 5. Estirpes de pronóstico intermedio

Carcinoma apocrino (19, 20)	
<b>Frecuencia</b>	0.3-4%
<b>Edad de presentación</b>	52-61
<b>Grado</b>	Grado II: 50-56%
<b>Actividad proliferativa</b>	p53, 29%; Bcl-2, 25%; índice MIB-1 29%
<b>Receptores hormonales</b>	Generalmente RH negativos. Receptores androgénicos generalmente positivos
<b>HER2</b>	Positivo en 33-54%
<b>Afección ganglionar</b>	21-26%
<b>Pronóstico</b>	Mejor que carcinoma invasor
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	Recomendado
<b>Quimioterapia</b>	Recomendado
<b>Hormonoterapia</b>	Recomendado* (inhibidor de aromatasa)
<b>Terapias blanco/Inmunoterapia</b>	Poca evidencia con anti-HER Susceptible de terapias blanco Puede incluirse para terapia con anti PD1 en caso de fenotipo triple negativo
<b>Radioterapia</b>	Recomendado

**RH:** receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona); **MIB:** anticuerpo específico dirigido contra la proteína Ki-67 que expresa un índice de proliferación.

\* Recomendado en receptores hormonales positivos (estrógeno y/o progesterona).

**Tabla 6. Estirpes de mal pronóstico**

	<b>Carcinoma metaplásico (21, 22, 23)</b>	<b>Carcinoma metaplásico subtipo células escamosas (21, 22, 23)</b>	<b>Carcinoma neuroendocrino (1,10,11, 24)</b>	<b>Carcinoma micropapilar invasor (25)</b>
<b>Frecuencia</b>	0.2-0.6% Se dividen en epiteliales puros y mixtos	0.1%, Son tumores con car- cinoma de tipo escamoso en >90%	Células pequeñas: 0.1% Células grandes: <0.1%	Puro: 0.9-2%
<b>Edad de presentación</b>	46-61	54-64	43-70	52.5
<b>Grado</b>	Generalmente grado III	Generalmente grado III	Grado III	Grado II-III en 75%
<b>Actividad proliferativa</b>	Alta. Ki67 y p53 elevados	Alta. Ki67 elevado y citoqueratinas 5 y 6 positivos, EGFR positivo en 85%, y p63 positivo en 70%	Alta	Alta
<b>Receptores hormonales</b>	RH negativos 70-100%	RH negativos >85%	RE positivos 30-50% RP positivos <30%	RE positivos 61-100% RP positivos 46-86%
<b>HER2</b>	Generalmente negativo	Generalmente negativo	Negativo	Positivo en 50%
<b>Afección ganglionar</b>	<30%. Alta capacidad para metastatizar	-30%	~40%	66-100%
<b>Pronóstico</b>	SV 5 años 63% SV de 8 meses posterior a recurrencia	SV 5 a.os 50-67%	Peor que carcinoma ductal invasor.	Recurrencias locales 22-71% a 30 meses

Continúa en la pág. 177

**Tabla 6. Estirpes de mal pronóstico**

	<b>Carcinoma metaplásico (21, 22, 23)</b>	<b>Carcinoma metaplásico subtipo células escamosas (21, 22, 23)</b>	<b>Carcinoma neuroendocrino (1,10,11, 24)</b>	<b>Carcinoma micropapilar invasor (25)</b>
<b>Tratamiento quirúrgico</b>	Recomendado. Generalmente mastectomía por ser tumores de gran tamaño		Cirugía conservadora con margen negativo	
<b>Quimioterapia</b>	Poco beneficio. Doxorubicina, ifosfamida		Antraciclinas o Taxanos	
<b>Hormonoterapia</b>	Recomendado*	Recomendado*	Recomendado*	Recomendado*
<b>Terapia blanco</b>	Potencial beneficio con inhibidores de la tirosina cinasa y de la vía PI3K–Akt y MAPK	Se ha sugerido inhibidores de EGFR	En estudio antiangiogénicos e inhibidores mTOR	Recomendado
<b>Radioterapia</b>	Poca evidencia en beneficio	Iniciar lo antes posible por el alto riesgo de recurrencia local, aunque la radiosensibilidad es cuestionable	Recomendado, aunque con beneficio cuestionable en SV	Recomendado

**RH:** receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona); **RE:** receptores de estrógeno; **RP:** receptores de progesterona; **PLE:** periodo libre de enfermedad; **SV:** supervivencia; **EGFR:** receptor del factor de crecimiento epidérmico; **MAPK:** mitogen-activated protein kinase.

\*Recomendado en receptores hormonales positivos (estrógeno y/o progesterona).

## **XVIII. TOXICIDAD MEDIATA/TARDÍA DEL MANEJO SISTÉMICO Y LOCORREGIONAL**

### **1. 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 éstas resulta fundamental, dado el gran impacto que producen en la calidad de vida de las supervivientes.<sup>1</sup>

#### **1.1 Cardiotoxicidad**

##### **1.1.1 Antraciclinas**

La cardiotoxicidad relacionada al 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 2 $\beta$ , manifestándose en el ecocardiograma con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esta toxicidad es dosis dependiente y aumenta considerablemente cuando las dosis acumuladas de doxorubicina son mayores de 400mg/m<sup>2</sup> y de 900mg/m<sup>2</sup> para epirrubicina. La incidencia es variable y dependiente de diferentes factores asociados y del método con el cual se evalúa la función cardiaca; se ha reportado en adultos desde un 7% por FEVI a un 45% por *strain* cardiaco.<sup>2</sup>

Factores de riesgo asociados:

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

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

- Insuficiencia cardiaca congestiva.
- Palpitaciones.
- Arritmias.

- Elevación de biomarcadores como troponinas, péptido natriurético (BNP).

La falla 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 de >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 rutinaria agentes cardioprotectores (IECAS, ARA II, estatinas, ácido acetilsalicílico), a menos que tengan indicaciones adicionales.
- Monitorización clínica de síntomas y en su caso referencia oportuna a cardiología.

### 1.1.2 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 es del todo comprendida pero no es dosis dependiente y se relaciona con el daño causado por el bloqueo anti-HER2 a nivel de los miocitos cardíacos. La incidencia de insuficiencia cardíaca 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 inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden mejorar la FEVI, sin embargo no se recomiendan de manera rutinaria.<sup>6</sup>

### 1.1.3 Recomendaciones:

- Ecocardiograma, MUGA o en casos especiales resonancia magnética cardíaca antes del inicio del tratamiento anti-HER2 y cada tres meses hasta finalizarlo (meses 0, 3, 6, 9 y 12). En pacientes con enfermedad metastática 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 de  $\geq 10\%$  del basal) se debe suspender el tratamiento y abordar la insuficiencia cardíaca.
- Bajo la estrecha supervisión de cardiología es posible reiniciar el tratamiento si la FEVI mejora.

## 1.2 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 0.48% a los 10 años de finalizado el tratamiento. En comparación a 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.<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 mieloide asociada a tratamiento en pacientes con exposición previa a agentes citotóxicos y presenten manifestaciones clínicas y de laboratorio (pancitopenia, leucocitosis, blastos o células inmaduras en sangre periférica o médula ósea) compatibles con síndromes leucémicos.<sup>9</sup>

Finalmente, con la reciente aprobación por la FDA de los inhibidores PARP 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>

### 1.3 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 es considerada dosis dependiente, 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 sensitivos (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 30mg al día por 1 semana y aumento a 60mg 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 es 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>
- 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.

## 1.4 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 sólo 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, anormalidades 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: sólo 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>

## 1.5 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 endócrina. 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 neuro psicólogo.<sup>25</sup>

### 1.6 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 (TRH), como tratamiento para los síntomas menopáusicos, cuenta con evidencia controversial, debido a que las variables en estos estudios son difíciles de controlar (TRH 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 loco regionales 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 tienen 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 tamoxifen.<sup>30</sup>
- La gabapentina y 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 laser vaginal, mostrando este último método resultados prometedores, pero inciertos a largo plazo.<sup>32</sup>
- Uso de estrógenos vaginales pueden ser de utilidad en intervalos cortos para el tratamiento de resequedad vaginal refractaria.<sup>33</sup>

### 1.7 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 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> Una revisión más detallada de este tema se puede encontrar en el capítulo sobre el cáncer de mama en mujeres jóvenes (Capítulo XIII). 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> Este tema se aborda de manera más detallada en el capítulo de mujeres jóvenes.

### 1.8 Eventos musculoesqueléticos

El uso de inhibidores de aromatasa se encuentra relacionado a mialgias, artralgias, rigidez articular, 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.
- 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 aromatasas diferente puede mejorar los síntomas.<sup>39</sup>

## 1.9 Incremento ponderal

El 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 inclusive 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>

## 1.10 Diarrea asociada a tratamiento

La diarrea asociada a tratamiento normalmente se encuentra relacionada a quimioterapia, sin embargo, el uso de nuevas terapias en el tratamiento adyuvante para cáncer de mama (neratinib, abemaciclib, pertuzumab, capecitabina), se han 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 afección 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 *C. difficile*. Se debe valorar reducción de dosis o suspensión del tratamiento.

### 1.11 Eventos adversos inmuno relacionados

El uso de inhibidores de *check-point* está asociado a eventos adversos inmuno relacionados (EAI). Su incidencia y el tipo específico de toxicidad es variable. Sin embargo, los ensayos clínicos describen cualquier grado de toxicidad de 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 inmuno reguladores (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 en base a la respuesta a inmuno reguladores, la severidad del evento y las opciones de tratamiento disponibles.<sup>45</sup>

### 1.12 Antiresortivos 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 antiresortivos óseos es bien tolerada, su uso se puede asociar a efectos adversos indeseables y poco frecuentes.

- Hipocalcemia: su incidencia varía desde 6.8 a 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 antiresortivos 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 de 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 antiresortivos óseos. En caso de presentarse osteonecrosis de mandíbula, la paciente deberá recibir analgesia, colutorios, antibióticos y debridaciones.<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 éste.<sup>48,49</sup>

### 1.13 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.

## 2. Toxicidad por radioterapia (RT)

Es obligatorio el empleo de radioterapia conformar 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>1,2</sup>

### 2.1 Toxicidad aguda

- Fatiga. Es mayor a la mitad del tratamiento y permanece así hasta 4-8 semanas posteriores al término de la RT.<sup>3</sup>
- Esofagitis. Puede aparecer a partir de la segunda semana de tratamiento en pacientes con radioterapia a la región supraclavicular y se resuelve por completo 2-3 semanas posteriores a ella.<sup>4</sup>

- Dermatitis. Hasta 95% de las personas desarrollarán radiodermatitis grado 1. El grado de afección de la piel depende de múltiples factores. Esta complicación es reversible y no amerita suspensión del tratamiento, únicamente manejo adecuado y seguimiento estrecho.<sup>5-7</sup>

#### 2.1.1 Toxicidad subaguda y crónica

#### 2.1.2 Hipotiroidismo.

Hasta 21% de las personas pueden desarrollarlo durante los primeros 9 meses posteriores al término de radioterapia cuando se trata la región supraclavicular. Idealmente deben tomarse pruebas de función tiroidea antes de iniciar la radioterapia y durante los primeros 6 meses posteriores al término de esta con seguimiento semestral durante los siguientes 5 años.<sup>8</sup>

#### 2.1.3 Neumonitis.

La toxicidad pulmonar se produce en 1%-5% de pacientes con cáncer de mama y radioterapia. 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>9</sup>

#### 2.1.4 Toxicidad cardíaca y cardioprotección.

La toxicidad cardíaca 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 6 meses de haber finalizado radioterapia en pacientes con cáncer de mama izquierda.<sup>10</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>11,12</sup>

#### 2.1.5 Linfedema.

En pacientes que sometidas a ganglio centinela y radioterapia a pared torácica, la adición de radioterapia ganglionar no aumenta el riesgo de linfedema. En contraste, este riesgo aumenta significativamente en pacientes que se someten a disección axilar y radioterapia a pared torácica o disección axilar y radioterapia a pared torácica y ganglios regionales.<sup>13</sup> Para mayores detalles acerca del manejo y el abordaje para pacientes

que desarrollan linfedema, este tema se aborda de manera extensa en el capítulo de rehabilitación (Capítulo XXII).

### 2.1.6 Cáncer inducido por radiación.

Existe un aumento en el riesgo de segundas neoplasias no mamarias asociadas a la radioterapia a pared torácica por cáncer de mama (1.12 RR). El riesgo de padecer cáncer de pulmón, esofágico o sarcoma inducido por radiación debe tomarse en cuenta durante la planeación de radioterapia (1.39 RR, 1.53 RR y 2.53 RR respectivamente).<sup>14</sup>

## **XIX. INTEGRACIÓN DE CUIDADOS DE SOPORTE Y PALIATIVOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO**

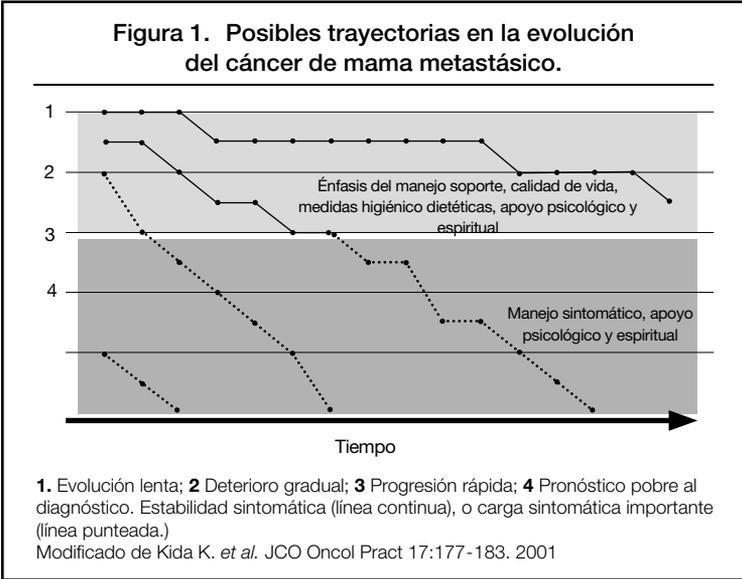
### **1. Introducción**

Los avances en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama y el diagnóstico temprano han mejorado la supervivencia.<sup>1-3</sup> Sin embargo, el cáncer de mama metastásico o recurrente continúa siendo una enfermedad incurable, aunque tratable.<sup>4</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>5</sup>

Las prioridades de soporte o cuidados paliativos de las personas con cáncer de mama avanzado varían a 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 (**Figura 1**).<sup>6</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>5,7</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>8</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>9</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**), 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>4,10,11</sup>

**Tabla 1. Integración de los cuidados de soporte y paliativos en la atención oncológica estándar: Actualización de la Guía de práctica clínica, (ASCO). Recomendación principal**

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).

Continúa en la pág. 191

**Tabla 1. Integración de los cuidados de soporte y paliativos en la atención oncológica estándar: Actualización de la Guía de práctica clínica, (ASCO). Recomendación principal**

Los componentes esenciales de los servicios de cuidados de soporte y paliativos deben incluir:

- Capacidad para establecer relaciones empáticas y comprometidas con pacientes y familiares.
- Manejo de síntomas, distrés y deterioro funcional (por ejemplo, dolor, disnea, fatiga, insomnio, ansiedad, depresión, etc.).
- Estrategias para evaluar y educar sobre el concepto de enfermedad y pronóstico.
- Orientación para establecer metas de tratamiento.
- Evaluación y soporte de los mecanismos y necesidades de afrontamiento.
- Asistencia con toma de decisiones médicas.
- Coordinación con otros especialistas.
- Criterios de referencia y contrarreferencia.

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).

Modificado de: [www.asco.org/palliativecare-guideline](http://www.asco.org/palliativecare-guideline) and [www.asco.org/guidelineswiki](http://www.asco.org/guidelineswiki)

## 2. 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:

- 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.

El dolor, la fatiga, disnea, náusea, depresión, ansiedad e insomnio son los síntomas más frecuentes.<sup>1</sup> Para obtener los mejores resultados de acuerdo con la etapa de la enfermedad y la carga sintomática deben incluirse en la toma de decisiones a médicos, personal paramédico, pacientes y cuidadores.<sup>1</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.

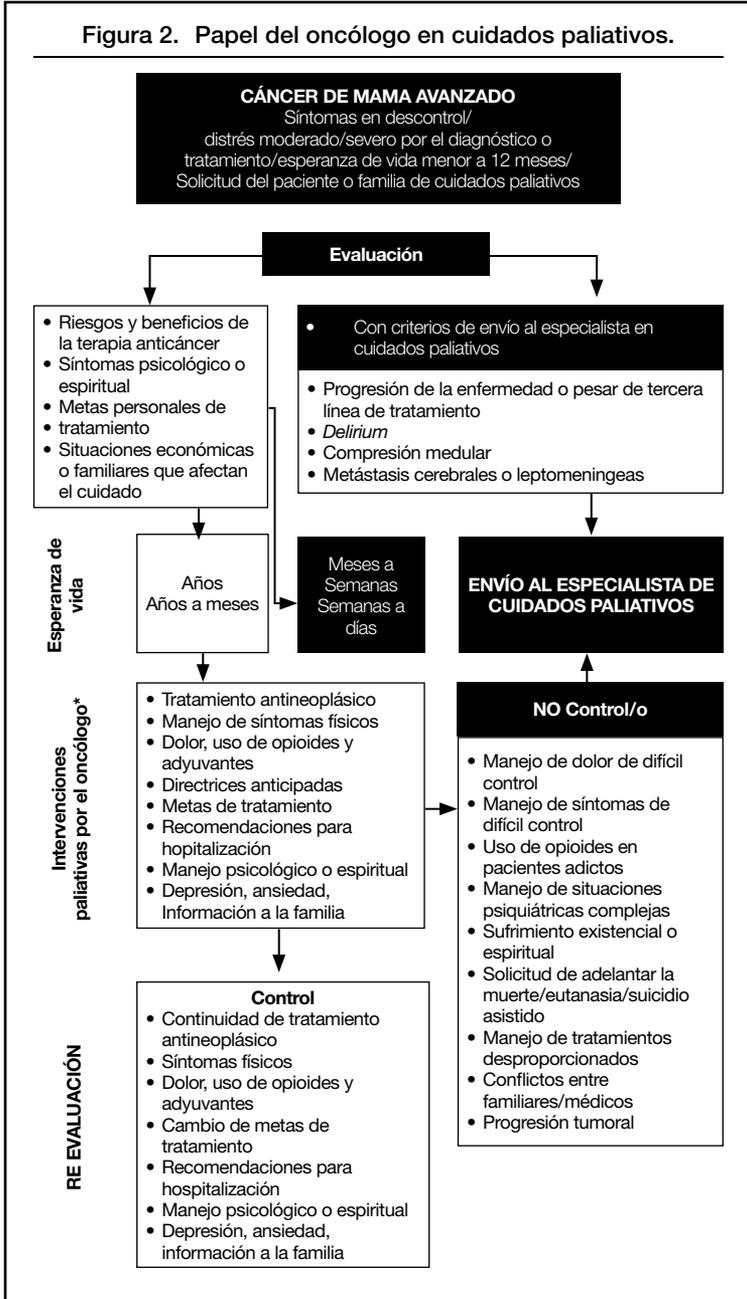
Esta evaluación de varios dominios no es común en las consultas oncológicas, que de manera habitual se enfocan principalmente en el tratamiento del cáncer, la respuesta a esta y las complicaciones médicas, mientras se subvalúan los síntomas y las habilidades de afrontamiento, y la manera sistemática que realizan los servicios de cuidados de soporte y paliativos.<sup>2-5</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, la opinión del oncólogo sobre el beneficio del envío a cuidados de soporte y paliativos, debe ser considerada (**Figura 2**).<sup>3,6</sup>

### **3. 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>1,2</sup>

Figura 2. Papel del oncólogo en cuidados paliativos.



