

Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario

Undécima reunión
de actualización
Colima 2025



CONSEJO MEXICANO
DE CERTIFICACIÓN
EN RADIOTERAPIA, A.C.



©2025 **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**

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

ENERO 2025

COORDINADORES

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

Oncólogo médico
Centro Médico de Colima, Colima.

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.

COORDINADORES POR ÁREAS BÁSICAS

ONCOLOGÍA MÉDICA

Dr. Fernando Aldaco Sarvide

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

Dr. Efraín Salas González

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

Dra. Claudia Haydeé Arce Salinas

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Cancerología, SS,
Ciudad de México.

CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Dra. Nereida Esparza Arias

Cirujana oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS,
Ciudad de México.

Dr. Antonio Maffuz Aziz

Cirujano oncólogo
Centro Médico ABC.
Ciudad de México

RADIOONCOLOGÍA

Dra. Adela Poitevin Chacón

Radiooncóloga
Médica Sur.
Ciudad de México.

Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar

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

PATOLOGÍA

Dra. Verónica Bautista Piña

Patóloga
Fundación de Cáncer de Mama, A.C.(FUCAM).
Ciudad de México.

Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez

Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México.

Dra. Gabriela Sofía Gómez Macías

Patóloga
Centro de Cáncer de Mama, Hospital Zambrano
Hellion, TecSalud, Monterrey, N.L.

IMAGEN Y RADIOLOGÍA

Dra. María del Carmen Lara Tamburrino

Radióloga
Grupo CT Scanner de México.
Ciudad de México

Dra. Yolanda Villaseñor Navarro

Radióloga.
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

COORDINADORES DE TEMAS INTERDISCIPLINARIOS

Dr. Enrique Soto Pérez de Celis

Oncólogo médico
University of Colorado Cancer Center.
Aurora, CO, Estados Unidos.

Dra. Laura Torrecillas Torres

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

COORDINADORES EXTRANJEROS

Dra. Mariana Chávez MacGregor

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

Dr. Vicente Valero Castillo

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

Dra. Ana Lluch Hernández

Oncóloga médica
Hospital Clínico.
Valencia, España

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

17

I. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

-
- | | | |
|----|--|----|
| 1. | Introducción | 18 |
| 2. | Impacto económico de la enfermedad | 19 |

II. FACTORES DE RIESGO E INTERVENCIONES EDUCATIVAS

-
- | | | |
|-----|-------------------------------------|----|
| 1. | Factores de riesgo | 20 |
| 1.1 | Familiares y hereditarios..... | 20 |
| 1.2 | Hormonales y reproductivos | 21 |
| 1.3 | Dieta y estilo de vida..... | 21 |
| 1.4 | Condiciones mamarias benignas | 21 |
| 1.5 | Ambientales..... | 21 |
| 2. | Intervenciones educativas..... | 21 |

III. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

-
- | | | |
|----|--|----|
| 1. | Modificaciones al estilo de vida..... | 23 |
| 2. | Criterios para uso de terapia reductora de riesgo..... | 23 |
| 3. | Estrategias de intervención farmacológica | 23 |

IV. DIAGNÓSTICO TEMPRANO. EVALUACIÓN DE LA MAMA POR IMAGEN

-
- | | | |
|-------|--|----|
| 1. | Estudios de tamizaje..... | 24 |
| 1.1 | Mastografía | 26 |
| 1.1.1 | Mastografía digital | 27 |
| 2. | Inteligencia artificial | 30 |
| 3. | Modalidades alternativas..... | 32 |
| 4. | Mastografía diagnóstica | 32 |
| 4.1 | Indicaciones especiales de la mastografía..... | 33 |
| 5. | Ultrasonido mamario..... | 33 |
| 5.1 | Indicaciones para la realización de ultrasonido mamario | 34 |
| 5.2 | Evaluación de ganglios axilares..... | 35 |
| 5.3 | Elastografía..... | 38 |
| 5.4 | Ultrasonido automatizado (ABUS)..... | 38 |
| 5.5 | Ultrasonido con medio de contraste | 38 |

6.	Estudios funcionales de mama	39
6.1	Resonancia magnética	39
6.1.1	Indicaciones de la RMC (Resonancia Magnética Computarizada).....	39
6.1.2	Contraindicaciones de la RM.....	41
6.2	Mastografía contrastada.....	41
7.2	PET-CT (tomografía por emisión de positrones)	43
7.2.1	PET de mama (tomografía por emisión de positrón de alta resolución)	44
7.2.2	PET RM	44