### 3.1 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>3-5</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 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>4</sup>

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

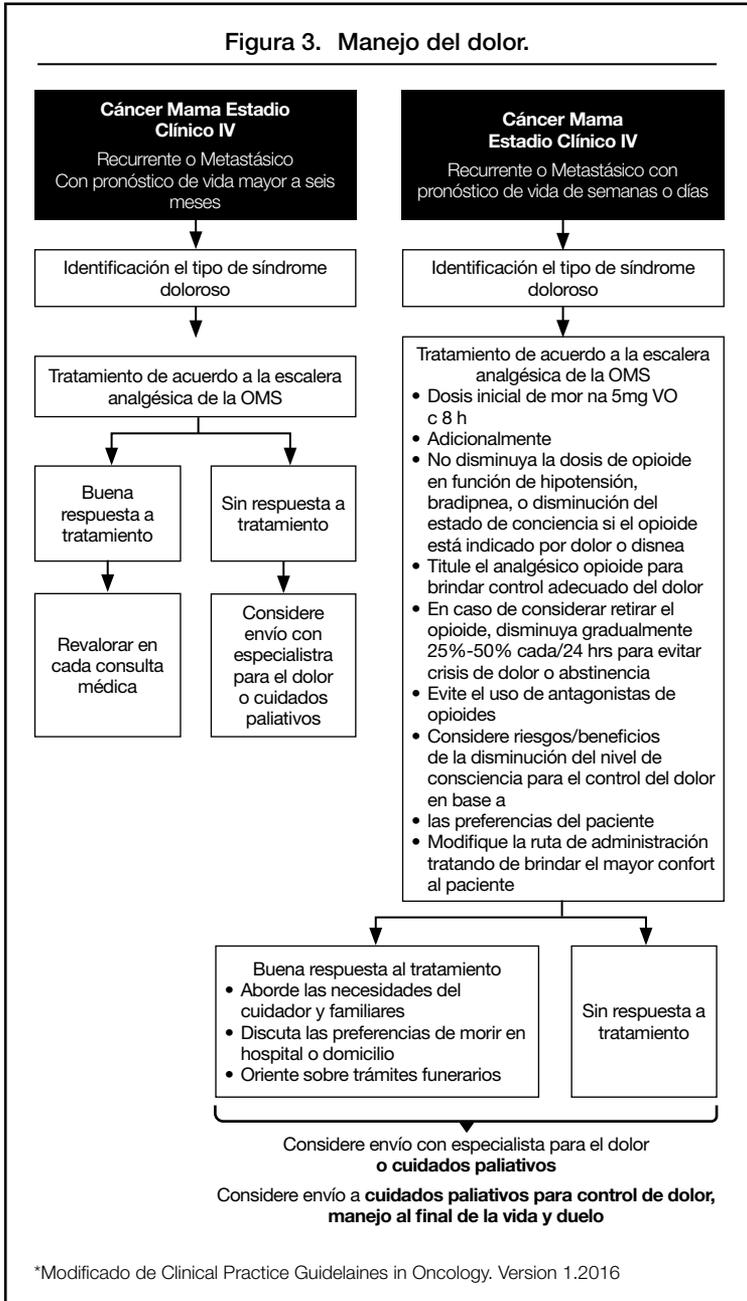
- Brindar indicaciones médicas claras y por escrito.
- Enfatizar la importancia de contactar al médico, en caso de descontrol del dolor.
- Brindar estrategias de afrontamiento y auto-manejo.
- Identificar las expectativas del paciente en el control de síntomas.
- Brindar herramientas para evitar el desgaste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

### 3.2 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 cardiaca, 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>3-5</sup>

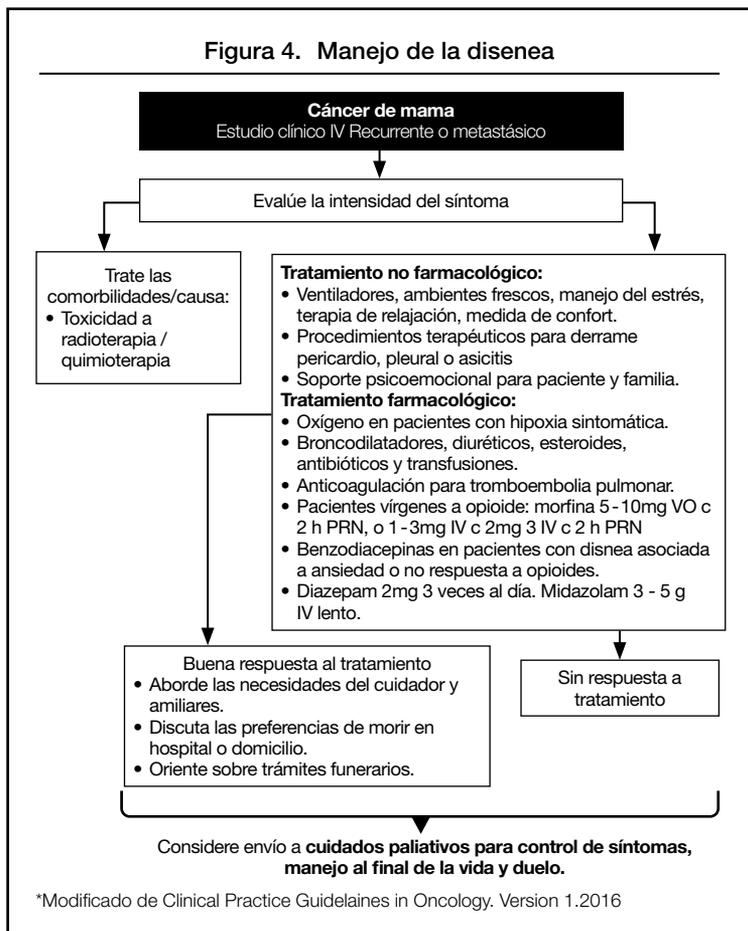
- Brindar técnicas de respiración.
- Acondicionar el área física en el domicilio.
- Implementar medidas no farmacológicas.

Figura 3. Manejo del dolor.



\*Modificado de Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2016

Figura 4. Manejo de la disnea



### 3.3 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.

### 3.4 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 corticoesteroides mejoran el apetito, sin embargo, su uso prolongado ocasiona múltiples efectos secundarios.

### 3.5 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 el 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 (CAM).

#### 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.

## XX. GENÉTICA Y CÁNCER MAMARIO

### 1. 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>1,2</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>2-4</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 variantes patogénicas 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>3-6</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 de 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>6,7</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>4</sup> Es esencial que el personal de 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 1**).<sup>6,7</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.

**Tabla 1. Criterios de la National Comprehensive Cancer Network versión 1 2023**

---

Individuos con familiar portador de variante patogénica o probablemente patogénica (solo se buscará la VP conocida en la familia).*
Individuo con antecedente de prueba molecular parcial o limitada.

---

Continúa en la pág. 199

**Tabla 1. Criterios de la National Comprehensive Cancer Network versión 1 2023**

Diagnóstico a cualquier edad:

- Indicaciones terapéuticas (cáncer metastásico, HER2-). (inhibidores de PARP).
- Tumor triple negativo.
- Tumores primarios múltiples (sincrónicos o metacrónicos).
- Cáncer de mama lobulillar con historia personal o familiar de cáncer gástrico difuso.
- Varón con cáncer de mama.
- Ascendencia judía Askenazi.

Historia familiar:

- $\geq 1$  familiar cercano con: cáncer de mama  $\leq 50$  años.
- Hombre con cáncer de mama.
- Cáncer de ovario.
- Cáncer de páncreas.
- Cáncer de próstata metastásico, de alto o muy alto riesgo.
- $\geq 3$  diagnósticos de cáncer de mama en el paciente y/o familiares cercanos (1º, 2º o 3º grado).
- $\geq 2$  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.

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>7,8</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>7</sup>

El fenotipo tumoral triple negativo se relaciona principalmente con variantes patogénicas 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>9,10</sup>

En población mexicana un 30-40% de los casos diagnosticados con SC-MOH 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>11</sup>

## **2. 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>1</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).

## **3. 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>1,2</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 (ver Capítulo IX. Manejo del cáncer de mama temprano y Capítulo III. Prevención primaria).

# **XXI. ASPECTOS PSICOONCOLÓGICOS EN CÁNCER MAMARIO**

## **1. 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 prematuro 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.

## 2. Problemas psicológicos

Dentro de los problemas psicológicos más prevalentes en pacientes con cáncer de mama se encuentra el distrés, definido por la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* como: *una experiencia emocional desagradable de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual, emocional), social y/o espiritual, que interfiere con la capacidad para enfrentar el cáncer, sus síntomas físicos y/o su tratamiento.*<sup>1</sup>

El 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>2</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>3,4</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>5</sup> Las personas más afectadas son aquellas que tienen pocas habilidades de resolución de problemas, problemas conyugales previos al diagnóstico y que difieren en sus percepciones y expectativas respecto al cáncer.<sup>6</sup>

## 3. Evaluación

La **Tabla 1** muestra cuatro herramientas breves, validadas en español, que pueden ser utilizadas para identificar a los pacientes y parejas con necesidades de intervención psicosocial.

**Tabla 1. Evaluación y tratamiento psico-oncológico**

Objetivo	Instrumento	Periodo de tratamiento	Alternativas terapéuticas
<b>Pacientes con cáncer de mama</b>			
<b>Evaluar el nivel de malestar emocional, necesidades, apoyo social y afrontamiento.</b>	Termómetro de Distrés	Diagnóstico. Inicio de tratamiento.	Información Psico-educación. Validación emocional. Técnicas de relajación.
<b>Evaluar el nivel de síntomas de ansiedad y depresión.</b>	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión	Periodo de tratamiento. Recurrencia de la enfermedad.	Terapia cognitivo conductual, psiquiatría y/o neurología.
	HADS.	Tratamiento paliativo.	Terapia de dignidad.
<b>Parejas y cuidadores primarios informales de las pacientes</b>			
<b>Conocer el grado de ajuste (acuerdo) que consideran las parejas dentro de su relación.</b>	Escala de Ajuste Diádico.	Diagnóstico. Inicio de tratamiento. Periodo de tratamiento.	Información. Psico-educación. Terapia cognitivo conductual.
<b>Evaluar el nivel de sobrecarga asociado al cuidado de la paciente.</b>	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. Referencias: 1,2.

## 4. Terapia psicológica

### 4.1 Terapia cognitivo-conductual

Por sus siglas TCC, es una alternativa terapéutica para personas con cáncer. Su objetivo es modificar las cogniciones y conductas que compli- can los problemas de salud a través de técnicas basadas en la evidencia, buscando corregir patrones de pensamiento y creencias irracionales aso-

ciadas 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: 1) abordaje de problemas psicológicos asociados al diagnóstico, tratamiento, periodo de seguimiento y 2) manejo de efectos secundarios del tratamiento oncológico como: náusea, vómito, 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>2</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>2</sup>

## 4.2 Terapia de dignidad

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

## 5. 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.

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

## **XXII. REHABILITACIÓN FÍSICA DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA**

### **1. 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>1</sup> con el tratamiento oncológico (quimioterapia o radioterapia), 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 a la persona a las circunstancias que han cambiado con la enfermedad y su tratamiento.

### **2. 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 radioterapia. El sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo e impactan negativamente los resultados del tratamiento.<sup>1-4</sup> Instaurar una rehabilitación oportuna es fundamental.<sup>5</sup>

El linfedema tiene como complicaciones:<sup>6</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.

## 2.1 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.

## 2.2 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 por 7 días, ya que los capilares linfáticos en la axila tardan ese tiempo en restablecerse.

A partir del octavo día se debe iniciar el movimiento del brazo, con ejercicios pasivos (con ayuda de otra persona) de flexión, abducción y rotación de hombro. Una vez logrado el arco de movimiento completo 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 (20-30mmHg), 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>7,8</sup> o tratamiento físico combinado (TFCL).<sup>9</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>9</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, fisiológica-

mente estimula los receptores aferentes, ejerciendo un cambio de presión intersticial complementando favorablemente la intervención.<sup>10</sup>

La presoterapia secuencial con una presión de trabajo entre 20 y 40mmHg 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>11</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>12</sup> alteración de la imagen corporal, y disminución de la libido.<sup>13</sup>

### **3. 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>1,2</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 descongestionante compleja o tratamiento físico combinado. Adicionalmente será importante capacitar al cuidador/a primario/a en las técnicas para mantener, mejorar o disminuir la discapacidad.

## **XXIII. CÁNCER DE MAMA DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO**

### **1. Introducción**

La equidad de género se refiere al trato justo e igualitario entre individuos de todos los géneros, así como a la ausencia de discriminación por este motivo. Esto incluye garantizar que las oportunidades, los derechos y las responsabilidades sean iguales para todos los individuos y que se tenga el mismo acceso a los recursos y la misma capacidad de participar en todos los aspectos de la sociedad. La equidad de género también implica abordar y desafiar las normas y estereotipos sociales y culturales que refuerzan la discriminación y la desigualdad.

La equidad de género para los pacientes con cáncer de mama se refiere a garantizar que las personas reciban un trato justo y equitativo, con acceso a los recursos y a la atención relacionada con el cáncer de mama. Se debe garantizar que la detección oportuna, el diagnóstico y las opciones de tratamiento estén disponibles y sean accesibles para las personas de todos los géneros, independientemente del sexo asignado al nacer. Asimismo, tener en cuenta las necesidades y preocupaciones específicas de los diferentes géneros al diseñar estudios de investigación y planes de tratamiento, reconociendo que el cáncer de mama puede afectar a las personas de manera diferente, según su identidad de género y sus experiencias. También se debe brindar apoyo y recursos para todos los aspectos sociales, psicológicos y culturales del cáncer de mama, que pueden diferir según el género.

## 2. Atención a grupos vulnerables

De acuerdo con la encuesta nacional de salud (ENSANUT 2018-19), el 18.7% de la población no tiene acceso a los servicios de salud.<sup>1</sup> Las barreras para el acceso a éstos son económicas, geográficas y culturales, incluyendo las valoraciones y prácticas de discriminación y diversas formas de violencia dirigidas hacia las personas usuarias cuando reciben atención médica.<sup>1</sup> Los pueblos indígenas, las personas mayores, las mujeres y los migrantes son, con mayor frecuencia, víctimas de estas prácticas discriminatorias.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda otorgar un trato adecuado a la población, sin discriminación.<sup>2</sup> El concepto de trato adecuado (o digno) se refiere a la dimensión interpersonal de la atención y se fundamenta en los derechos humanos.<sup>3</sup>

Swami<sup>4</sup> demostró en un análisis de 2'282,691 mujeres en EUA, que las mujeres latinas tienen un menor nivel económico y educativo que las de otro origen, así como menos seguros médicos y, por otro lado, una mayor proporción de tumores en etapas avanzadas, en comparación con las mujeres no hispanas (aOR 1.19, 95% CI 1.18-1.21;  $p < 0.01$ ). También se encuentra, que las mujeres de origen mexicano tienen mayor desigualdad y discriminación (aOR 1.55, 95% CI 1.51-1.60;  $p < 0.01$ ).

Las estrategias para mejorar los resultados relativos al cáncer de mama dependen del fortalecimiento primordial de los sistemas de salud, para suministrar los tratamientos que ya se sabe que son eficaces.<sup>5</sup> Los pilares para alcanzar dicha meta son: la promoción de la salud para el diagnóstico oportuno; y la gestión integral del cáncer de mama.

Se debe impartir educación sobre salud pública a las personas para mejorar su conocimiento de los signos y síntomas del cáncer de mama y

para que, junto con sus familias, entiendan la importancia de la detección y el tratamiento precoces. El resultado será que un mayor número de individuos acudirán a los profesionales de la salud, cuando identifiquen síntomas producidos por el cáncer de mama. Esto es posible incluso cuando no se disponga de equipo para la exploración mamográfica, lo cual es usual en muchos países.

La educación sobre salud pública debe combinarse con la educación de los trabajadores de la salud sobre los signos y síntomas del cáncer de mama temprano de modo que, cuando proceda, se derive la población a los servicios de diagnóstico.

El diagnóstico oportuno debe ir a la par del tratamiento efectivo del cáncer, que en muchos establecimientos de salud requiere un cierto grado de atención especializada de la enfermedad.

## 2.1 Recomendaciones

- Educación a las personas sobre reconocimiento de síntomas y signos.
- Educación al equipo de salud, para la evaluación y referencia oportunas.
- Aumentar el acceso a las pruebas de detección del cáncer de mama.
- Referencia oportuna los centros/instituciones de salud que cuenten con recursos e instalaciones para el tratamiento.
- Incrementar la disponibilidad de atención especializada del cáncer en áreas desatendidas.
- Mejorar la navegación del paciente, ya que muchas poblaciones vulnerables pueden no estar al tanto de los recursos que hay disponibles o pueden tener dificultades para acceder y transcurrir por el sistema de atención médica.
- Resolver las barreras culturales y lingüísticas, mediante el brindar servicios de traducción, así como el asegurar que los proveedores de atención médica sean culturalmente sensibles y respondan a las necesidades específicas de la comunidad a la que sirven.
- Promover la participación de la población en lo relativo a la atención de la salud y a la investigación basada en la comunidad, lo que puede conducir a intervenciones más eficaces y sostenibles, que aborden las necesidades específicas de la comunidad.
- Aumentar el financiamiento para la investigación del cáncer de mama puede ayudar a mejorar su comprensión e impacto sobre las poblaciones vulnerables, además de que puede conducir al desarrollo de nuevos tratamientos y exámenes de detección que sean más efectivos y accesibles para estas poblaciones.

Garantizar la cobertura de salud para las poblaciones vulnerables: esto puede ayudar a reducir la carga financiera asociada con la atención y el tratamiento del cáncer de mama y puede aumentar el acceso a los servicios preventivos y terapéuticos.

### **3. Otros grupos vulnerables: población transgénero**

El término “transgénero” es muy amplio e incluye a personas que no se identifican o conforman con las expresiones típicas, roles o conductas de género asociadas con el sexo masculino o femenino asignado al nacimiento. Las personas transgénero pueden identificarse ellas mismas en género no binario, no tener género o identificarse como femenino o masculino.<sup>1</sup>

Para este capítulo denominaremos mujeres transgénero a quienes se identifican con el género femenino, pero tuvieron sexo masculino al nacimiento. Los hombres transgénero se identifican con el masculino, pero tuvieron sexo femenino al nacimiento.

El número de individuos transgénero ha incrementado en los últimos años y con ello la necesidad de individualizar los métodos de prevención y detección oportuna de cáncer, así como de identificar los factores de riesgos particulares en esta población.

La incidencia de cáncer de mama en mujeres transgénero ha sido reportada en 4.1/100,000 individuos/año.<sup>1</sup> Es importante reconocer que la mayoría de los estudios no incluyeron la evaluación del riesgo genético individual.

Hasta el momento no se ha reportado una mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres trans, sin embargo, sí una incidencia mayor que en hombres cisgénero.<sup>1,2</sup>

La edad media al diagnóstico de cáncer de mama en población transgénero oscila entre 47-51 años (menor que en la población general).<sup>1</sup>

#### **3.1 Tratamiento hormonal y riesgo de cáncer de mama**

Para la transición sexual las personas experimentan cirugías y/o tratamientos hormonales para afirmación de género (GAHT; gender affirming hormonal treatment) cuando esto se realiza, se pueden identificar como transexuales.

Para la transición hombre a mujer suelen usarse protocolos con estrógenos exógenos, asociados a antiandrogénicos.

Hasta el momento, no hay evidencia suficiente para determinar cuáles individuos transgénero llevados a terapia hormonal tienen menor o mayor riesgo de padecer cáncer de mama, comparado con aquellos que no la recibieron. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para afirmar que el uso de terapia GAHT resulte en una incidencia incrementada de cáncer.<sup>3,4</sup>

### 3.2 Tamizaje

Se recomienda la realización de mastografía (con o sin tomosíntesis), a partir de los 40 años, en mujeres trans con antecedente o uso actual de hormonas durante 5 años o más.<sup>3</sup> No se recomienda el uso rutinario de ultrasonido o resonancia magnética para tamizaje.

En mujeres transgénero con edad de 25-30 años o más y antecedente de uso de hormonas durante 5 años, se podría realizar tamizaje con mastografía en caso de:<sup>3</sup>

- Antecedente personal de cáncer de mama.
- Antecedente de radiación a tórax entre los 10-30 años de edad.
- Predisposición genética a cáncer de mama.

No se recomiendan de forma rutinaria, estudios de tamizaje en mujeres trans que nunca hayan recibido tratamiento hormonal o éste fuera durante menos de 5 años.<sup>3</sup>

Para los hombres trans quienes conservan tejido mamario se recomienda mastografía anual a partir de los 40 años de edad.<sup>5</sup>

En hombres transgénero con tejido mamario y edad >30 años, se recomienda la realización de mastografía o ultrasonido o resonancia magnética en caso de:<sup>3</sup>

- Antecedente personal de cáncer de mama.
- Neoplasia lobular.
- Hiperplasia ductal atípica.

El tamizaje puede comenzar a los 25 años en caso de predisposición genética a cáncer de mama, antecedente de radiación a tórax y en quienes tengan un riesgo >20% de padecer cáncer de mama.<sup>6</sup>

Es importante considerar que siempre debe individualizarse el riesgo en cada paciente, así como la elección de método de imagen de acuerdo con la edad, características anatómicas y antecedentes personales y familiares.

### 3.3 Características del cáncer de mama en esta población

De acuerdo con los reportes de caso y revisiones, el principal síntoma de cáncer de mama en esta población, en la aparición de un nódulo en mama, la histología más común fue adenocarcinoma seguido de linfoma anaplásico de células grandes.<sup>4</sup> En relación al fenotipo, la mitad de los casos tuvieron receptores hormonales positivos.<sup>4</sup>

### 3.4 Recomendaciones

Hasta el momento, no existe información suficiente para realizar recomendaciones basadas en estudios clínicos, por lo que las sugerencias están basadas en la información publicada.

- En hombres trans (transición de mujer a hombre) sin mastectomía, se recomienda mastografía digital y/o con tomosíntesis anual a partir de los 40 años. En caso de riesgo elevado para cáncer de mama >20%) puede sugerirse US y RM contrastada.
- Mujeres trans (transición de hombre a mujer) con exposición a hormonas exógenas por 5 años o más se sugiere mastografía digital y/o con tomosíntesis anual a partir de los 40 años. En caso de riesgo elevado >20%), se recomienda mastografía digital y/o con tomosíntesis anual a partir de los 25-30 años.<sup>4</sup>
- El tratamiento debe ser extrapolado a la población cisgénero.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### I. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

1. Arnold M, Morgan E, Runggay H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022 Dec;66:15-23.
2. The Global Cancer Observatory, Globocan 2018. International Agency for Cancer Research. *Global Trends in Cancer*.
3. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Anuario de morbilidad 2015.
4. The Global Cancer Observatory. Globocan 2020 (México). International Agency for Cancer Research
5. Rodríguez-Cuevas SA, Guisa H, Labastida AS, et al. Resultados del primer programa de detección oportuna de cáncer de mama en México mediante pesquisa con mastografía. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2009;8(3):83-96
6. Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, et al. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):863-8.
7. Torres-Meza V. Se duplican los años de vida saludable perdidos por cáncer de mama. *Milenio Noticias* 19.10.2021
8. Unger-Saldaña K, Miranda A, Zarco-Espinosa G, et al. Health system delay and its effect on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. *Cancer*. 2015 Jul 1;121(13):2198-206.
9. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Sherwell-Cabello S, et al. Supervivencia de pacientes con Cáncer de Mama. Análisis por factores clínicos y patológicos. *Ginecol Obst Mex* 2016;84(8):498-506.

### II. INFORMACIÓN Y FACTORES DE RIESGO

1. DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS, et al, Hellman and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2023.
2. Reynoso-Noverrón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, et al. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol*. 2017 Dec;3(6):757-764.
3. Elme A, Utriainen M, Kellokumpu-Lehtinen P, et al. Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. *Anticancer Res*. 2013 Apr;33(4):1595-602.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) para la guía Survivorship Version 1.2022 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. Todos los derechos reservados. Accesado 10 de diciembre de 2022. Referenciado con permiso de las NCCN. Para visualizar la versión más reciente y completa de la guía, acceder en línea a NCCN.org.
5. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):36-46.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama. México: Secretaría de Salud; 2011.
7. Prevención, tamizaje y referencia oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Guías de Evidencia y Recomendación: Guía de Práctica Clínica. México: CENETEC; 2017.
8. Soto-Perez-de-Celis E, Smith DD, Rojo-Castillo MP, et al. Implementation of a School-Based Educational Program to Increase Breast Cancer Awareness and Promote Intergenerational Transmission of Knowledge in a Rural Mexican Community. *Oncologist*. 2017 Oct;22(10):1249-1256.
9. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) National Cancer Policy Board; Curry SJ, Byers T, Hewitt M, editors. *Fulfilling the Potential of Cancer Prevention and Early Detection*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003. 6, Improving Participation in Cancer Screening Programs. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223927/>
10. Oncology Education Committee, *Ideal Oncology Curriculum for Medical Schools: The Cancer Council Australia 2007*. Accesado 10 de diciembre de 2022. Disponible en: [https://www.cosa.org.au/media/1064/cosa\\_report\\_cca-ideal-oncology-curriculum\\_2007.pdf](https://www.cosa.org.au/media/1064/cosa_report_cca-ideal-oncology-curriculum_2007.pdf)
11. Leon-Rodríguez E, Molina-Calzada C, Rivera-Francomm, et al. Breast self-exam and patient interval associate with advanced breast cancer and treatment delay in Mexican women. *Clin Transl Oncol*. 2017 Oct;19(10):1276-1282.

### III. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(22):1652-962.
2. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA.* 2001 Nov 14;286(18):2251-6. doi: 10.1001/jama.286.18.2251.
3. National Institute for Healthcare and Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical Guideline [CG164] [Internet]. National Institute for Healthcare and Excellence; 25 de junio de 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>
4. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2942-62. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3122
5. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Mar;16(3):310-320. doi: 10.6004/jnccn.2018.0012.
6. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, et al. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013 Apr 16;158(8):604-14. doi: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00005.
7. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13;355(2):125-37. doi: 10.1056/NEJMoa062462.
8. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7):637-45. doi: 10.1001/jama.282.7.637
9. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Dec 1;96(23):1751-61. doi: 10.1093/jnci/djh319.
10. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010 Jun;3(6):696-706. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076.
11. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 1;37(19):1629-1637. doi: 10.1200/JCO.18.01779.
12. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2381-91. doi: 10.1056/NEJMoa1103507.

### IV. DIAGNÓSTICO TEMPRANO EVALUACIÓN DE LA MAMA POR IMAGEN

1. Monticciolo DL, Malak SF, Friedewald SM, et al. Breast Cancer Screening Recommendations Inclusive of All Women at Average Risk: Update from the ACR and Society of Breast Imaging. *J Am Coll Radiol.* 2021 Sep;18(9):1280-1288. doi: 10.1016/j.jacr.2021.04.021. Epub 2021 Jun 19.
2. Rodríguez-Suárez I, Cruz-Cruz VM, et al. Tamizaje de cáncer de mama: lo que el médico radiólogo debería saber. *Rev An Radiol México.* 2022;21(3):220-7.
3. Yuan W-H, Hsu H-C, Chen Y-Y, et al. Supplemental breast cancer-screening ultrasonography in women with dense breasts: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2020 Aug;123(4):673-88.
4. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer mamario. Novena revisión, Colima 2021; NOM-041-SSA-2011.
5. American Cancer Society. Recommendations for the Early Detection of Breast Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/american-cancer-society-recommendations-for-the-early-detection-of-breast-cancer>.

6. Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-229-SSA1-2002, Salud ambiental. Requisitos técnicos para las instalaciones, responsabilidades sanitarias, especificaciones técnicas para los equipos y protección radiológica en establecimientos de diagnóstico médico con rayos X [Internet]. Vol. 1, Diario Oficial de la Federación. Estados Unidos Mexicanos- Secretaría de Salud; 2002. p. 1-73. Available from: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM\\_229\\_SSA1\\_2002.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM_229_SSA1_2002.pdf)
7. American College of Radiology. ACR-AAPM-SIIM TECHNICAL STANDARD FOR ELECTRONIC PRACTICE OF MEDICAL IMAGING [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 17]. p. 1-23. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/elec-practice-medimag.pdf>
8. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, et al. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2017;55(6):1145-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2017.06.004>
9. Keating NL, Pace LE. Breast Cancer Screening in 2018: Time for Shared Decision Making. *JAMA*. 2018 May 1;319(17):1814-1815. doi: 10.1001/jama.2018.3388.
10. Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R, et al. Combined screening with mammography and ultrasound in a population-based screening program. *Eur J Radiol*. 2018 Apr;101:24-29. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.022.
11. Witten M, Parker CC. Screening Mammography: Recommendations and Controversies. *Surg Clin North Am*. 2018 Aug;98(4):667-75.
12. Engmann NJ, Scott CG, Jensen MR, et al. Combined effect of volumetric breast density and body mass index on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug;177(1):165-73.
13. Skaane P, Bandos AI, Niklason LT, et al. Digital Mammography versus Digital Mammography Plus Tomosynthesis in Breast Cancer Screening: The Oslo Tomosynthesis Screening Trial. *Radiology*. 2019 Apr;291(1):23-30.
14. Maxwell AJ, Michell M, Lim YY, et al. A randomised trial of screening with digital breast tomosynthesis plus conventional digital 2D mammography versus 2D mammography alone in younger higher risk women. *Eur J Radiol*. 2017 Sep;94:133-139.
15. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis: A Synopsis of the European Breast Guidelines. *Ann Intern Med*. 2020 Jan 7;172(1):46-56.
16. Chong A, Weinstein SF, McDonald ES, Conant EF. Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice. *Radiology* [Internet]. 2019;292(1):1-14. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6604796>
17. Patel BK, Covington M, Pizzitola VJ, et al. Initial Experience of Tomosynthesis-Guided Vacuum-Assisted Biopsies of Tomosynthesis-Detected (2D Mammography and Ultrasound Occult) Architectural Distortions. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Jun;210(6):1395-400.
18. Lehman CD, Wellman RD, Buist DSM, et al. Diagnostic Accuracy of Digital Screening Mammography With and Without Computer-Aided Detection. *JAMA Intern Med*. 2015 Nov;175(11):1828-37.
19. Zanardo M, Cozzi A, Trimboli RM, et al. Technique, protocols and adverse reactions for contrast-enhanced spectral mammography (CESM): a systematic review. *Insights Imaging*. 2019 Aug 2;10(1):76.
20. American College of Radiology. ACR BI-RADS atlas: breast imaging reporting and data system; mammography, ultrasound, magnetic resonance imaging, follow-up and outcome monitoring, data dictionary. 5<sup>th</sup> ed. Virginia: Reston; 2013.
21. Sung JS, Stampler S, Brooks J, et al. Breast Cancers Detected at Screening MR Imaging and Mammography in Patients at High Risk: Method of Detection Reflects Tumor Histopathologic Results. *Radiology*. 2016 Sep;280(3):716-22.
22. Malherbe K, Tafti D. Breast ultrasound. *Treasure Island (FL): StatPearls*; 2020.
23. Lee CI, Chen LE, Elmore JG. Risk-based Breast Cancer Screening: Implications of Breast Density. *Med Clin North Am*. 2017 Jul;101(4):725-41.
24. Marino MA, Avendano D, Zapata P, et al. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist*. 2020 Feb;25(2):e231-42.
25. Vidya R, Iqbal FM, Bickley B. Pre-operative axillary staging: should core biopsy be preferred to fine needle aspiration cytology? *Ecancermedicallscience*. 2017 Mar 7;11:724.
26. Lee SH, Chang JM, Kim WH, et al. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):61-9.
27. Kaiser WA. Breast magnetic resonance imaging: principles and techniques. *Semin Roentgenol*. 2007 Oct;42(4):228-35.

28. Teller P, Jefford VJ, Gabram SGA, et al. The utility of breast MRI in the management of breast cancer. *Breast J.* 2010;16(4):394-403.
29. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, et al. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection—a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 Aug;32(22):2304-10.
30. Clauser P, Mann R, Athanasiou A, et al. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. *Eur Radiol.* 2018 May;28(5):1909-18.
31. Hruska CB, Corion C, de Geus-Oei L-F, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Molecular Breast Imaging with Dedicated  $\gamma$ -Cameras. *J Nucl Med Technol [Internet].* 2022;50(2):103-10. Available from: <https://tech.snmjournals.org/content/50/2/103>
32. American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of molecular breast imaging (MBI) using a dedicated gamma camera [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 17]. p. 1-13. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MBI.pdf>
33. National Comprehensive Cancer Network 0. NCCN guidelines for breast cancer with evidence block Version 4.2022. 2022.
34. Salvadori J, Odille F, Verger A, et al. Head-to-head comparison between digital and analog PET of human and phantom images when optimized for maximizing the signal-to-noise ratio from small lesions. *EJNMMI Phys.* 2020 Feb 21;7(1):11.
35. Miyake KK, Kataoka M, Ishimori T, et al. A Proposed Dedicated Breast PET Lexicon: Standardization of Description and Reporting of Radiotracer Uptake in the Breast. *Diagnostics (Basel).* 2021 Jul 15;11(7):1267.
36. Glass SB, Shah ZA. Clinical utility of positron emission mammography. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2013 Jul;26(3):314-9.
37. Kalles V, Zografos GC, Provatopoulou X, et al. The current status of positron emission mammography in breast cancer diagnosis. *Breast Cancer.* 2013 Apr;20(2):123-30.
38. Satoh Y, Kawamoto M, Kubota K, et al. Clinical practice guidelines for high-resolution breast PET, 2019 edition. *Ann Nucl Med.* 2021 Mar;35(3):406-414.
39. Grueneisen J, Nagarajah J, Buchbender C, et al. Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging for Local Tumor Staging in Patients With Primary Breast Cancer: A Comparison With Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Invest Radiol.* 2015 Aug;50(8):505-13.
40. Zhang C, Liang Z, Liu W, et al. Comparison of whole-body 18F-FDG PET/CT and PET/MRI for distant metastases in patients with malignant tumors: a meta-analysis. *BMC Cancer [Internet].* 2023;23(1):37. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10493-8>.

## V. PROCEDIMIENTOS DE INTERVENCIÓN GUIADOS POR IMAGEN (MAMA Y CADENAS GANGLIONARES)

1. Rochat CJ, Baird GL, Lourenco AP. Digital Mammography Stereotactic Biopsy versus Digital Breast Tomosynthesis-guided Biopsy: Differences in Biopsy Targets, Pathologic Results, and Discordance Rates. *Radiology.* 2020 Mar;294(3):518-27.
2. Shah AD, Mehta AK, Talati N, et al. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? *Clin Imaging.* 2018;52:123-36.
3. Adepoju L, Qu W, Kazan V. The evaluation of national time trends, quality of care, and factors affecting the use of minimally invasive breast biopsy and open biopsy for diagnosis of breast lesions. *Am J Surg.* 2014 Sep;208(3):382-90.
4. Kapoor MM, Patel MM, Scoggins ME. The Wire and Beyond: Recent Advances in Breast Imaging Pre-operative Needle Localization. *RadioGraphics [Internet].* 2019;39(7):1886-906. Available from: <https://doi.org/10.1148/rg.2019190041>
5. Ahmed M, Douek M. Sentinel node and occult lesion localization (SNOLL): a systematic review. *Breast.* 2013 Dec;22(6):1034-40.
6. Cebrecos I, Sánchez-Izquierdo N, Ganau S, et al. Radioactive and non-radioactive seeds as surgical localization method of non-palpable breast lesions. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2022 Mar-Apr;41(2):100-107. doi: 10.1016/j.remnie.2022.01.002. Epub 2022 Feb 19.

7. Olmos RAV, Orsini F, Giammarile F, et al. Nuclear Oncology: From Pathophysiology to Clinical Applications [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1451–80. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-26236-9\\_55](https://doi.org/10.1007/978-3-319-26236-9_55)
8. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Gunay EC, et al. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):1003–7.

## VI. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

1. Morrow M, van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology, American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline of margins of breast-conserving with whole breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2016;34:4040–6.
2. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2017.
3. Guidi A, Tworek J, Mais D, et al. Breast specimen processing and reporting with an emphasis on margin evaluation. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:496–506.
4. Tan PH, Ellis IO, Allison K. The World Health Organization (WHO) Classification of Breast Tumours. 5<sup>th</sup> Ed. World Health Organization; 2019.
5. Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. Version: 4.8.0.0 Protocol Posting Date: December 2022.
6. Kos Z, Roblin E, Kim RS, Michiels S, Gallas BD, et al. Pitfalls in assessing stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs) in breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2020 May 12;6:17.
7. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group. *Ann Oncol*. 2015;26:259–27.
8. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: a report of the International Immuno-Oncology. *Semin Cancer Biol*. 2018;52:16–25.
9. Yang X, Rao J, Yang W, et al. Evaluation of the predictive and prognostic values of stromal tumor-infiltrating lymphocytes in HER2-positive breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. *Target Oncol*. 2018;13(6):757–67.
10. Laenholm AV, Callagy G, Balancin M, et al. Incorporation of TILs in daily breast cancer care: how much evidence can we bear? *Virchows Arch*. 2022 Jan;480(1):147–162.
11. Li S, Zhang Y, Zhang P, Xue S, et al. Predictive and prognostic values of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Breast*. 2022 Dec;66:97–109.
12. Loi S, Michiels S, Adams S, et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1236–1244.
13. Ma X, Yang X, Yang W, et al. Prognostic value of extranodal extension in axillary lymph node-positive breast cancer. *Sci Rep*. 2021 May 5;11(1):9534.
14. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:4414–422.
15. Apple SK, Suthar F. How do we measure a residual tumor size in histopathology (the gold standard) after neoadjuvant chemotherapy? *Breast*. 2006;15:370–76.
16. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, et al. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer*. 2007;14:350–3.
17. 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. *Med Oncol*. 2010;27:233–6.
18. Cserni G. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007;16:17–34.
19. Reintgen M, Kerivan L, Reintgen E, et al. Breast lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Clin Breast Cancer*. 2016;16:155–65.
20. Allison K, Hammond ME, Hayes DF, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:545–63.
21. Buesa R, Peshkov M. How much formalin is enough to fix tissues? *Ann Diag Path* 2012;16:202–209.
22. Seol H, Lee HJ, Choi Y, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Path*. 2012;25:938–48.