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

1.	Introducción	44
2.	Indicaciones de biopsia.....	46
2.1	Biopsia por aspiración (citología).....	46
2.2	Biopsia con aguja de corte (histológica)	47
3.	Marcajes percutáneos pre-quirúrgicos de lesiones no palpables	49
3.1	Técnicas moleculares de localización de lesiones mamarias	50

VI. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

1.	Recomendaciones para manejo y reporte de espécimen de cirugía conservadora	51
1.1	Indicaciones de transoperatorio.....	51
1.2	Manejo del espécimen.....	51
2.	Recomendaciones para el informe histopatológico del carcinoma mamario infiltrante	52
2.1	Tipo de espécimen y localización anatómica	52
2.2	Linfocitos que infiltran a los tumores (TILS)	54
2.3	Microcalcificaciones.....	56
2.4	Linfadenectomía axilar	57
3.	Recomendaciones para el manejo de especímenes post-tratamiento neoadyuvante	57
4.	Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela	60
5.	Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tumor mamario.....	61

6.	Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de ganglio axilar con posible metástasis	61
7.	Recomendaciones para reporte de factores pronóstico-predictivos por inmunohistoquímica.....	61
7.1	Manejo del tejido	61
7.2	Criterios para evaluación de marcadores de inmunohistoquímica.....	63
7.3	PDL-1 en cáncer de mama.....	67
7.4	Formato de informe	67
7.5	Control de calidad sistemático.....	67
7.6	Control de calidad externo.....	68
8.	Recomendaciones para biología molecular	69
8.1	Amplificación de HER 2	69
8.2	Criterios de interpretación de las reacciones de hibridación para HER2.....	69
8.3	Puntos de corte para ISH dual.....	69
8.4	Puntos de corte para ISH sencilla	70
8.5	Aproximación por inmunohistoquímica a la clasificación molecular del carcinoma mamario	70
8.8	Participación del patólogo en los estudios de firmas genómicas.....	76
9.	Recomendaciones para el reporte de carcinoma ductal <i>in situ</i> y lesiones precursoras de alto grado	76
9.1	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	76
9.2	Lesiones lobulillares no invasoras	78
9.3	Neoplasias papilares.....	80
9.4	Lesiones de células columnares	81
10.	Linfoma anaplásico de células grandes asociado al uso de implantes	81
11.	Metástasis axilares de carcinoma oculto en mama: abordaje diagnóstico.	83
12.	Secuenciación de nueva generación NGS en cáncer de mama	85
13.	Inteligencia artificial en la evaluación de parámetros histológicos e inmunofenotipo en cáncer de mama	86

VII. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA. TNM

1.	Introducción	86
2.	Estudios de extensión para estadificación inicial	87

VIII. CÁNCER DE MAMA IN SITU

1.	Cáncer ductal <i>in situ</i> (CDIS).....	88
1.1	Tratamiento local y regional de la enfermedad.....	88
1.2	Pruebas moleculares	90
1.3	Vigilancia activa	91
1.4	Tratamiento con tamoxifeno e inhibidores de aromatasa....	91
1.5	Seguimiento	91
2.	Enfermedad de Paget del pezón	91
3.	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (neoplasia lobulillar <i>in situ</i>).....	92

IX. MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

1.	Manejo quirúrgico de la mama en etapas tempranas.....	93
1.1	Manejo del dolor perioperatorio y dolor postoperatorio crónico	94
1.2	Cirugía conservadora.....	97
1.3	Mastectomía.....	99
1.4	Cirugía oncoplástica	100
1.5	Tratamiento quirúrgico de la axila.....	105
1.6	Reconstrucción mamaria.....	114
1.7	Mastectomía bilateral reductora de riesgo.....	116
1.8	Mastectomía reductora de riesgo contralateral (MRRC)	120
1.9	Accesos venosos vasculares para la aplicación de tratamiento sistémico	121
1.10	Técnicas de inserción.....	123
2.	Tratamiento sistémico adyuvante.....	125
2.1	Definición, objetivos e indicaciones.....	125
2.2	Elección del tratamiento sistémico adyuvante.....	126
2.3	Momento óptimo para iniciar la quimioterapia adyuvante...	126
2.4	Tratamiento adyuvante con quimioterapia (QT)	127
2.5	Tratamiento adyuvante con hormonoterapia	129
2.6	Tratamiento adyuvante con terapias blanco	131
2.7	Perfiles genómicos y terapia sistémica.....	132
3.	Radioterapia postoperatoria en cáncer de mama temprano...	134
3.1	Cirugía conservadora y radioterapia.....	134