23. Pistelli M, Merloni F, Crocetti S, et al. Prognostic Impact of Ki-67 Change in Locally Advanced and Early Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy: A Single Institution Experience. *J Oncol.* 2021 May 4;2021:5548252.
24. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol.* 2008;21:S8-S15.
25. Kos S, Dabbs DJ. Biomarker assessment and molecular testing for prognostication in breast cancer. *Histopathology.* 2016;68:70-85.
26. Wolff AC, Hammond EH, Allison K, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1364-82.
27. Banerji U, van Herpenom L, Saura C, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2019;20:1124-1135.
28. Atallah NM, Toss MS, Green AR, et al. Refining the definition of HER2-low class in invasive breast cancer. *Histopathology.* 2022 Dec;81(6):770-785.
29. Dowsett M, Nielsen T. Assessment of Ki67 in breast cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1656-64.
30. Penault-Llorca F, Radosevich-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology.* 2017;49(2):166-71.
31. Jang MH, Kim HJ, Chung YR, et al. A comparison of Ki 67 counting methods in luminal breast cancer: The average method vs.. The hot spot method. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172031.
32. The Royal College of Pathologists. Guidelines on staffing and workload for histopathology and cytopathology departments, September 2015. [www.rcpath.org/publications](http://www.rcpath.org/publications)
33. The Canadian Association of Pathologists (CAP-ACP) Workload Model-2018 version Updated Canada; 2020 Aug. <https://cap-acp.org/cmsUploads/CAP/File/CAP-ACP%20Workload%20AP%20%20HP%20Model%20%202020200801>
34. Raab SS, Grzybicki DM. Anatomic Pathology Workload and Error. *Am J Clin Pathol.* 2006 Jun; 125(6):809-12.
35. Brown R. Quality management in immunohistochemistry. En: Nakhleh RE, Fitzgibbons PL, College of American Pathologists. Quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction. Northfield, Ill.: College of American Pathologists; 2005. pp. 93-110.
36. Peroucm, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406:747-52.
37. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, et al. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology.* 2008;52:67-81.
38. Marchio C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. *Diag Histopathol.* 2008;14:202-13.
39. Geyer FC, Marchio C, Reiss-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology.* 2009;41:77-88.
40. Barghava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation index of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009;2:444-55.
41. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients. High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index and parity. *Cancer.* 2011;117:3658-69.
42. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz-Aziz A, et al. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(8):482-8.
43. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus of the primary therapy of early breast cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23.
44. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus of the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-46.
45. Senkus E, Kyriades S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl5):8-30.

46. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple negative breast cancers? *Int J Cancer*. 2008;123:36-40.
47. Nielsen TO, Hse FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Can Res*. 2004;10:5367-74.
48. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*. 2011;16(suppl 1):61-70.
49. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121:2750-67.
50. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol*. 2010;4:192-208.
51. Zhong F, Rui Bi, Yu B, et al. Carcinoma arising in microglandular adenosis of the breast: triple negative phenotype with variable morphology. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):6149-56.
52. Salarieh, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis. A review of literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:1397-99.
53. Kuba MG, Brogi E. Update on lobular lesions of the breast. *Histopathology*. 2023 Jan;82(1):36-52.
54. Lester SC, Bose S, Chen Y-Y, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(1):15-25.
55. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, et al. Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:26-30.
56. Ueng SH, Mezzeti H, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:893-907.
57. Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:1561.
58. Tarek MA, Abdel-Fatah, Powe AG. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:417-26.
59. Lyapichev K, Piña-Oviedo S, Medeiros LJ, et al. A proposal for pathologic processing of breast implant capsules in patients with suspected breast implant anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol*. 2020; 33(3):367-79.
60. Jaffe E, Ashar B, Clemens MW, et al. Best practices for the pathologic diagnosis of breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1102-11.

## VII. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA TNM

1. AJCC cancer staging manual. 8<sup>th</sup> Edition. Springer; 2018.
2. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jul 8;67(4):290-303.

## VIII. CARCINOMA *IN SITU*

1. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma in situ. *Pract Radiat Oncol*. 2016 Sep-Oct;6(5):287-295.
2. Acree P, Kapadia A, Mahatme R, et al. Review of Current Accepted Practices in Identification of the Breast Lumpectomy Tumor Bed. *Advances in radiation oncology*, 2002; 7(5), 100848.
3. McCormick B, Winter K, Woodward et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(32), 3574-3582.
4. Offersen B, Alsner J, Nielsen H, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(31), 3615-3625.

5. Chua B, Link E, Kunkler I, et al. Radiation doses and fractionation schedules in non-low-risk ductal carcinoma in situ in the breast (BIG 3-07/TROG 07.01): a randomised, factorial, multicentre, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2022; 400(10350):431-440.
6. Anderson B, Arthur D, Hannoun-Levi J, et al. Partial breast irradiation: An updated consensus statement from the American brachytherapy society. *Brachytherapy*. 2022 Nov-Dec;21(6):726-747.
7. Lewis P, Brunt, A. M., Coles, C., Griffin, S., Locke, I., Roques, T., & Breast Radiotherapy Consensus Working Group (2021). Moving Forward Fast with FAST-Forward. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 33(7), 427-429.
8. Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 2022; 23(1), e21-e31.
9. Piras A, Boldrini L, Venuti V, et al. Mammary Paget's disease and radiotherapy: a systematic literature review. *European review for medical and pharmacological sciences*, 25(4), 1821-1827. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202102\\_25076](https://doi.org/10.26355/eurrev_202102_25076)
10. Doka K, Butler S, Mitchell MP. Current therapeutic approaches to DCIS. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018;23(4):279-91.
11. Hong YK, McMasters KM, Egger ME, et al. Ductal carcinoma in situ current trends, controversies, and review of literature. *Am J Surg*. 2018 Nov;216(5):998-1003.

## IX. MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

### 1. Manejo quirúrgico primario en cáncer de mama

1. Temple-Oberle C, Shea-Budgell MA, Tan M, et al. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Breast Reconstruction: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2017 May;139(5):1056e-1071e.
2. Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ, et al. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. *BMC Anesthesiol*. 2018 Apr 16;18(1):41.
3. Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, et al. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2020 May;75(5):664-673.
4. Bashandy GM, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015 Jan-Feb;40(1):68-74.
5. Versyck B, van Geffen GJ, Chin KJ. Analgesic efficacy of the Pecs II block: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2019 May;74(5):663-673.
6. Fajardo P, García M, López A, et al. Bloqueo de las ramas laterales y anteriores de los nervios intercostales para analgesia de mama. *Cir May Amb* 2012;17(3):95-104.
7. Fajardo P, Alfaro A. Serratus-intercostal Plane block. An encouraging approach for breast surgery. *J Assoc Anesth AAGBI*, 2013;2:1-3.
8. Fajardo P, García M, López A, et al. Abordaje guiado por ultrasonidos de los nervios intercostales en la línea media axilar para cirugía de mama no reconstructiva y de la axila. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2013;60(7):365-370.
9. Diéguez P, Fajardo M, López S, et al. BRILMA methylene blue in cadavers. Anatomical dissection. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016 May;63(5):307-8.
10. Syal K, Chandel A. Comparison of the post-operative analgesic effect of paravertebral block, pectoral nerve block and local infiltration in patients undergoing modified radical mastectomy: A randomised double-blind trial. *Indian J Anaesth*. 2017 Aug;61(8):643-648.
11. de la Torre, P. Will the new thoracic fascial blocks be as effective as paravertebral block? *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016 Dec;63(10):553-555. English, Spanish.
12. Diéguez P, Casasa P, López S, Fajardo M. Bloqueos guiados por ultrasonidos para cirugía mamaria. 2015: *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016;63(3):159-167.
13. Veronesi U. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981;2:305(1):6-11.

14. Veronesi U. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg.* 1990;211(3):250-9.
15. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106.
16. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2466-73.
17. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2010;46(18):3219-32.
18. Almeida NR, Brenelli FP, Dos Santos CC, et al. Comparative study of surgical and oncological outcomes in oncoplastic versus non oncoplastic breast-conserving surgery for breast cancer treatment. *JPRAS Open.* 2021 Jun 6;29:184-194.
19. Cuttino LW, McCall L, Kubicky C, et al. Feasibility of Radiation Therapy after Breast-Conserving Surgery for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: An Initial Report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Mar 1;112(3):636-642.
20. Ruvalcaba Limón E, Espejo Fonseca R, et al. Control radiológico intraoperatorio de una pieza quirúrgica en lesiones mamarias no palpables [Radiological control intraoperatory of a surgical piece in non palpable breast lesions]. *Ginecol Obstet Mex.* 2009 Sep;77(9):407-18.
21. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology; American Society for Radiation Oncology. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014 May 10;32(14):1507-15.
22. Heeg E, Jensen MB, Hölmich LR, et al. Rates of re-excision and conversion to mastectomy after breast-conserving surgery with or without oncoplastic surgery: a nationwide population-based study. *Br J Surg.* 2020;107(13):1762-72.
23. Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, Villegas-Carlos F, et al. Factibilidad y resultado estético de la cirugía oncoplastica en el tratamiento de cáncer de mama. *Cir Cir.* 2015;83(3):199-205.
24. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555
25. Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer.* 1980;46(1):1-13.
26. Chiesa F, Sacchini VS. Risk-reducing mastectomy. *Minerva Ginecol.* 2016;68(5):544-7.
27. Gonzalez EG, Rancati AO. Skin-sparing mastectomy. *Gland Surg.* 2015;4(6):541-53.
28. Rosenkranz K, Ballman K, McCall L, et al. Cosmetic Outcomes Following Breast-Conservation Surgery and Radiation for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: Data from the Alliance Z11102 Study. *Ann Surg Oncol.* 2020; 4650-4661.
29. de Boniface J, Szulkín R, Johansson ALV. Survival After Breast Conservation vs. Mastectomy Adjusted for Comorbidity and Socioeconomic Status: A Swedish National 6-Year Follow-up of 48 986 Women. *JAMA Surg.* 2021;156(7):628-637.
30. Mohamedahmed AYY, Zaman S, Zafar S, et al. Comparison of surgical and oncological outcomes between oncoplastic breast-conserving surgery versus conventional breast-conserving surgery for treatment of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 31 studies. *Surg Oncol.* 2022 Jun; 42:101779.
31. Cruz-Benítez L. Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014;13(2):124-133
32. Mariconde J. Manual de cirugía oncológica y oncoplástica de la mama. - 1ª ed. - Córdoba, Argentina: Recfot, 2021. Libro digital, PDF.
33. Acea-Nebril B. Cirugía oncoplástica conservadora en el cáncer de mama. Indicações y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp* 2005;78(1):12-8. 24.
34. Clough K, Cuminet J, Fitoussi A, et al. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998;41:471-481.25.

35. Masetti R, Pirulli P, Magno S, et al. Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer. *Breast Cancer* 2000;7:276-280
36. Acea N. Cirugía oncológica de la mama. Técnicas oncológicas y reconstructivas. Oncoplastia extrema, cirugía de precisión, puerto único. IV edición, 2019.
37. Máster en cirugía de mama. Cirugía conservadora Oncoplástica de la mama. Módulo 3. Versión 2021.
38. Salmon. Paradigms for Treating Breast Cancers Have Changed: The One-Size-Fits-All Is no Longer True *Arch Breast Cancer* 2019; 6(4):144-146.
39. W, Stallard S, Doughy J, et al. Oncological outcomes and complications after volume replacement oncoplastic breast conservations -the Glasgow experience. *Breast Cancer: Basic Clin Res* 2016; 10 :223-8 .
40. Martellani L, Manara M, Renzi N, et al. Use of LICAP and LTAP flaps for breast reconstruction. *Acta Chir Plast* 2019; 60 (1):4-8.
41. Hamdi M, Van Landuyt KV, de Frene B, et al. The versatility of the inter-costal artery perforator (ICAP) flaps. *J Plast Reconstr Aesth Surg* 2006; 59:644-52 .
42. Quinn E, Burrah R, O'Ceallaigh S, et al. Six-year experience of oncoplastic volume replacement using local perforator flaps, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*.
43. Holmstrom H, Lossing C. The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986;77:933-43.
44. Yang J, Ryu D, Lee J, et al. Usefulness of a Lateral Thoracodorsal Flap after Breast Conserving Surgery in Laterally Located Breast Cancer, *Arch Plast Surg* 2013;40:367-373.
45. Mangialardi ML, Baldelli I, Salgarello M, et al. Breast Reconstruction Using the Lateral Thoracic, Thoracodorsal, and Intercostal Arteries Perforator Flaps. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021 Jan 14;9(1):e3334.
46. O'Connell R, Gonen Yildirim N, Heeney A, et al The use of pedicled perforator flaps in oncoplastic breast surgery. The Royal Marsden experience. *ASBrS 2022 Abstract* Apr 10, 2022.
47. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al J. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*. 2010 Apr;251(4):632-9.
48. Li M, Chen K, Liu F, et al. Nipple sparing mastectomy in breast cancer patients and long-term survival outcomes: An analysis of the SEER database. *PLoS One*. 2017 Aug 25;12(8):e0183448.
49. Fu M, Chen Q, Zeng L. et al. Prognosis Comparison Between Nipple-Sparing Mastectomy and Total Mastectomy in Breast Cancer: A Case-Control Study After Propensity Score Matching. *Ann Surg Oncol*, 2022;29, 2221-2230.
50. Weber WP, Haug M, Kurzeder C, et al. Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Dec;172(3):523-537.
51. Kaidar-Person O, Boersma LJ, Poortmans P, et al. Residual Glandular Breast Tissue After Mastectomy: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jul;27(7):2288-2296.
52. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, et al. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1(1):CD004561.
53. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer; 2017.
54. Corso G, Galimberti V, Veronesi P. De-escalation treatment of axilla in breast cancer *Clin Transl Oncol*, 22 (2020):445-446
55. Beyond N Staging in Breast Cancer: Importance of MRI and Ultrasound-based Imaging. Di Paola V, Mazzotta G, et al *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 31;14(17):4270.
56. U Veronesi, G Paganelli, G Viale, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer *N Engl J Med*, 2003;349(6):546-553.
57. DN Krag, SJ Anderson, TB Julian, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABPB-32 randomised phase 3 trial *Lancet Oncol* 2010;11(10):927-933.
58. U Veronesi, G Viale, G Paganelli, et al. Sentinel lymph-node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study *Ann Surg*.2010;251(4):595-600.
59. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-1393.

60. Solá M, Alberro J, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000 Ann Surg Oncol. 2023;20(1):120-127.
61. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs. no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. JAMA. 2017;318:918-926.
62. Donker M, van Tienhoven G, Straver M, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial Lancet Oncol.2014;15:1303-1310.
63. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment of the Axilla -Surgery or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: a randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial Eur J Surg Oncol. 2017;43(4):672-9.
64. Simons JM, Koppert LB, Luiten EJ, et al. De-escalation of axillary surgery in breast cancer patients treated in the neoadjuvant setting: a Dutch population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2020;180: 725-733.
65. Morrow M. Management of the node-positive axilla in breast cancer in 2017: selecting the right option JAMA Oncol. 2018;4:250-251.
66. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance) Ann Surg. 2016;263:802-807.
67. Lim M, Teo M, Gudi M, et al. Initial results of a novel technique of clipped node localization in breast cancer patients postneoadjuvant chemotherapy: Skin Mark clipped Axillary nodes Removal Technique (SMART trial) Cancer Med. 2020;9:1978-1985.
68. Tee S, Devane L, Evoy L, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer Br J Surg. 2018;105:1541-1552.
69. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat. 2018;173: 343-352.
70. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):609-18.
71. Caudel AS. Improved Axillary Evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive Breast Cancer using Selective evaluation of clipped nodes: implementation of Targeted Axillary Dissection. J Clin Oncol 2016 apr 1;34 (10) 1072-8.
72. Tinterri C. SINODAR-ONE Collaborative Group. Preservation of Axillary Lymph Nodes Compared with Complete Dissection in T1-2 Breast Cancer Patients Presenting One or Two Metastatic Sentinel Lymph Nodes: The SINODAR-ONE Multicenter Randomized Clinical Trial. Ann Surg Oncol. 2022 Sep;29(9):5732-5744.
73. Reimer T, Engel J, Schmidt M, et al. Is axillary sentinel lymph node biopsy required in patients who undergo primary breast surgery? Breast Care (Basel), 2018;13(5):324-330.
74. Morigi C, Peradze N, Galimberti V, et al. Feasibility and surgical impact of Z0011 trial criteria in a single-Institution practice Breast J. 2020;26(7):1330-1336.
75. Berg, J. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma Cancer 1955, Jul – Ago;8(4):776-8.
76. Cirocchi R, Amabile MI, De Luca A, et al. New classifications of axillary lymph nodes and their anatomical-clinical correlations in breast surgery. World J Surg Oncol. 2021 Mar 29;19(1):93.
77. Johnston S. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+ HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (MONARCHe) J Clin Oncol.202 dec 1;38(34):3987-3998.
78. Caparica R, Lambertini M, Pondé N, et al. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives Ther Adv Med Oncol,201;11 (Feb 25).
79. Wijaya WA. Clinical application of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Breast. 2020 Oct;53:189-200.

80. Boneti C. Axillary reverse mapping: mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg.* 2008 May;206(5):1038-42; discussion 1042-4.
81. Cirocchi R. New classifications of axillary lymph nodes and their anatomical-clinical correlations in breast surgery. *World J Surg Oncol.* 2021 Mar 29;19(1):93.
82. Pusic A, Klassen A, Snell, et al. Measuring and managing patient expectations for breast reconstruction: impact on quality of life and patient satisfaction. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 12:149-158.
83. Kronowitz SJ, Kuerer HM, Buchholz TA, et al. A management algorithm and practical oncoplastic surgical techniques for repairing partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:1631-47.
84. Borm KJ, Schönknecht C, Nestler A, et al. Outcomes of immediate oncoplastic surgery and adjuvant radiotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2019;19(1):907.
85. Losken A, Hamdi M. Partial breast reconstruction: Current perspectives. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:722-36.
86. Spear SL, Rottman SJ, Seiboth LA, et al. Breast reconstruction using a staged nipple sparing mastectomy following mastopexy or reduction. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:572-81.
87. Chu CK, Hanson SE, Hwang RF, Wu LC. Oncoplastic partial breast reconstruction: concepts and techniques. *Gland Surg.* 2021;10(1):398-410.
88. Gilmour A, Cutress R, Gandhi A, et al. Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(9):2272-2285.
89. Losken A, Styblo TM, Carlson GW, et al. Management algorithm and outcome evaluation of partial mastectomy defects treated using reduction or mastopexy techniques. *Ann Plast Surg.* 2007;59:235-42.
90. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:901-7.
91. Khouri RK, Eisenmann-Klein M, Cardoso E, et al. Brava® and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: Results of a 6-year, 81-patient, prospective multicenter study. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129:1173-87.
92. Regan JP, Casaubon JT. Breast Reconstruction. [Updated 2022 Jul 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
93. Kronowitz SJ. Delayed-immediate breast reconstruction: Technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:463-74.
94. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, et al. Sacchini vs.. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: The Memorial Sloan- Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3117- 22.
95. Acea N. Reconstrucción mamaria inmediata mediante implante prepectoral de poliuretano. Resultados preliminares del estudio prospectivo PreQ-20. *Cir Esp.* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ci-resp.2022.02.003>.
96. Rancati A. Direct to Implant Reconstruction in Nipple Sparing Mastectomy: Patient Selection by Preoperative Digital Mammogram. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Jun 20;5(6):e1369.
97. Urban C, González E. Prepectoral Direct-to-Implant Breast Reconstruction without Placement of Acellular Dermal Matrix or Mesh after Nipple-Sparing Mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2022 Nov 1;150(5):973- 983.
98. Cordeiro PG, Jazayeri L. Two-Stage Implant-Based Breast Reconstruction: An Evolution of the Conceptual and Technical Approach over a Two-Decade Period. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(1):1-11.
99. Hanson S, Kapur S, Garvey PB, et al. Oncologic safety and surveillance of autologous fat grafting following breast conservation therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(2):215-25.
100. Chen Y, Li G. Safety and Effectiveness of Autologous Fat Grafting after Breast Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(1):1-10.
101. Shamoun F, Asaad M, Hanson SE. Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting in Breast Reconstruction. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(4):271-277.
102. Kronowitz SJ. Redesignated gluteal artery perforator flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:728-34.
103. Parra L, Marcelli S. Immediate breast reconstruction with abdominal free flap and adjuvant radiotherapy: Evaluation of quality of life and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2017;140:681.

104. Ho AY, Hu ZI, Mehrara BJ, et al. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques and timing. *Lancet Oncol.* 2017;18:e742-e753.
105. Jung SM, Jeon BJ, Woo J, et al. Does chemotherapy or radiotherapy affect the postoperative complication in breast cancer patients who underwent immediate breast reconstruction with tissue expander?. *BMC Cancer.* 2021;21(1):88. Published 2021 Jan 22. doi:10.1186/s12885-020-07729-w
106. Woo KJ, Paik JM, Bang SI, et al. The Impact of Expander Inflation/Deflation Status During Adjuvant Radiotherapy on the Complications of Immediate Two-Stage Breast Reconstruction. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(3):551-559.
107. Shumway DA, Momoh AO, Sabel MS, et al. Integration of breast reconstruction and postmastectomy radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2329-40.
108. Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol.* 2019;137:159-66.
109. Naoum GE, Salama L, Niemierko A, et al. Single stage direct-to-implant breast reconstruction has lower complication rates than tissue expander and implant and comparable rates to autologous reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):514-24.
110. Daly MB, Pal T, Bery MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian, 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77-102.
111. The Breast Cancer Risk Assessment Tool. <https://bcrisktool.cancer.gov/>
112. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, et al. SSO Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:375-97.
113. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345(3):159-64.
114. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11): CD002748.
115. Ramaswami R. Contralateral prophylactic mastectomy. *N Engl J Med.* 2017;377:13.
116. ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer Guidelines [Internet]. European Society for Medical Oncology.
117. Amor Pan JR, Barón Duarte FJ, Regueiro García A, et al. Bioética y oncología. Una puerta abierta a la oportunidad. Sociedad Oncológica de Galicia, 2017. ISBN 978-84-6974-809-1.
118. Carbine N, Lostumbo L, Wallace J. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4: CD002748.
119. Franceschini G, Di Leone A, Terribile D, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. *Ann Ital Chir.* 2019;90:1-2.
120. Srethbhakdi A, Brennan ME, Hamid G, et al. Contralateral prophylactic mastectomy for unilateral breast cancer in women at average risk: Systematic review of patient reported outcomes. *Psychooncology.* 2020;29(6):960-73.
121. Lopez CD, Bluebond-Langner R, Houssock CA, et al. Plastic and reconstructive surgeons' knowledge and comfort of contralateral prophylactic mastectomy: A survey of the American Society of Plastic Surgeons. *Front Oncol.* 2019;8:647.
122. Nagaraja V, Edirimanne S, Eslick GD. Is sentinel lymph node biopsy necessary in patients undergoing prophylactic mastectomy? A systematic review and meta-analysis. *Breast J.* 2016;22(2):158-65.

## 2. Tratamiento sistémico adyuvante

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;365:1687-717.
2. Sparano J, Gray R, Della F, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21 gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(2):111-21.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet.* 2012;379:432-44.
4. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Mar;16(3):310-320.

5. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2011;22(suppl 6):vi12-24.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22:1736-47.
7. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(3):322-9.
8. Morante Z, Ruiz R, Araujo JM, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcomes of triple negative breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(3):239-46.e4.
9. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD004421.
10. De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:44-53.
11. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2353-60.
12. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1663-71.
13. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2676-85.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2023- February 7, 2023.
15. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376:2147-59.
16. Geyer CE Jr, Bandos H, Rastogi P, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing six cycles of FEC-100 to four cycles of AC in women with operable node-negative breast cancer: the NSABP B-36 trial (NRG Oncology). *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Jun;193(3):555-564.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011;378:771-84.
18. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol.* 2015;33:2772-9.
19. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10021):866-73.
20. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:21-9.
21. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long term-outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-27 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:478-88.
22. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1652-62.
23. Margolese RG. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women in ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSAB B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2016;387:845.
24. Sella T, Ruddy KJ, Carey LA, et al. Optimal Endocrine Therapy in Premenopausal Women: A Pragmatic Approach to Unanswered Questions. *JCO Oncol Pract.* 2022 Mar;18(3):211-216.
25. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013 Mar 9;381(9869):805-16.

26. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:122-37.
27. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. Absolute improvement in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020;38:1293-303
28. Andre F, Ismaila N, Allison KH, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022 Jun 1;40(16):1816-1837.
29. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a pre-planned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):77-90.
30. Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022 Jan 20;40(3):307-309.
31. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 10;39(35):3959-3977.
32. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To offer more? (aTTom) trial. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1776-83.
33. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med.* 2016;375:209-19.
34. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: Results of the IDEAL trial (BOOG 2006 05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
35. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1502-11.
36. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:127-38.
37. Zardavas D, Tryfonidis K, Goulioti T M, et al. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. *Exp Rev Anticancer Ther.* 2016;16(12):1263-75.
38. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2008;13:620-30.
39. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:236-44.
40. Pérez EA, Romond E, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
41. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C, et al. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Exp Rev Anticancer Ther.* 2017;17(1):61-74.
42. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *Cancer Res.* 2018;76(4 Suppl):abstr S5-04.
43. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4491-7.
44. Jackisch C, Piccart MJ, Gelber RD, et al. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer - Final analysis. *Cancer Res.* 2016;76(4 Suppl):abstr PD5-01.

45. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):741-8.
46. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(2):134-41.
47. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
48. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80(4 Suppl):abstr GS1-04
49. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, et al. Updated results of APHINITY at 8.4 years median follow-up. ESMO Virtual Plenary. Abstract VP6-2022I. Presented July 14, 2022.
50. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 367-77. 16 Hudis CA, Barl
51. Miguel Martín, Frankie A Holmes, Bent Ejlersen et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 18, Issue 12, December 2017, Pages 1688-170
52. Arlene Chan, Beverly Moy, Janine Mansi, et al. Final Efficacy Results of Neratinib in HER2-positive Hormone Receptor-positive Early-stage Breast Cancer From the Phase III ExteNET Trial. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 21, No. 1, 80-91, 2020.
53. Tutt A, Garber J, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-405.
54. Geyer C, Garber J, Gelber J, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33(12):1250-1268.
55. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An Update Including 12-Year Event Rates. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, Dec 6, 2022.
56. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021;22:476-488.
57. Sestak I, Marfín M, Dubsy P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat* 2019;176:377-386.)
58. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011;17:6012-6020.
59. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:735-740.

### **3. Radioterapia postoperatoria en cáncer de mama temprano**

1. De la Cruz K, Karamchandani M., Chambergo-Michilot, D, et al. Does Breast-Conserving Surgery with Radiotherapy have a Better Survival than Mastectomy? A Meta-Analysis of More than 1,500,000 Patients. *Annals of surgical oncology*, 10.1245/s10434-022-12133-8. Advance online publication.
2. Wang M, Huang J, Chaggar A. Factors Associated With a Delay in Postmastectomy Radiation Therapy. *The American surgeon*, 2021; 87(9), 1484-1487.
3. Bleicher R, Moran N, Ruth K, et al. The Impact of Radiotherapy Delay in Breast Conservation Patients Not Receiving Chemotherapy and the Rationale for Dichotomizing the Radiation Oncology Time-Dependent Standard into Two Quality Measures. *Annals of surgical oncology*, 2022; 29(1), 469-481.
4. Jobsen J, Struikmans H, van der Palen J, et al. Clinical relevance of the timing of radiotherapy after breast-conserving surgery: Results of a large, single-centre, population-based cohort study. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft*, 2022;198(3):268-281.

5. Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *The Lancet. Oncology*, 2022; 23(1), e21-e31.
6. Hickey B, Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2021; 8(8), CD007077.
7. Anderson B, Arthur D, Hannoun-Levi JM, et al. Partial breast irradiation: An updated consensus statement from the American brachytherapy society. *Brachytherapy*. 2022 Nov-Dec;21(6):726-747.
8. Burstein H, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(10), 1216-1235.
9. Hennequin C, Belkacémi Y, Bourcier C, et al. Radiotherapy of breast cancer. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 2022; 26(1-2), 221-230.
10. Beddok A, Kirova Y, Laki F, et al. The place of the boost in the breast cancer treatment: State of art. *Radiother Oncol*. 2022 May;170:55-63.
11. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 1.2023). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)
12. Perera F, Baldassarre F, Eisen A, et al. A systematic review of axillary nodal irradiation for the management of the axilla in patients with early-stage breast cancer. *Surgical oncology*, 2022; 42, 101754.
13. Brackstone M, Baldassarre F, Perera F, et al. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(27), 3056-3082.
14. Allen S, Speers C, Jaggs R. Tailoring the Omission of Radiotherapy for Early-Stage Breast Cancer Based on Tumor Biology. *Seminars in radiation oncology*, 32(3), 198-206.
15. Overgaard M, Nielsen H, Tramm T, et al. Postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy. A 30-year long-term report from the Danish breast cancer cooperative group DBCG 82bc trial. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 170, 4-13.
16. Fodor A, Brombin C, Mangili P, et al. Impact of molecular subtype on 1325 early-stage breast cancer patients homogeneously treated with hypofractionated radiotherapy without boost: Should the indications for radiotherapy be more personalized? *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 55, 45-54.
17. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge A, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 33(11), 1097-1118.
18. Sibillo A, Curcio A, Toesca A, et al. Local treatment in patients with hereditary breast cancer: decision-making process in low-, moderate-, high-penetrance pathogenic germline mutation carriers. *Curr Opin Oncol*. 2022 Nov 1;34(6):614-622.
19. Chapman BV, Liu D, Shen Y, et al. Breast Radiation Therapy-Related Treatment Outcomes in Patients With or Without Germline Mutations on Multigene Panel Testing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Feb 1;112(2):437-444.
20. Lazzari G, Buono G, Zannino B, et al. Breast Cancer Adjuvant Radiotherapy in BRCA1/2, TP53, ATM Genes Mutations: Are There Solved Issues?. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, 13, 299-310.
21. Trombetta MG, Dragun A, Mayr NA, et al. ASTRO Radiation Therapy Summary of the ASCO-ASTRO-SSO Guideline on Management of Hereditary Breast Cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2020 Jul-Aug;10(4):235-242.
22. Yip CH, Newman LA. American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline for Management of Hereditary Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2021 Mar 1;156(3):284-285.
23. Goel V, Sharma D, Sharma A, et al. A systematic review exploring the role of modern radiation for the treatment of Hereditary or Familial Breast Cancer. *Radiother Oncol*. 2022 Nov;176:59-67.
24. Thariat J, Chevalier F, Orbach D, et al. Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):e562-e574.

25. Beddok A, Cottu P, Fourquet A, et al. Combination of Modern Radiotherapy and New Targeted Treatments for Breast Cancer Management, 2023; 3(24), 6358.
26. Jungles KM, Holcomb EA, Pearson AN, et al. Updates in combined approaches of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer. *Front Oncol.* 2022 Oct 26;12:1022542.
27. Zhang Z, Liu X, Chen D, et al. Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment. *Signal transduction and targeted therapy*, 2022; 7(1), 258.
28. Santa-Maria CA, Dunn SA, Ho AY. Immunotherapy Combined with Radiation Therapy in Breast Cancer: A Rapidly Evolving Landscape. *Semin Radiat Oncol.* 2022 Jul;32(3):291-297.
29. Montero A, Ciérvide R. Preoperative Radio(Chemo)Therapy in Breast Cancer: Time to Switch the Perspective? *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 29(12), 9767-9787.
30. Ciérvide R, Montero Á, García-Rico, E, García-Aranda M. et al. Primary Chemoradiotherapy Treatment (PCRT) for HER2+ and Triple Negative Breast Cancer Patients: A Feasible Combination. *Cancers*, 2022; 14(18), 4531.
31. Pan Z, Yao Z, Huang M, et al. Long-term outcomes of preoperative radiotherapy in locally advanced breast cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *Journal of Clinical Oncology* 38:15\_suppl, e12600-e12600 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e12600
32. Pedersen R, Esen B, Mellemkjær L, Christiansen P, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2022; 114(3), 391-399.
33. Hardy-Abeloos C, Xiao J, Oh C, et al. Early effectiveness and toxicity outcomes of reirradiation after breast conserving surgery for recurrent or new primary breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, 10.1007/s10549-022-06853-4. Advance online publication.
34. Michalet M, Dejean C, Schick U, et al. Radiotherapy and pregnancy. *Cancer Radiother.* 2022 Feb-Apr;26(1-2):417-423.

## **X. MANEJO NEOADYUVANTE**

### **1. Introducción**

1. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment of breast cancer--Clinical and research perspective. *Breast.* 2015 Nov;24 Suppl 2:S73-7.
2. Kodali A, Gadi VK. Preoperative Systemic Therapy for Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2023 Feb;103(1):201-217. doi: 10.1016/j.suc.2022.08.017. Epub 2022 Oct 18.
3. Caudle AS, Bedrosian I, Milton DR, et al. Use of Sentinel Lymph Node Dissection After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer at Diagnosis: Practice Patterns of American Society of Breast Surgeons Members. *Ann Surg Oncol.* 2017 Oct;24(10):2925-2934.
4. Chiba A, Hoskin TL, Hallberg EJ, et al. Impact that Timing of Genetic Mutation Diagnosis has on Surgical Decision Making and Outcome for BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(10):3232-8.
5. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1981-1990.
6. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 May 1;39(13):1485-1505.
7. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Jan;125(1):145-56.
8. Overgaard M, Nielsen H, Tramm, T, et al. Postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy. A 30-year long-term report from the Danish breast cancer cooperative group DBCG 82bc trial. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 170, 4-13.
9. Thompson J, Wright G. Contemporary approaches to the axilla in breast cancer. *American journal of surgery*, 2022; S0002-9610(22)00776-0. Advance online publication.

10. Jain N, Sharma R, Sachdeva K, et al. Conventional Versus Different Hypofractionated Radiotherapy Dosage Schedules in Postmastectomy Advanced Breast Cancer. *Journal of medical physics*, 2022; 47(2), 141-144
11. Fastner G, Krug D, Meattini I, et al. Expert Discussion: Hypofractionated Radiation Therapy - Standard for All Indications?. *Breast care (Basel, Switzerland)*, 2022; 17(2), 224-231. <https://doi.org/10.1159/000521552>
12. Weber W, Shaw J, Pusic A, et al. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 2022; 63, 123-139.
13. Yehia Z, Punglia R, Wong J. Integration of Radiation and Reconstruction After Mastectomy. *Semin Radiat Oncol*. 2022 Jul;32(3):237-244.
14. Nakhliis F. Inflammatory Breast Cancer: Is There a Role for Deescalation of Surgery?. *Annals of surgical oncology*, 29(10), 6106-6113.
15. Jagsi R, Mason G, Overmoyer B, et al. Komen-IBCRF IBC Collaborative in partnership with the Milburn Foundation (2022). Inflammatory breast cancer defined: proposed common diagnostic criteria to guide treatment and research. *Breast cancer research and treatment*, 192(2), 235-243.
16. Stowe H, Andruska N, Reynoso F, et al. Heart Sparing Radiotherapy Techniques in Breast Cancer: A Focus on Deep Inspiration Breath Hold. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, 2022; 14, 175-186.
17. Sarria G, Welzel G, Polednik M, et al. Prospective Comparison of Hypofractionated Versus Normofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy in Breast Cancer: Late Toxicity Results of the Non-Inferiority KOSIMA Trial (ARO2010-3). *Frontiers in oncology*, 12, 824891.
18. Karaca S. The use of Hybrid Techniques in Whole-Breast Radiotherapy: A Systematic Review. *Technology in cancer research & treatment*, 21, 15330338221143937.
19. Nankali S, Hansen R, Worm E, et al. Accuracy and potential improvements of surface-guided breast cancer radiotherapy in deep inspiration breath-hold with daily image-guidance. *Physics in medicine and biology*, 2022; 67(19), 10.1088/1361-6560/ac9109.
20. Sapienza L, Maia M, Gomes M J, et al. Randomized clinical trial of tissue equivalent bolus prescription in postmastectomy radiotherapy stratified by skin involvement status. *Clinical and translational radiation oncology*, 39, 100570.

## 2. Quimioterapia neoadyuvante y terapias dirigidas

1. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jan;125(1):145-56.
2. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, et al. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Oct;29(10):642-652.
3. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821.

## 3. Hormonoterapia neoadyuvante

1. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2013 Apr 30;108(8):1587-92.
2. Montagna G, Sevilimedu V, Fornier M, et al. How Effective is Neoadjuvant Endocrine Therapy (NET) in Downstaging the Axilla and Achieving Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2020 Nov;27(12):4702-4710.
3. Stafford A, Williams A, Edmiston K, et al. Axillary Response in Patients Undergoing Neoadjuvant Endocrine Treatment for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Literature Review and NCDB Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2020 Nov;27(12):4669-4677.
4. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485-1505.
5. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 May 16;21(10):3528.

#### 4. Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante

1. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 May 16;21(10):3528.
2. Reig B, Heacock L, Lewin A, et al. Role of MRI to Assess Response to Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Dec;52(6).
3. Goorts B, Dreuning KMA, Houwers JB, Kooreman LFS, Boerma EG, Mann RM, Lobbes MBI, Smidt ML. MRI-based response patterns during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological (complete) response in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018 Apr 18;20(1):34.
4. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, et al. MRI, Clinical Examination, and Mammography for Preoperative Assessment of Residual Disease and Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Jun;210(6):1376-1385. doi: 10.2214/AJR.17.18323. Epub 2018 Apr 30.

#### 5. Tratamiento posterior a neoadyuvancia

1. Kodali A, Gadi VK. Preoperative Systemic Therapy for Breast Cancer. *Surg Clin North Am.* 2023 Feb;103(1):201-217.
2. Law W, Cao X, Wright FC, et al. Adequacy of invasive and in situ breast carcinoma margins in radioactive seed and wire-guided localization lumpectomies. *Breast J.* 2021 Feb;27(2):134-140.
3. Petruolo O, Sevilimedu V, Montagna G, et al. How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2021 Jan;28(1):287-294.
4. Montagna G, Sevilimedu V, Fornier M, et al. How Effective is Neoadjuvant Endocrine Therapy (NET) in Downstaging the Axilla and Achieving Breast-Conserving Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2020 Nov;27(12):4702-4710.
5. Audle, A. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Annals of surgical oncology* 18.4 (2011): 932-938.
6. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617-628.
7. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810-821.
8. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017 Jun 1;376(22):2147-2159.
9. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405.
10. Huang Z, Zhu L, Huang XB, et al. Postmastectomy Radiation Therapy Based on Pathologic Nodal Status in Clinical Node-Positive Stage II to III Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020 Nov 15;108(4):1030-1039.
11. Krug D, Lederer B, Seither F, et al. Post-Mastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Pooled Retrospective Analysis of Three Prospective Randomized Trials. *Ann Surg Oncol.* 2019 Nov;26(12):3892-3901.
12. Marino L, Lancellotta V, Franco P, et al. Loco-regional adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with positive axillary lymph-nodes at diagnosis (CN2) undergoing preoperative chemotherapy and with complete pathological lymph-nodes response. Development of GRADE (Grades of recommendation, assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of radiation therapy and Clinical Oncology (AIRO). *Breast.* 2021 Feb;55:119-127.
13. Belkacemi Y, Debbi K, Loganadane G, et al. Radiothérapie adjuvante et néoadjuvante des cancers du sein: mise au point sur les données de littérature disponibles en 2020. *Cancer Radiother.* 2020;24(6-7):482-92.
14. National Cancer Institute, Radiation Therapy Oncology Group. Standar for comprehensive radiation therapy in treating patients with early- stagebreast cancer previously treated with chemotherapy and surgery. Identifier NCT01872975 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, Clinical-Trials.gov.
15. National Cancer Institute, Canadian Cancer Trials Group. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer related with chemotherapy. Identifier: NCT01901094 [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094> U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov

16. Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):352-360.
17. Liu L, Yang Y, Guo Q, et al. Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiat Oncol*. 2020 Jan 17;15(1):17.
18. Bochenek-Cibor J, Georgiew F, Goyal S. A retrospective analysis on safety and effectiveness of hypofractionated post-mastectomy radiotherapy. *Breast J*. 2020 Feb;26(2):176-181.
19. Bradley JA, Mendenhall NP. Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer. *Annu Rev Med*. 2018 Jan 29;69:277-288.
20. Poitevin-Chacón MA, Ramos-Prudencio R, Rumoroso-García JA, et al. Voluntary breath-hold reduces dose to organs at risk in radiotherapy of left-sided breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020 Jan-Feb;25(1):104-108.
21. Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer. *Radiat Oncol*. 2020 Mar 30;15(1):71.
22. Wright JL, Yom SS, Awan MJ, et al. Standardizing Normal Tissue Contouring for Radiation Therapy Treatment Planning: An ASTRO Consensus Paper. *Pract Radiat Oncol*. 2019 Mar;9(2):65-72.
23. Alexopoulou E, Katsila T, Tolia M, et al. An Exploratory Study of Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2018 Mar;38(3):1615-1622.
24. Yee C, Wang K, Asthana R, et al. Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018 Oct;18(5):e825-e840.
25. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest*. 2019 Jul;156(1):150-162.
26. Ohri N, Haffty BG. The evolution of adjuvant radiation therapy for early-stage and locally advanced breast cancer. *Breast J*. 2020 Jan;26(1):59-64.