X. MANEJO NEOADYUVANTE

1.	Introducción	143
1.1	Beneficios de la quimioterapia neoadyuvante.....	144
1.2	Desventajas de la quimioterapia neoadyuvante.....	144
2.	Quimioterapia neoadyuvante y terapias dirigidas	144
2.1	Cáncer de mama RH+/HER2-	145

2.2	Cáncer de mama HER2 positivo.....	146
2.3	Cáncer de mama triple negativo	147
2.4	Cáncer de mama inflamatorio	147
3.	Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante.....	148
4.	Tratamiento posterior a manejo sistémico neoadyuvante	148
4.1	Tratamiento quirúrgico	148
4.2	Radioterapia	150

XI. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO/RECURRENTE

1.	Introducción	155
2.	Tratamiento sistémico.....	156
2.1	Receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo ...	156
2.2	HER- 2 positivo y receptores hormonales negativos/ positivos	157
2.3	HER-2 positivo y receptores hormonales positivos	158
2.4	Triple negativo o receptores hormonales positivos, HER-2 negativo no candidatas a hormonoterapia	159
2.5	Bisfosfonatos e inhibidores de RANKL en el manejo de metástasis óseas	160
3.	Enfermedad metastásica a nivel del sistema nervioso central	161
3.1	Radioterapia	162
3.2	Tratamiento sistémico	162
3.3	Carcinomatosis meníngea	163
4.	Papel de la cirugía en enfermedad metastásica	163
4.1	Resección de enfermedad metastásica	164
4.2	Metástasis hepáticas	164
4.3	Metástasis pulmonares.....	165
4.4	Metástasis cerebrales.....	165
4.5	Otros sitios metastásicos.....	166
4.6	Resección del tumor primario en enfermedad metastásica	166
4.7	Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica	167
5.	Radioterapia en enfermedad metastásica.....	167
5.1	Radioterapia torácica/mamaria en enfermedad metastásica de novo	168
5.2	Metástasis óseas en enfermedad polimetastásica	168
5.3	Metástasis cerebrales	168
5.4	Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en enfermedad oligometastásica	168
5.5	SBRT en metástasis óseas y vertebrales	169
5.6	SBRT en metástasis hepáticas	169

5.7	SBRT en metástasis pulmonares	169
5.8	Radioterapia para control de síntomas.....	169

**XII. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL
TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA
Y EN ENFERMEDAD METASTÁSICA**

1.	Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa..	169
2.	Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica	171

XIII. CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES

1.	Definición de “paciente joven”	172
2.	Diagnóstico y tratamiento recomendado.....	172
2.1	Estudios	172
2.2	Tratamiento quirúrgico	173
2.3	Quimioterapia y radioterapia en diferentes casos	173
2.4	Consejería genética	174
2.5	Asesoramiento en fertilidad y autoconcepción	174
2.6	Premenopausia y menopausia	176
2.7	Asesoramiento psicológico.....	176

XIV. TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTAS MAYORES

1.	Recomendaciones para valoración geriátrica	177
3.	Toxicidad de la quimioterapia.....	179
4.	Recomendaciones específicas de tratamiento	179

**XV. CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL
EMBARAZO Y A LA LACTANCIA**

1.	Introducción	180
2.	Epidemiología.....	181
2.1	Incidencia en México	181
2.2	Factores de riesgo	181
3.	Presentación durante el embarazo	181
4.	Diagnóstico	181
4.1	Desafíos diagnósticos.....	181
4.2	Métodos diagnósticos	182
5.	Tratamiento.....	183
5.1	Consideraciones generales	183
5.2	Cirugía.....	183
5.3	Quimioterapia	184
5.4	Terapias dirigidas.....	184

6.	Resolución del embarazo	185
7.	Lactancia y cáncer de mama.....	185
8.	Seguimiento de los niños expuestos a quimioterapia in utero	185
9.	Consideraciones éticas y psicosociales.....	186