## XI. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO/RECURRENTE

### 1. Introducción

1. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495.
2. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, et al. Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Nov;2(4):pky062.
3. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today*. 2016 Jul;46(7):821-6.
4. Fietz T, Tesch H, Rauh J, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017 Aug;34:122-130.
5. Aurilio G, Disalvatore D, Prunerì G, et al. A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;50(2):277-89.
6. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533.
7. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.

### 2. Tratamiento sistémico

1. Li J, Huo X, Zhao F, et al. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2020312.

2. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-1495.
3. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):904-915.
4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1925-1936.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 3;375(18):1738-1748.
6. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017 Nov 10;35(32):3638-3646.
7. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019 Jan 17;5:5.
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10;386(10):942-950.
9. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Sep 20;98(18):1285-91.
10. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005.
11. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Apr;17(4):425-439.
12. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2875-2884.
13. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):514-524.
14. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2465-2472.
15. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol.* 2014 Dec;25(12):2357-2362.
16. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9;366(6):520-9.
17. Lønning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 2000 Jun;18(11):2234-44.
18. 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 Apr 1;26(10):1664-70.
19. Kornblum N, Zhao F, Manola J, et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol.* 2018 Jun 1;36(16):1556-1563.
20. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Sep 1;23(17):5218-5224.
21. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7;387(1):9-20.

22. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer version 1.2023. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
23. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495.
24. Johnston S, Pijpen J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5538-46.
25. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529-37.
26. Arpino G, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J, et al. Abstract S3-04: primary analysis of PERTAIN: a randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER-2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2017;77:S3-04-S3-04.
27. Johnston SRD, Hegg R, IM S, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):741-748.
28. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer version 1.2023. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
29. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):519-530.
30. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109-19.
31. 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 Jul 1;23(19):4265-74.
32. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):264-71.
33. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
34. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):105-117.
35. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, et al. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Therapy. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 10;35(26):3030-3038.
36. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733-43.
37. Blackwell KL, Bursstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1124-30.
38. 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 Apr 20;27(12):1999-2006.
39. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer version 1.2023. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

40. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623-1649.
41. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer version 4.2022. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Acceso el 11/01/2023.
42. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495.
43. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3307-29.
44. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):217-226.
45. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.
46. Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;2009(2):CD003372.
47. 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 Aug 15;101(4):704-12.
48. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2812-23.
49. 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 Aug 20;26(24):3950-7.
50. Blum JL, Dees EC, Chacko A, et al. Phase II trial of capecitabine and weekly paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4384-90.
51. Chan S, Romieu G, Huober J, et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1753-60.
52. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: sequential vs.. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:570.
53. 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 Mar;40(4):536-42.
54. Seidman AD, Berry D, Cirrincione 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 Apr 1;26(10):1642-9.
55. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs.. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2010 Feb;36(1):69-74.
56. 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 Nov 1;23(31):7794-803.
57. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):594-601.
58. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
59. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):594-601.

60. Carrick S, Ghersi D, Wilcken N, et al. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003374.
61. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, Gilett C, et al. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res* (2015) 75 (9\_Supplement): S3-01.
62. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018 May;24(5):628-637.
63. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Dec 27;357(26):2666-76.
64. 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 Jul 10;28(20):3239-47.
65. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1252-60.
66. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray R, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *Asco Meeting Abstracts* 2010:1005.
67. Miles DW, Diéras V, Cortés J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol.* 2013 Nov;24(11):2773-80.
68. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspita A, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015 Jul 20;33(21):2361-9.
69. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828.
70. Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566.
71. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018 Aug 23;379(8):753-763.
72. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol.* 2020 Nov;31(11):1526-1535.
73. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7;387(1):9-20.
74. Gennari A, Sormani M, Bruzi P, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *Asco Meeting Abstracts* 2008:1067.
75. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2144-9.
76. Angelucci A, Alesse E. Molecular Pathology of Cancer. Metastasis: Suggestions for Future Therapy. In: *Biotargets of Cancer in Current Clinical Practice.* Springer 2012:469-515.
77. Kremer R, Gagnon B, Meguerditchian AN, et al. Effect of oral bisphosphonates for osteoporosis on development of skeletal metastases in women with breast cancer: results from a pharmaco-epidemiological study. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Oct 2;106(11):dju264.
78. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol.* 2011 Dec;22(12):2546-2555.
79. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD003474.

80. Lluch A, Cueva J, Ruiz-Borrego M, et al. Zoledronic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2014 Jan;25(1):1-7.
81. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.
82. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):114-22.
83. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):663-70.
84. Hortobagyi N. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks vs. every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(18 suppl).

### 3. Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

1. SantaMaria CA, Gradishar WJ. Changing treatment paradigms in metastatic breast cancer: lesson learned. *JAMA Oncol*. 2015;1:528534.
2. Bacalbasa N, Alexandrescu ST, Popescu I. A role for hepatic surgery in patients with liver metastatic breast cancer: review of literature. *Hepat Oncol*. 2015;6(19):159170.
3. Güth U, Magaton I, Huang DJ, et al. Primary and secondary distant metastatic breast cancer: Two sides of the same coin. *Breast* 2014; 23:26-32.
4. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast*. 2017;31:46-50.
5. Mariani P, Servois V, de Rycke Y, et al. Liver metastases from breast cancer: surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:1377-83.
6. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of care systematic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) abd/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *JCO* 2022.40.16\_suppl.1007
7. Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, et al. Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. Time for a second look? *Ann Surg Oncol*- 2010;17:2419-26.
8. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from 30 year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer*. 2012;19:218-37.
9. Golshe N, Adam R. Liver metastases from breast cancer: What role for surgery? Indications and results. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):256-65.
10. Mc Donald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, et al. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(6):1599-602.
11. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy: a moving target. *J Thorac Oncol*. 2010;5(6):S130-1.
12. Kyler W, Lasky P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast*. 2012;18(1):52-7.
13. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97:2972-7.
14. Takahashi H, Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(3):30.
15. Suryanarayana Deo SV, Jha D. Role of locoregional surgery in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther*. 2013;9:181-6.
16. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine, Clinical- Trials.gov; november 2010. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>
17. Khan S, Stewart A, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620-7.
18. Gnerlich J, Beers C. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 19882003 SEER data. *Ann Surg*. 2007;14(8):2187-94.
19. Rapiti E, Verkooyen H. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743-9.

20. Cady B, Nathan N, Michaelson J. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg.* 2008;15(12):3384-95.
21. Ruiterkamp J, Ernst M. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *J Surg.* 2009;35(11):1146-51.
22. Nguyen D, Truong P, Alexander C, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):39-45.
23. Reinhorn, D. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis *The Breast,* 2021, Volume 58, 173-181
24. Bjelic-Radisic, V, Fitzal F, Knauer M, et al. Primary surgery versus no surgery in synchronous metastatic breast cancer: patient-reported quality-of-life outcomes of the prospective randomized multicenter ABCSG-28 Positive Trial. *BMC Cancer* 20, 392 (2020).
25. Bilani, N. Effect of Surgery at Primary and Metastatic Sites in Patients with Stage IV Breast Cancer; *Clinical Breast Cancer,* 2020; Volume 21, Issue 3, 170-180.
26. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Primary Surgery with Systemic Therapy in Patients with de Novo Stage IV Breast Cancer: 10-year Follow-up; Protocol MF07-01 Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Surg.* 2021 Dec;233(6):742-751.
27. Rajendra B. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1380-8.
28. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, et al. Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG28 POSITIVE Trial. *Ann Surg.* 2019;269(6): 1163-9.
29. Khan S, Zhao F, Solin L, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(18 suppl).
30. Soran A, Ozmen V, Dogan L, et al. The effect of primary site surgery in patients with De Novo Stage IV Breast Cancer with Bone Metastases only (protocol BOMEY MF1401): A multicenter, prospective registry study. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:5048-5057.
31. Patel G, Kishore R, Patil P. Is Surgical Management of Primary Beneficial in Metastatic Breast Cancer? *Indian J Surg Oncol* 12, 421-427 (2021)
32. Chen, Yu-qiu et al. Predicting the survival benefit of local surgery in patients aged 70 years or older with stage IV breast cancer: A population-based analysis; *The Breast,* 2021; Volume 59, 124-134
33. Marks C. Metastatic breast cancer: Who benefits from surgery? *The American Journal of Surgery,* 2022; 223(1):81-93.
34. Zhao YY, Sun HF, Yang XL, et al. Local Surgery Improves Survival in Patients with Primary Metastatic Breast Cancer: A Population-Based Study. *Breast Care (Basel).* 2020 Aug;15(4):392-399.
35. Li X. Locoregional surgical treatment improves the prognosis in primary metastatic breast cancer patients with a single distant metastasis except for brain metastasis, *The Breast,* 2019; 45:104-112
36. Siyi Z. Exploring the Value of Additional Primary Tumour Excision Combined with Systemic Therapy Administered in Different Sequences for Patients with de Novo Metastatic Breast Cancer, *The Breast Journal,* Article ID 5049445, 12 pages, 2022.
37. Wang X, Liang N, Tian T, et al. Postmastectomy Radiotherapy Improves Survival Benefits in De Novo Stage IV Breast Cancer: A Propensity-Score Matched Analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2022; Jan-Dec;21.
38. Si Y, Yuan P, Hu N, et al. Primary Tumor Surgery for Patients with De Novo Stage IV Breast Cancer can Decrease Local Symptoms and Improve Quality of Life. *Ann Surg Oncol* 2020; 27:1025-1033

#### 4. Radioterapia en enfermedad metastásica

1. Yoshimura M. Radiation therapy for primary tumor of de novo stage IV breast cancer. *Transl Cancer Res,* 2020; Aug;9(8):5108-5116.
2. Khan S, Zhao F, Goldstein J, et al. Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology,* 40(9), 978-987.
3. van der Velden J, Willmann J, Spalek M, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with uncomplicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022 Aug;173:197-206.

- Gillespie E, Mathis N, Marine C, et al. Prophylactic Radiation Therapy vs. Standard-of-care for patients with high-risk asymptomatic bone metastases: A multicenter randomized phase II trial. 2022; 115(5):1059.
- Oldenburger E, Brown S, Willmann J, et al. ESTRO ACROP guidelines for external beam radiotherapy of patients with complicated bone metastases. *Radiother Oncol.* 2022 Aug;173:240-253.
- Trapani D, Aizer AA, Lin NU. Multidisciplinary Management of Brain Metastasis from Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023 Feb;37(1):183-202.
- Avila J, Leone JP. Advances in the Management of Central Nervous System Metastases from Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 19;23(20):12525.
- Gondi V, Bauman G, Bradfield L, et al. Radiation Therapy for Brain Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022 Jul-Aug;12(4):265-282.
- Corti C, Antonarelli G, Criscitiello C, et al. Targeting brain metastases in breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2022; Feb;103:102324.
- Piroth MD, Krug D, Feyer P, et al. Oligometastasis in breast cancer-current status and treatment options from a radiation oncology perspective. *Strahlenther Onkol.* 2022; Jul;198(7):601-611.
- Lee CC, Soon YY, Cheo T, et al. Stereotactic body radiation therapy versus conventional external beam radiation therapy for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022 Oct;178:103775.
- Chmura S.J, Winter K.A, Woodward W.A, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol.* 2022;40(16):1007-1007.
- Vilote F, Pasquier D, Blanchard P, et al. Recommendations for stereotactic body radiation therapy for spine and non-spine bone metastases. A GETUG (French society of urological radiation oncologists) consensus using a national two-round modified Delphi survey. *Clinical and translational radiation oncology*, 37, 33-40.
- Franceschini D, Comito T, Di Gallo, A, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung and Liver Oligometastases from Breast Cancer: Toxicity Data of a Prospective Non-Randomized Phase II Trial. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 29(10), 7858-7867.
- Rio E, Mornex F, Maingon P, et al. Hepatic tumours and radiotherapy. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 26(1-2): 266-271.
- Falcinelli L, Menichelli C, Casamassima F, et al. Stereotactic radiotherapy for lung oligometastases. *Rep Pract Oncol Radiother* 2022; Mar 22;27(1):23-31.
- Scirocco E, Cellini F, Donati C, et al. Improving the Integration between Palliative Radiotherapy and Supportive Care: A Narrative Review. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 29(10), 7932-7942.

## **5. Evaluación y manejo de la recurrencia locoregional**

- Tovar JR, Zandonade E, Amorim MH. Factors associated with the incidence of local recurrences of breast cancer in women who underwent conservative surgery. *Int J Breast Cancer*, 2014;2014:639534.
- Priedigkeit N, Ding K, Horne W, et al. Acquired mutations and transcriptional remodeling in long-term estrogen-deprived locoregional breast cancer recurrences. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):1.
- Wu ZY, Han HH, Kim HJ, et al. Locoregional recurrence following nipple-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: Patterns and prognostic significance. *Eur J Surg Oncol*, 2021;47(6):1309-15.
- Arthur DW, Winter KA, Keurer HM, et al. Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast. *JAMA Oncol*, 2019; E1-E7.
- Wapnir IL, Khan A. Current strategies for the management of locoregional breast cancer recurrence. *Oncology*, 2019,33(1):19-2
- Hardy-Abelocs C, Xiao J, Oh C, et al. Early effectiveness and toxicity outcomes of reirradiation after breast conserving surgery for recurrent or new primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2023 Feb;198(1):43-51.
- Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:156-63.

**XIII. CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES**

1. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022;33(11):1097-1118.
2. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3355-3377.
3. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol.* 2010;21(4):723-728.
4. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (<40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast.* 2015;24(3):175-181.
5. Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, et al. Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Ann Surg.* 2016.
6. Frandsen J, Ly D, Cannon G, et al. In the Modern Treatment Era, Is Breast Conservation Equivalent to Mastectomy in Women Younger Than 40 Years of Age? A Multi-Institution Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(5):1096-1103.
7. Tesch ME, Partridge AH. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-12. doi:10.1200/EDBK\_360970
8. 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(3):265-271.
9. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother.* 2008;12(6-7):565-570.
10. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:47-56.
11. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-121.
12. Andre F, Ismaila N, Allison KH, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2022 Aug 1;40(22):2514]. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):1816-1837.
13. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):476-488.
14. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336-2347.
15. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1584-1593
16. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-137.
17. Perrone F, Arenare L, Piccirillo MC, et al. LBA14\_PRTThe HOBEO-2 multicenter randomized phase III trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole + zoledronic acid. *Annals of Oncology.* 2018;29(suppl\_8).
18. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2062-2081.
19. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-1649.
20. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1994-2001.
21. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early

Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1981-1990.

22. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2408-2419.
23. Hartman EK, Eslick GD. The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(2):347-360.
24. Lambertini M, Kroman N, Arneye L, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):426-429.
25. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2021;39(29):3293-3305.
26. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016;14:1.
27. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, et al. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health?. *Cancer.* 2018;124(22):4401-4407.
28. Arecco L, Perachino M, Damassi A, et al. Burning Questions in the Oncofertility Counseling of Young Breast Cancer Patients. *Breast Cancer (Auckl).* 2020;14:1178223420954179.
29. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast.* 2021;59:327-338.
30. Partridge AH, Pagani O, Niman SM, et al. Pregnancy outcomes and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer: Primary results from the POSITIVE trial (BCSG 48-14/ BIG 8-13). Presented at SABCS 2022. December 6-10, 2022. Abstract GS4-09.

#### **XIV. TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTAS MAYORES**

1. World Health Organization. World report on ageing and health. 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811\\_eng.pdf;jsessionid=AE9C814194CD2896734F-44934CA1E886?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf;jsessionid=AE9C814194CD2896734F-44934CA1E886?sequence=1). Accessed Online October 30, 2018. In.
2. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):e305-e316.
3. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2326-2347.
4. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(1):19-26.
5. Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, et al. What Every Oncologist Should Know About Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer: Young International Society of Geriatric Oncology Position Paper. *J Oncol Pract.* 2018;14(2):85-94.
6. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, et al. Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):766-777.
7. Mohile SG, Velarde C, Hurria A, et al. Geriatric Assessment-Guided Care Processes for Older Adults: A Delphi Consensus of Geriatric Oncology Experts. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(9):1120-1130.
8. Suemoto CK, Ueda P, Beltrán-Sánchez H, et al. Development and Validation of a 10-Year Mortality Prediction Model: Meta-Analysis of Individual Participant Data From Five Cohorts of Older Adults in Developed and Developing Countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(3):410-416.
9. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Jan 14; doi: 10.1200/JCO.20.02063.
10. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012;118(13):3377-3386.
11. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):608-618.

12. Tang V, Zhao S, Boscardin J, et al. Functional Status and Survival After Breast Cancer Surgery in Nursing Home Residents. *JAMA Surg.* 2018.
13. Matar R, Morrow M. ASO Author Reflections: Undertreatment of Early-Stage Breast Cancer in Elderly Women Undergoing Lumpectomy Without Radiotherapy Increases the Risk of Locoregional Recurrence. *Ann Surg Oncol.* 2022 Aug;29(8):4761-4762. doi: 10.1245/s10434-022-11769-w. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35451726.
14. Kunkler I. The Evolving Role of Whole Breast Hypofractionation in Older Patients With Early Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2022 Apr;32(2):155-158. doi: 10.1016/j.semradonc.2021.11.006. PMID: 35307117.
15. Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA.* 2005;293(9):1073-1081.
16. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2010-2017.
17. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004272.

## XV. CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO Y A LA LACTANCIA

### 1. Lineamientos generales

1. McCormick A, Peterson E. Cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018;45(2):187-200.
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019;69:7-34.
3. Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C, et al. Frequency of Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Cancers.* 2020;12:1356.
4. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *Oncologist.* 2017;22(3):324-334.
5. Amant F, Han SN, Vandenbroucke T, et al. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(5):741-753.

### 2. Diagnóstico

1. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):716-722.
2. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary management of breast cancer during pregnancy. *Oncologist.* 2017;22(3):324-334.
3. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Committee on Obstetric Practice. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):e210-e216.
4. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Revised 2018 (Resolution 39). Fecha de consulta 5 de diciembre 2018: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/PregnantPts.pdf>
5. Peccatori FA, Codacci-Pisanelli G, Del Grande M, et al. Whole body MRI for systemic staging of breast cancer in pregnant women. *Breast* 2017;35:177-181.
6. Nguyen CP, Goodman LH. Fetal risk in diagnostic radiology. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33(1):4-10.

### 3. Cirugía

1. Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary. *Breast J* 2017;23(2):200-205.
2. Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(3):716-722.
3. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2506-2511.
4. Lohsirivat V, Peccatori FA, Martella S, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast* 2013;22(5):657-660.

#### 4. Radioterapia

1. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:591-601.

#### 5. Tratamiento sistémico

1. van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014;25(10):2059-2065.
2. Amant F, Loibl S, Neven P, et al. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012, 379, 570-579.
3. Peccatori FA, Lambertini M, Scarfone G, et al. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: Reassessing the evidences. *Cancer Biol. Med.* 2018, 15, 6-13.
4. Alfasi A, Ben-Aharon I. Breast Cancer during Pregnancy-Current Paradigms, Paths to Explore. *Cancers* 2019, 11, 1669.
5. Shachar SS, Gallagher K, McGuire K, et al. Multidisciplinary Management of Breast Cancer During Pregnancy. *The Oncologist* 2017;22:324-334.
6. Yu HH, Cheung PS, Leung RC, et al. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Med J* 2017;23(4):387-394.
7. Poggio F, Tagliamento M, Pirrone C, et al. Update on the Management of Breast Cancer during Pregnancy. *Cancers* 2020, 12, 3616.
8. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373(19):1824-1834.
9. Murthy RK, Theriault RL, Barnettcm, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014;16(6):500.
10. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, et al. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012;23(12):3016-3023.
11. McGrath SE, Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(2):73-83.
12. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;12:186-192.
13. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA Jr. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(4):301-309.
14. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):349-357.
15. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:507-510.
16. Genentech, Inc. A Study of Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Women With Breast Cancer Treated With Trastuzumab, Pertuzumab in Combination With Trastuzumab, or Ado-Trastuzumab Emtrantsine (MOTHER). Clinical Trial NCT00833963.
17. McCormick A, Peterson E. Cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018;45(2):187-200.
18. Yu HH, Cheung PS, Leung RC, et al. Current management of pregnancy-associated breast cancer. *Hong Kong Med J* 2017;23(4):387-394.

#### 6. Pronóstico

1. Amant F, Vandenbroucke T, VerheeckeM et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy *N Engl J Med* 2015; 373:1824-1834.
2. Amant F. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Annals of Oncology* 30: 1601-1612, 2019.
3. Murthy R, Theriault R, Barnett C, et al. Outcomes of children exposed in utero to chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014 Dec 30;16(6):500.
4. Bell RJ, Fradkin P, Parathithasan N, et al. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. *Breast* 2013;22:980-985.

## 7. Otros aspectos

1. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;12:186-192.
2. Bell RJ, Fradkin P, Parathithasan N, et al. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. *Breast* 2013;22:980-985.
3. Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, et al. Outcomes at 2 Years of Age after Repeat Doses of Antenatal Corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 1179-1189.
4. Boxer LA, Bolyard AA, Kelley ML, et al. Use of granulocyte colony- stimulating factor during pregnancy in women with chronic neutropenia. *Obstet. Gynecol.* 2015, 125, 197-203.

## XVI. CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

### 1. Introducción

1. Giordano SH. Breast cancer in men. *N Engl J Med* 378:2311-2320, 2018.
2. Siegel RL, Diller KD, Wagie NS., et al. Cancer statistics 2023 *CA Cancer J Clin* 1-32; 2023.
3. Hasset MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 38:1849-1863 2022.
4. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, et al. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer *Breast Cancer Res Treat*; 173(1): 37–48. 2019.
5. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L,. Characterization of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol* 29:405-417, 2018
6. Abdelwahab Y et al. Male breast cancer: Epidemiology and risk factors. *Semin Oncol*;44(4):267-72 2017
7. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*;10:471-9 2005
8. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 4:R2, 2002
9. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet* 60:313-319, 1997
10. Ottini L, Masala G, D'Amico C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: A population-based study in Italy. *Cancer Res* 63:342-347, 2003
11. Vermeulen MA et al. Pathological characterisation of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *J Cancer* ;82:219-227. 2017
12. Masci G, Caruso M, Caruso F, et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics in male breast cancer: a retrospective case series. *Oncologist* 2015;20:1-7.
13. Rudlowski C. Male breast cancer. *Breast Care.* 2008;3(3):183-9.

### 2. Tratamiento

1. Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955–1996. *Cancer* 85(3):629–639.
2. Port ER, Fey JV, Cody HS 3<sup>rd</sup>, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 91(2):319–323 2011.
3. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, et al. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol* 86(2):74–77 2014.
4. Sousa B, Moser E, Cardoso F, et al. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol.* 2013;717(1- 3):71-83.
5. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, et al. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer* 104:2359-2364, 2005.
6. Harlan LC, Zujewski JA, Goodman MT, et al. Breast cancer in men in the United States: A population-based study of diagnosis, treatment, and survival. *Cancer* 116:3558-3568, 2010.
7. Eggeman H, Brucker C, et al. Survival benefit of tamoxifen in male breast cancer: prospective cohort analysis. *British Journal of Cancer* 123:33–37 2020.
8. Eggemann H, Brenner AL, Reinisch M, et al. Tamoxifen treatment for male breast cancer and risk of thromboembolism: Prospective cohort analysis. *Br J Cancer* 120:301-305, 2019.

9. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor- positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 381:805-816, 2013.
10. Turashvili G, Gonzalez-Loperena M, Brogi E, et al. The 21-Gene Recurrence Score in Male Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 25(6):1530. 2018.
11. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol*. 2013;717(1- 3):71-83.
12. Di Lauro L, Pizzuti L, Barba M, et al: Role of gonadotropin-releasing hormone analogues in metastatic male breast cancer: Results from a pooled analysis. *J Hematol Oncol* 8:53, 2015.
13. Zagouri F, Sergentanis TN, Koutoulidis V, et al. Aromatase inhibitors with or without gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic male breast cancer: A case series. *Br J Cancer* 108:2259-2263, 2013.
14. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al. Fulvestrant and male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 149:269–275 2015.
15. Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, et al. FDA Approval Summary: Palbociclib for Male Patients with Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 15;26(6):1208-1212 2020.
16. Campone M, De Laurentis M, Zamagni C, et al. Ribociclib plus letrozole in male patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: subgroup analysis of the phase IIIb ComPLEment-1 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(1):95-103.
17. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and germline BRCA mutation. *N Eng J Med*. 2018;379(8):753-63.
18. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation *N Engl J Med* 2017; 377:523-533.
19. Duso B, Trapani D, Marra A, et al. Pharmacological management of male breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(12):1493-504.
20. Co Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 387:217-226.

## XVII. MANEJO DE HISTOLOGÍAS POCO FRECUENTES

### 1. Tumor phyllodes

1. Zhang Y, Kleer CG. Phylloides Tumor of the Breast: Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Jul;140(7):665-71
2. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001;20(34):4621-8.
3. Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN, et al. Germline genetic mutations in a multi-center contemporary cohort of 550 phylloides tumors: An opportunity for expanded multi-gene panel testing. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(10):3633-40.
4. Ruvalcaba-Limón E, Jiménez-López J, Bautista-Piña V, et al. Phylloides tumor of the breast: 307 treated cases, the largest Mexican experience at a single breast disease institution. *Iranian J Pathology*. 2016;11(4):399-408.
5. Ruvalcaba-Limón E, Bautista-Piña V, Villegas-Carlos F, et al. Phylloides tumor of the breast. Not all are self-detected. *J Xiangya Med*. 2017;2:49.
6. Youn I, Choi SH, Moon HJ, et al. Phylloides tumors of the breast: ultrasonographic findings and diagnostic performance of ultrasound-guided core needle biopsy. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(6):987-92.
7. McCarthy E, Kavanagh J, O'Donoghue Y, et al. Phylloides tumours of the breast: radiological presentation, management and follow-up. *Br J Radiol*. 2014;87:20140239.
8. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, et al. Phylloides tumor of breast: A review article. *ISRN Surgery*. 2013;2013:361469.
9. Tsuchiya M, Masui T, Terauchi K, Yamada T, Katayama M, Ichikawa S, Noda Y, Goshima S. MRI-based radiomics analysis for differentiating phylloides tumors of the breast from fibroadenomas. *Eur Radiol*. 2022 Jun;32(6):4090-4100

10. Basara Akin I, Ozgul HA, Altay C, Guray Durak M, Aksoy SO, Sevinc AI, Secil M, Gulmez H, Balci P. Machine Learning-Based Ultrasound Texture Analysis in Differentiation of Benign Phylloides Tumors from Borderline-Malignant Phylloides Tumors. *Ultraschall Med.* 2021 Oct 21
11. Dillon MF, Quinncm, McDermott EW, et al. Needle core biopsy in the diagnosis of phylloides neoplasm. *Surgery.* 2006;140:779.
12. Rayzah M. Phylloides Tumors of the Breast: A Literature Review. *Cureus.* 2020 Sep 7;12(9):e10288.
13. WHO Classification of Tumours of the Breast 5<sup>th</sup> Ed. Lyon, France: IARC; 2019.
14. Co M, Chen C, Tsang JY, et al. Mammary phylloides tumour: a 15-year multicentre clinical review. *J Clin Pathol.* 2018;71(6):493-7.
15. Mitus JW, Blecharz P, Jakubowicz J, et al. Phylloides tumors of the breast. The treatment results for 340 patients from a single cancer centre. *Breast.* 2019;43:85-90.
16. Park HL, Kwon SH, Chang SY, et al. Long-term follow-up result of benign phylloides tumor of the breast diagnosed and excised by ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy. *Breast Cancer.* 2012; 15(2):224-9.
17. Moo TA, Alabdulkareem H, Tam A, et al. Association between recurrence and re-excision for close and positive margins versus observation in patients with benign phylloides tumors. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(10):3088-92.
18. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2023.
19. Yom CK, Han W, Kim SW, et al. Reappraisal of conventional risk stratification for local recurrence based on clinical outcomes in 285 resected phylloides tumors of the breast. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2912-8.
20. Wei Y, Yu Y, Ji Y, Zhong Y, Min N, Hu H, Guan Q, Li X. Surgical management in phylloides tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 2022 Mar;11(3):513-523. doi: 10.21037/gs-21-789. PMID: 35402210; PMCID: PMC8984980.
21. Lu Y, Chen Y, Zhu L, et al. Local recurrence of benign, borderline, and malignant phylloides tumors of the breast: A systematic review and meta- analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1263-75.
22. Ogunbiyi S, Perry A, Jakate K, Simpson J, George R. Phylloides tumour of the breast and margins: How much is enough. *Can J Surg.* 2019 Feb 1;62(1):E19-E21
23. AJCC Cancer Staging Manual. 8<sup>th</sup> Ed. Springer. 2017. Chapter 41 Soft Tissue Sarcoma of the Trunk and Extremities
24. Kim YJ, Kim K. Radiation therapy for malignant phylloides tumor of the breast: An analysis of SEER data. *Breast.* 2017;32:26-32.
25. Zeng S, Zhang X, Yang D, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phylloides tumors: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(3):663-71.
26. Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, et al. Utilization of radiotherapy for malignant phylloides tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998-2009. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1222-30.
27. Sars, C., Sackey, H., Frisell, J. et al. Current clinical practice in the management of phylloides tumors of the breast: an international cross-sectional study among surgeons and oncologists. *Breast Cancer Res Treat* 199, 293–304 (2023)
28. Kim YH, Kim GE, Lee JS, et al. Hormone receptors expression in phylloides tumors of the breast. *Anal Quant Cytol Histol.* 2012;34(1):41-8.
29. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phylloides tumors of the breast. *Breast J.* 2007;13:551.
30. Zhang Y, Kleer CG. Phylloides tumor of the breast. histopathologic features, differential diagnosis, and molecular/genetic updates. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:665-71.
31. NCCN. Clinical Practice Guidelines in oncology. Extremity and Soft Tissue Sarcoma. Ver. 2 2023

## 2. Histologías poco frecuentes en cáncer de mama

1. World Health Organization. Breast Tumours: WHO Classification of Tumours. 5<sup>th</sup> edition. International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist.* 2014;19(8):805-13.

3. Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM, et al. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(9):1135-45.
4. Han Y, Wang J, Xu B. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer with special histological types: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Breast*. 2020;54:114-20.
5. Marrazzo E, Frusone F, Milana F, et al. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast*. 2020;49:87-92.
6. Gulbahce HE, Downs-Kelly E, Herget KA, Stoddard GJ. The 21-Gene Recurrence Score in Special Histologic Subtypes of Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Apr 1;146(4):478-484
7. Maund SL, Sokol ES, Ang Houle A, Ross JS, Wilson TR. NTRK gene fusions are detected in both secretory and non-secretory breast cancers. *Pathol Int*. 2022 Mar;72(3):187-192
8. Tan PH, Tse GMK, Bay BH. Mucinous breast lesions: Diagnostic challenges. *J Clin Pathol*. 2008;61:11-9.
9. Di Saverio S, Gutierrez J, Avisar E. A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111:541-7.
10. Rosen LE, Gattuso P. Neuroendocrine tumors of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(11):1577-81.
11. Inno A, Bogina G, Turazza M, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: Current evidence and future perspectives. *Oncologist*. 2016;21:28-32.
12. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR, et al. Intracystic papillary carcinoma: A review of 917 cases. *Cancer*. 2008;113:916-20.
13. Pal SK, Lau SK, Kruper L, et al. Papillary carcinoma of the breast: An overview. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122:637-45.
14. Rakha EA, Gandhi N, Climent F, et al. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: An invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1093-103.
15. Zhang D, Li L, Ma F. Prognosis stratification and postoperative radiation therapy utilization in adenoid cystic carcinoma of the breast. *Breast*. 2022 Sep 10;66:40-48. doi: 10.1016/j.breast.2022.09.003. Epub ahead of print. PMID: 36113374; PMCID: PMC9483639.
16. Tixier H, Picard A, Guiu S, et al. Long-term recurrence of secretory breast carcinoma with metastatic sentinel lymph nodes. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(Suppl 1):77-8.
17. Toss MS, Billingham K, Egbuniwe IU, et al. Breast tumours resembling the tall cell variant of thyroid papillary carcinoma: Are they part of the papillary carcinoma spectrum or a distinct entity? *Pathobiology*. 2019;86(2-3):83-91.
18. Foschini MP, Asioli S, Foreid S, et al. Solid papillary breast carcinomas resembling the tall cell variant of papillary thyroid neoplasms: A unique invasive tumor with indolent behavior. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):887-95.
19. Tanaka K, Imoto S, Wada N, et al. Invasive apocrine carcinoma of the breast: Clinicopathologic features of 57 patients. *Breast J*. 2008;14:164-8.
20. Vranic S, Gatalica Z. An Update on the Molecular and Clinical Characteristics of Apocrine Carcinoma of the Breast. *Clin Breast Cancer*. 2022 Jun;22(4):e576-e585
21. Luini A, Aguilar M, Gatti G, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: The experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101:349-53.
22. Pezzicm, Patel-Parekh L, Cole K, et al. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: Analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:166-73.
23. Jung SY, Kim HY, Nam BH, et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120:627-37.
24. Loap P, Laki F, Beuzeboc P, Fourquet A, Kirova YM. Five-year outcomes in patients treated with surgery and radiotherapy for primary neuroendocrine neoplasm of the breast. *Breast J*. 2021 Oct;27(10):776-780. doi: 10.1111/tbj.14264. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34196070.
25. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: High incidence of lymph node metastasis with extranodal extension and its immunohistochemical profile compared with invasive ductal carcinoma. *Histopathology*. 2004;44:18-23.

## XVIII. TOXICIDAD MEDIATA/TARDÍA DEL MANEJO SISTÉMICO Y LOCORREGIONAL

### 1. Toxicidades sistémicas especiales y asociadas a mediano y largo plazos

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. Medicine Io, Council NR. From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition: An American Society of Clinical Oncology and Institute of Medicine Symposium. Hewitt M, Ganz PA, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. 196 p.
3. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, 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, Loprinzi CL, Soori GS, Nikojevich DA, 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. Oncology NCPGI, Guidelines) N. Cancer Related Fatigue. Version 1.2022. 2022.
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. Presant CA, Bosserman L, Young T, Vakil M, Horns R, Upadhyaya G, 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, Marjenberg Z, et al. The Underestimated and Overlooked Burden of Diarrhea and Constipation in Cancer Patients. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(7):861-74.
42. Barcenas 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. Network NCC. Breast Cancer (Version 2.2023) 2023 [Available from: [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.

## 2. Toxicidad por radioterapia (RT)

1. Latrèche A, Bourbonne V, Lucia F. Unrecognized thoracic radiotherapy toxicity: A review of literature. *Cancer Radiother.* 2022;26(4):616-21.
2. 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.
3. Kowalczyk L, Deutschmann C, Crevenna R. Radiotherapy-Induced Fatigue in Breast Cancer Patients. *Breast Care (Basel).* 2021;16(3):236-42.
4. 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.
5. 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.
6. Tenorio C, de la Mata D, Leyva JAF, et al. Mexican radiation dermatitis management consensus. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2022;27(5):914-26.
7. 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.
8. 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).
9. Mangesius J, Minasch D, Fink K, et al. Systematic risk analysis of radiation pneumonitis in breast cancer: role of cotreatment with chemo-, endocrine, and targeted therapy. *Strahlenther Onkol.* 2023;199(1):67-77.
10. Bazyka DA, Lytvyenko OO, Demianov VO. Radiation-induced damage to the cardiovascular system after radiation therapy in women with breast cancer. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2022;27:60-83.
11. Eber J, Nannini S, Chambrelant I, et al. [Impact of thoracic irradiation on cardiac structures]. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique.* 2022;26(3):526-36.
12. 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.
13. 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.
14. McEvoy MP, Gomberawalla A, Smith M, et al. The prevention and treatment of breast cancer-related lymphedema: A review. *Front Oncol.* 2022;12:1062472.

## **XIX. INTEGRACIÓN DE CUIDADOS DE SOPORTE Y PALIATIVOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO**

### **1. Introducción**

1. 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 Mar 17;391(10125):1023-1075.
2. The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program, national cancer institute (NCI). Cancer Stat Facts: female breast cancer <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
3. Unger-Saldaña K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;5(3):465-77.
4. 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. *EClinicalMedicine*. 2022 Jan 29;44:101282.
5. Mertz S, Benjamin C, Givalaki C, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast*. 2022 Oct;65:84-90. doi: 10.1016/j.breast.2022.07.006. Epub 2022 Jul 9.
6. 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 Apr;17(4):177-183. doi: 10.1200/OP.20.00622. Epub 2021 Jan 22.
7. Burt M, Kamal AH. Practical Strategies for Optimizing and Integrating Palliative Care in Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018 Nov 13;20(12):97. doi: 10.1007/s11912-018-0742-6.
8. 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>
9. Hui D, Bruera E. Models of integration of oncology and palliative care. *Ann Palliat Med*. 2015 Jul;4(3):89-98. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.04.01.
10. 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 Jan;35(1):96-112. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1474. Epub 2016 Oct 28.
11. Dans M, Kutner JS, Agarwal R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Palliative Care, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Jul 28;19(7):780-788. doi: 10.6004/jnccn.2021.0033.

### **2. Evaluación de necesidades de cuidados paliativos**

1. Okon T, Christensen A. Overview of comprehensive patient assessment in palliative care. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/search>
2. Mertz S, Benjamin C, Givalaki C, et al. Progression-free survival and quality of life in metastatic breast cancer: The patient perspective. *Breast*. 2022 Oct;65:84-90.
3. 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 Apr;17(4):177-183.
4. Burt M, Kamal AH. Practical Strategies for Optimizing and Integrating Palliative Care in Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018 Nov 13;20(12):97.
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4<sup>th</sup> ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1634-1657.
6. Rohani C. Early and Integrated Palliative Care as Valuable Support in Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Feb;20(2):215-216.

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

1. Hery NI, Paluch-Shimon S, Berner-Wygoda Y. Palliative care: needs of advanced breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2018;10:231-43.
2. Levy M, Smith T, Alvarez-Perez A, et al. Palliative Care Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jan;14(1):82-113.
3. 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 Apr;17(4):177-183. doi: 10.1200/OP.20.00622. Epub 2021 Jan 22.

4. Burt M, Kamal AH. Practical Strategies for Optimizing and Integrating Palliative Care in Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018 Nov 13;20(12):97. doi: 10.1007/s11912-018-0742-6.
5. 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>

## XX. GENÉTICA EN CÁNCER MAMARIO

### 1. Introducción

1. 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 Feb;22(2):193-200.
2. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes-a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol.* 2019 Feb;58(2):135-146.
3. Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, et al. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (review). *Oncol Rep.* 2013 Sep;30(3):1019-29.
4. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev.* 2015 Jan;41(1):1-8.
5. Oliver J, Quezada Urban R, et al. Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach. *Front Oncol.* 2019 Dec 20;9:1429.
6. Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Pública Méx.* 2011;53:420-9.
7. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian and pancreatic (version 1.2023) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
8. 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 Feb;22(2):407-415.
9. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachaqui M, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Apr;150(2):389-94.
10. 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 Nov;148(2):415-21.
11. Fragoso-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 Sep 23;14(9):e0222709.

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

1. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian and pancreatic (version 1.2023) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)
2. Quimioprevención y otros procedimientos en pacientes con variantes patogénicas de genes de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama
3. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020 Feb;22(2):193-200.
4. Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Pública Méx.* 2011;53:420-9.

## XXI. ASPECTOS PSICOONCOLÓGICOS EN CÁNCER MAMARIO

### 1. Problemas psicológicos

1. Campbell-Enns HJ, Woodgate RL. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review. *Psychooncology.* 2017 Nov;26(11):1711-1721.

2. Brandão T, Schulz MS, Matos PM. Psychological adjustment after breast cancer: a systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology*. 2017 Jul;26(7):917-926.
3. 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 Dec;48(18):3355-77.
4. 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 Aug 1;120(15):2237-46.
5. 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.
6. 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 Apr;28(2):214-24.

## **2. Evaluación**

1. 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).
2. 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 May;24(5):612-5.

## **3. Terapia psicológica**

1. 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 May;26(5):593-607.
2. Galindo-Vázquez O, Pérez-Barrientos H, Alvarado-Aguila S, et al. Efectos de la terapia cognitivo conductual en el paciente oncológico: una revisión. *Rev Gamu* 2013;12(2):108-115.

## **XXII. REHABILITACIÓN FÍSICA EN LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA**

### **1. Introducción**

1. Dinas, K, Kalder, M, Zepiridis, L, et, al. Axillary web syndrome: Incidence, pathogenesis and management. *Currprobcancer*. 2019;(3):1-4.

### **2. Linfedema**

1. 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
2. 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.
3. Paiva C, Dutra C. Prevalencia de linfedema tras tratamiento de cáncer de mama en mujeres con sobrepeso. *Fisioterapia e Pesquisa*, 2016;23(3):263-267.
4. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:799.
5. Shaila J Merchant, Steven L Chen. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. *Breast Journal*, 2015;21(3), 276-84.
6. 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):143-163.
7. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology* 1985;17:1-80.
8. Morris C, Wonders K. Concise review on the safety of exercise on symptoms of lymphedema, *World J Clin Oncol* 2015 August 10; 6(4):43-44.
9. Ciucci, JL. et al. 6to Consenso Latinoamericano para el tratamiento del linfedema. *Linfeología*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina:Nayarit. 2017, pp.175-178.
10. 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. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2018;17(2):136-140

11. Justin C. Brown, Kerri Winters-Stone, Augustine Lee and Kathryn H. Schmitz. Cancer, Physical Activity, and Exercise. *Comprehensive Physiology*. October 2012;(2):2775-2809.
12. 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.
13. 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. *S Care Can* 2016;24(5):2047-2057.

### 3. Intervención de rehabilitación física en pacientes con enfermedad avanzada

1. Gradalski T. Edema of Advanced Cancer: Prevalence, Etiology, and Conservative Management-A Single Hospice Cross-Sectional Study. *J Pain Symptom Manage*. 2019 Feb;57(2):311-318.
2. Karki A, Simonen R, Malkia E. Impairments, activity limitations and participation restrictions 6 and 12 months after breast cancer operation. *J Reh Med*. 2005;37:180-188.

## XXIII. CÁNCER DE MAMA DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

### 2. Atención a grupos vulnerables

1. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020.
2. Organization WH. The world health report 2000: health systems: improving performance. World Health Organization; 2000.
3. Peters MDJ, Ramsey I, Kennedy K, et al. Culturally safe, high-quality breast cancer screening for transgender people: A scoping review protocol. *J Adv Nurs*. 2022 Jan;78(1):276-281.
4. Swami N, Nguyen T, Dee EC, et al. Disparities in Primary Breast Cancer Stage at Presentation Among Hispanic Subgroups. *Ann Surg Oncol*. 2022 Dec;29(13):7977-7987.
5. Leyva-Flores R, Infante-Xibille C, Gutiérrez-Reyes JP, et al. Inequidad persistente en salud y acceso a los servicios para los pueblos indígenas de México, 2006-2012. *Salud Publica Mex* 2013; 55(supl 2): S123-S12.

### 3. Otros grupos vulnerables: población transgénero

1. Eismann J, Heng YJ, Fleischmann-Rose K, et al. Interdisciplinary Management of Transgender Individuals at Risk for Breast Cancer: Case Reports and Review of the Literature. *Clin Breast Cancer*. 2019 Feb;19(1):e12-e19Feb;19(1):e12-e19. doi: 10.1016/j.clbc.2018.11.007. Epub 2018 Nov 14.
2. Berliere M, Coche M, Lacroix C, et al. Effects of Hormones on Breast Development and Breast Cancer Risk in Transgender Women. *Cancers (Basel)*. 2022 Dec 30;15(1):245-8.
3. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* Nov 2011, 183 (17) 1991-2001; DOI: 10.1503/cmaj.110334. <http://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/breast-cancer/>
4. Brown A, Lourenco AP, Niell BL, et al. ACR Appropriateness Criteria® Transgender Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol*. 2021 Nov;18(11S):S502-S515.
5. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020
6. Hartley RL, Stone JP, Temple-Oberle C. Breast cancer in transgender patients: A systematic review. Part 1: Male to female. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Oct;44(10):1455-1462.

## PARTICIPANTES EN LA DÉCIMA REVISIÓN COORDINADORES

### Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

Oncólogo médico  
Centro Médico de Colima, Colima  
México

### Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

### Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Oncóloga médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,  
Ciudad de México

### Dra. Claudia Arce Salinas

Oncóloga médica  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

### Dra. Verónica Bautista Piña

Patóloga  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

### Dra. Mariana Chávez MacGregor

Oncóloga Médica  
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Cen-  
ter, Houston, TX, Estados Unidos

### Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar

Radiooncóloga  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán", SS,  
Ciudad de México

### Dra. María del Carmen Lara Tamburrino

Radióloga  
Grupo CT Scanner de México, Ciudad de México

### Dra. Ana Lluch Hernández

Oncóloga médica  
Hospital Clínico, Valencia, España

### Dr. Antonio Maffuz Aziz

Cirujano oncólogo  
Centro Médico ABC, Ciudad de México

### Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez

Patólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

### Dra. Adela Poitevin Chacón

Radiooncóloga  
Médica Sur, Ciudad de México

### Dr. Efraín Salas González

Oncólogo médico  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jalisco, México

### Dr. Enrique Soto Pérez de Celis

Oncólogo Médico  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán", SS,  
Ciudad de México

### Dra. Laura Torrecillas Torres

Oncóloga médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,  
Ciudad de México

### Dr. Vicente Valero Castillo

Oncólogo médico  
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Cen-  
ter, Houston, TX, Estados Unidos

### Dra. Yolanda Villaseñor Navarro

Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

### Grupo 1 Oncología Médica

#### Dra. Claudia Arce Salinas (C)

Oncóloga médica  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

#### Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez (C)

Oncóloga médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

#### Dr. Mariana Chávez MacGregor (C)

Oncóloga Médica  
The University of Texas  
M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX,  
Estados Unidos

#### Dra. Ana Lluch Hernández (C)

Oncóloga médica  
Hospital Clínico, Valencia,  
España

**Dr. Efraín Salas González (C)**

Oncólogo médico  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jalisco México.

**Dr. Enrique Soto Pérez de Celis (C)**

Oncólogo Médico  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán", SS  
Ciudad de México

**Dra. Laura Torrecillas Torres (C)**

Oncóloga médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

**Dr. Vicente Valero Castillo (C)**

Oncólogo Valero  
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX Estados Unidos

**Dr. Fernando Aldaco Sarvide**

Oncólogo médico  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

**Dr. Alberto Alvarado Miranda**

Oncólogo médico  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Paula Anel Cabrera Galeana**

Oncóloga médica  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Yanín Chavarri Guerra**

Oncóloga médica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán", SS, Ciudad de México

**Dr. Mario Escobar Gómez**

Oncólogo médico  
Hospital General de México "Eduardo Liceaga", SS,  
Ciudad de México

**Dra. Alexandra Garcilazo**

Oncóloga Médica  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. José Rodrigo Espinosa**

Oncólogo Médico  
Onkímia, Guadalajara, Jalisco, México

**Dr. Daniel Alejandro García Padilla**

Oncólogo Médico  
Onkímia, Guadalajara Jalisco, México

**Dra. Georgina Garnica Jaliffe**

Oncóloga médica  
Hospital General de México "Eduardo Liceaga", SS  
Ciudad de México

**Dr. Juan Francisco González Guerrero**

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

**Dra. Rocío Grajales Álvarez**

Oncóloga médica  
Hospital de Oncología, CMN, Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dra. Flavia Morales Vázquez**

Oncóloga médica  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dra. Perla Pérez Pérez**

Oncóloga médica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,  
Ciudad de México

**Dr. Benito Sánchez Llamas**

Oncólogo médico  
Centro Médico de Occidente, IMSS,  
Guadalajara, Jalisco, México.

**Dr. Roberto Iván Sánchez Reyes**

Oncólogo Médico  
Centro Médico La Raza, IMSS  
Ciudad de México

**Dr. Ricardo Villalobos Valencia**

Oncólogo Médico  
Centro Médico La Raza, IMSS  
Ciudad de México

**Dra. Cynthia Villarreal Garza**

Oncóloga médica  
Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano  
Hellion, Tec Salud,  
Monterrey, Nuevo León, México

**Grupo 2 Cirugía Oncológica****Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha (C)**

Crujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Antonio Maffuz Aziz (C)**

Cirujano oncólogo  
Centro Médico ABC,  
Ciudad de México

**Dr. Sergio Aguilar Villanueva**

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Alethia Álvarez Cano**

Cirujana oncóloga  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González",  
Monterrey, Nuevo León, México

**Dra. Selene Irais Arellano López**

Anestesióloga  
Hospital de Gineco-obstetricia No. 4 IMSS, Ciudad  
de México

**Dr. Isaac Baley Spindel**

Cirujano plástico reconstructor  
Centro Médico ABC, Ciudad de México

**Dra. Ana Olivia Cortés Flores**

Cirujana oncóloga  
Hospital San Javier  
Guadalajara, Jalisco México.

**Dr. Carlos Alberto Cortés García**

Cirujano Oncólogo  
Hospital de Especialidades del Centro Médico Na-  
cional Manuel Ávila Camacho, IMSS.  
Puebla, Puebla, México

**Dr. Jaime Corona Rivera**

Cirujano oncólogo  
Onkimia  
Guadalajara, Jalisco, México

**Dr. Sarish del Real Ordóñez**

Ginecólogo oncólogo  
Centro Oncológico Región del Sureste, SS. Saltillo  
Coahuila

**Dra. Nereida Esparza Arias**

Cirujana oncóloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Jonathan Figueroa Padilla**

Cirujano plástico reconstructor  
Instituto Nacional de Cancerología, SS,  
Ciudad de México

**Dra. Sonia María Flores Moreno**

Cirujana oncóloga  
Hospital Regional de Alta Especialidad Materno In-  
fantil, SS  
Monterrey, Nuevo León, México.

**Dra. Susana Hernández Flores.**

Cirujana Oncóloga  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS,  
Ciudad de México

**Dr. Fernando Mainero Ratchelous**

Cirujano oncólogo  
Hospital de Gineco-obstetricia No. 4, IMSS  
Ciudad de México

**Dr. Heriberto Medina Franco**

Cirujano oncólogo  
Hospital Ángeles, Morelia, Mich.

**Dra. Sarina Navarro Santiesteban**

Cirujana oncóloga  
Hospital General Agustín O'Horan  
Mérida, Yucatán

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

Cirujano oncólogo  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga",  
SS  
Ciudad de México

**Dra. María Teresa Ramírez Ugalde**

Cirujana oncóloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Carlos D. Robles Vidal**

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Sergio Rodríguez Cuevas**

Cirujano oncólogo  
Academia Mexicana de Cirugía  
Ciudad de México

**Dra. Isabel Rubio Rodríguez**

Cirujana oncóloga  
Clínica Universidad de Navarra  
España

**Dra. Eva Ruvalcaba Limón**

Ginecóloga oncóloga  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dr. Rodrigo Serrano Ortiz**

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

**Dra. Robin Jennifer Shaw Dulin**

Ginecóloga oncóloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

## Grupo 3 Radiooncología

**Dra. Adela Poitevín Chacón (C)**

Radiooncóloga  
Médica Sur  
Ciudad de México

**Dra. Carolina Ahumada Pámanes**

Radiooncóloga  
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González,  
Monterrey, Nuevo León, México

**Dra. Adriana Alvarado Zermeño**

Radiooncóloga  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jalisco, México

**Dra. Jessica Chávez Noguera**

Radiooncóloga  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México.

**Dra. Dolores de la Mata Moya**

Radiooncóloga  
Centro Médico ABC  
Ciudad de México

**Dra. Adriana Domínguez Ayala**

Radiooncóloga  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,  
Ciudad de México.

**Dr. Jesús Manuel Flores Castro**

Radiooncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Tania Hernández Barragán**

Radiooncóloga  
Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexi-  
cano del Seguro Social  
Guadalajara, Jalisco, México

**Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar (C)**

Radiooncóloga  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán", SS, Ciudad de México.

**Dra. Lorena Lío Mondragón**

Radiooncóloga  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México.

**Dr. Federico Maldonado Magos**

Radiooncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Érick Edmundo Pérez Ramos**

Radiooncólogo  
TEC Salud  
Monterrey, Nuevo León, México

**Dr. Daniel Rivera Sánchez**

Radiooncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Amelia Esperanza Sarricolea Puch**

Radiooncóloga  
Hospital de Especialidades "Lic. Ignacio García Té-  
llez", IMSS, Mérida, Yucatán, México

**Dra. Jean L. Wright**

Radiooncóloga  
John Hopkins University  
Baltimore, MD, Estados Unidos

## Grupo 4 Patología

**Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez (C)**

Patólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Aldo Antonio Alcaraz Wong**

Patólogo  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jalisco, México.

**Dra. Isabel Alvarado Cabrero**

Patóloga  
Hospital de Oncología, CMN, Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dra. Verónica Bautista Piña (C)**

Patóloga  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dra. Tania Pilar Álvarez Domínguez**

Patóloga  
Hospital General Naval de Alta Especialidad  
Ciudad de México

**Dr. Pedro Damián Fonz Enríquez**

Patólogo  
Centro Estatal de Cancerología, SS  
Xalapa, Veracruz, México

**Dra. Gabriela Sofía Gómez Macías**

Patóloga  
Centro de Cáncer de Mama, Hospital San José  
Monterrey, Nuevo León México

**Dra. Mercedes Hernández González**

Patóloga  
Hospital General de México "Eduardo Liceaga", SS  
Ciudad de México

**Dr. Héctor Aquiles Maldonado Martínez**

Patólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Yolanda Ortiz Mancisidor**

Patóloga  
Hospital Civil "Dr. Luis F. Nachon"  
Xalapa, Veracruz, México

**Dra. Sara Parraguirre González**

Patóloga  
Hospital Gea González, SS  
Ciudad de México

**Dr. Jorge Rodarte Corro**

Patólogo  
Hospital General de Tijuana, SS  
Baja California Norte, México

**Dr. Héctor Santiago Payán**

Patólogo  
Hospital Santa Fe  
Ciudad de México

**Dr. Gerónimo Tavares Macías**

Patólogo  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jalisco, México

**Dra. Graciela Velázquez Delgado**

Patóloga  
Centro Estatal de Atención Oncológica, SS  
Morelia, Michoacán, México.

**Dr. Giuseppe Viale**

Patólogo  
Instituto Europeo de Oncología  
Milán, Italia

**Dra. Ángela Dayana Williams Jacquez**

Patóloga  
Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, SS,  
Mérida, Yucatán, México.

**Grupo 5 Imagen y diagnóstico temprano**

**Dra. Yolanda Villaseñor Navarro (C)**

Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Lesvia Oliva Aguilar Cortázar**

Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Marissa Bravo Cañón**

Radióloga  
Grupo CT Scanner de México  
Ciudad de México

**Dra. Ma. del Rosario García Calderón**

Radióloga  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

**Dra. Mara González Rodríguez.**

Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología SS  
Ciudad de México

**Dra. Kictzia Yigal Larios Cruz.**

Radióloga  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dra. María del Carmen Lara Tamburrino (C)**

Radióloga  
Grupo CT Scanner de México  
Ciudad de México Ciudad de México

**Dra. Andrea Márquez Vegail**

Radióloga  
Grupo CT Scanner de México

**Dra. Nadia Millán Sánchez**

Radióloga  
Grupo CT Scanner de México  
Ciudad de México

**Dra. Liliana Moreno Astudillo**

Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Myrna Verónica Palma Garzón**

Radióloga  
Hospital Regional de Alta Especialidad, SS  
Oaxaca, Oaxaca, México

**Dra. Cecilia Magdalena Pavón Hernández**

Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Martha Patricia Pérez Badillo**  
Radióloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Ana Claudia Sandoval González**  
Radióloga  
Grupo CT Scanner de México  
Ciudad de México

**Dra. Irma Soldevilla Gallardo.**  
Médica Nuclear.  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Ma. Isabel Sollozo Dupont.**  
Dra. en farmacobiología.  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Flor Alina Tanoira Díaz.**  
Radióloga  
Hospital Regional del ISSSTE  
Mérida. Yucatán, México.

#### Grupo 6 Otras especialidades

**Dr. Enrique Soto Pérez de Celis (C)**  
Oncólogo Médico  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán", SS  
Ciudad de México

#### EPIDEMIOLOGÍA

**Dr. Sergio Rodríguez Cuevas**  
Academia Mexicana de Cirugía

#### INFORMACIÓN Y FACTORES DE RIESGO

**Dra. Haydée Verduzco Aguirre**  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

#### CUIDADOS PALIATIVOS

**Dra. Silvia Rosa Allende Pérez (C)**  
Paliativista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Emma Libertad Verastegui Avilés**  
Paliativista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Edith Artemisa Monreal Carrillo**  
Paliativista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

#### GENÉTICA

**Dra. Silvia Vidal Millán (C)**  
Genetista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Dione Aguilar y Méndez**  
Genetista  
Centro de Cáncer de Mama - Hospital Zambrano  
Hellion, TEC Salud  
Monterrey Nuevo León, México

**Dra. Rosa María Álvarez Gómez**  
Genetista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz**  
Genetista  
UMAE Hospital de Oncología, CMN, Siglo XXI, IMSS.  
Ciudad de México

**Dra. María Paulina Núñez Martínez**  
Genetista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Guadalupe Eugenia Paredes Rivera**  
Genetista  
UMAE Hospital de Oncología, CMN, Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dra. Talía Wegman Ostrosky**  
Genetista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

#### PSICO-ONCOLOGÍA

**Psic. Onc. Salvador Alvarado Aguilar (C)**  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Mtra. en Psic. Edith Rojas Castillo**  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México  
Rehabilitación física

## REHABILITACIÓN FÍSICA

**Mtra. Isabelle Aloï Timeus Salvato (C)**

Centro Médico ABC  
Ciudad de México

**Lic.T.F. Mabelid Mabiani**

Fundación Salvati A.C  
Ciudad de México

**Dra. Verónica Cedillo Compeán**

Instituto Nacional de Cancerología  
Ciudad de México

**Mtra. Sofía Saba Cohén**

Centro Médico ABC, Ciudad de México

## COORDINADOR EDITORIAL

**Dr. Alfredo Salmon Demongin**

Vesalio Difusión Médica