XVI. CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

1.	Introducción	186
2.	Tratamiento.....	187

XVII. MANEJO DE HISTOLOGÍAS POCO FRECUENTES

1.	Tumor <i>phyllodes</i>	189
1.2	Diagnóstico histológico y clasificación	190
1.3	Tratamiento quirúrgico	191
1.4	Terapia adyuvante.....	191
2.	Histologías poco frecuentes en cáncer de mama	193
3.	Cáncer primario oculto de mama.....	201

XVIII. EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA

1.	Toxicidades sistémicas de importancia clínica a corto, mediano y largo plazo.....	202
1.1	Cardiotoxicidad	202
1.2	Neoplasias mieloides asociadas a tratamiento	204
1.3	Neuropatía inducida por quimioterapia.....	205
1.4	Fatiga	206
1.5	Disfunción cognitiva.....	207
1.6	Síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico	207
1.7	Insuficiencia ovárica por quimioterapia.....	209
1.8	Eventos musculoesqueléticos.....	209
1.9	Síndrome genitourinario y disfunción sexual.....	210
1.10	Incremento ponderal.....	211
1.11	Diarrea asociada a tratamiento	212
1.12	Eventos adversos inmuno-relacionados.....	212
1.13	Anti-resortivos óseos	214
1.14	Neutropenia asociada a Inhibidores de ciclinas 4/6.....	214
1.15	Eventos trombóticos.....	215
1.16	Hiperglicemia inducida por inhibidores de PI3K	216
1.17	Rash cutáneo asociado a inhibidores PI3K	217
1.18	Neumonitis asociada a tratamiento sistémico	219
2.	Toxicidad por radioterapia	221

2.1	Toxicidad aguda	221
2.2	Toxicidad subaguda y crónica.....	222

**XIX. INTEGRACIÓN DE CUIDADOS DE SOPORTE
Y PALIATIVOS EN EL MANEJO DE PACIENTES
CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO**

1.	Introducción	223
2.	Evaluación de necesidades de cuidados paliativos.....	225
3.	Manejo de síntomas por el oncólogo.....	226
3.1	Dolor	226
3.2	Disnea	229
3.3	Fatiga	230
3.4	Anorexia	230
3.5	Delirium	230
4.	Conclusión.....	230

XX. GENÉTICA Y CÁNCER MAMARIO

1.	Indicaciones para estudios moleculares	231
2.	Seguimiento de paciente portador de VP de genes de alto riesgo	233
3.	Quimioprevención y otros procedimientos en pacientes con VP de genes de alto riesgo.....	233

**XXI. ASPECTOS PSICO-ONCOLÓGICOS
DEL CÁNCER MAMARIO**

1.	Evaluación psicológica	233
2.	Terapia psicológica	235
3.	Autocuidado	236

**XXII. REHABILITACIÓN FÍSICA DE LA
PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA**

1.	Introducción	237
2.	Síndrome de la cuerda axilar (SCA).....	237
3.	Movilidad del hombro y prevención de complicaciones postquirúrgicas	238
4.	Linfedema	238
5.	Intervención de rehabilitación física en pacientes con enfermedad avanzada.	240

XXIII. CÁNCER DE MAMA DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO Y DE OTROS GRUPOS VULNERABLES

1.	Introducción	241
2.	Atención a grupos vulnerables.....	241
2.1	Recomendaciones.....	243
3.	Otros grupos vulnerables: población transgénero	243
3.1	Tratamiento hormonal y riesgo de cáncer de mama.....	244
3.2	Tamizaje	244
3.3	Características del cáncer de mama en esta población	245
3.4	Recomendaciones.....	245
Referencias		247
Participantes en la Undécima Revisión		312

INTRODUCCIÓN

Desde que, en 1994, se realizó en Colima el primer Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, este esfuerzo académico ha ganado importancia por su metodología de desarrollo, su énfasis en las mejores prácticas clínicas y la evidencia publicada más reciente y relevante y, así se ha ubicado como referente para el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario en nuestro país y en Latinoamérica. A partir de ese año, se han realizado diez reuniones periódicas de revisión, en las que se actualizaron los conocimientos estándares de práctica, incluyendo aspectos relacionados a otras subespecialidades y disciplinas vinculadas. 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.consensocancer-mamario.com) y en las de otras instituciones y sociedades de oncología.

Para esta undécima revisión, se realizó el trabajo presencial en enero 23 y 24 del 2025, en la Ciudad de Colima, reuniendo a un grupo de 85 médicos especialistas a nivel nacional, pertenecientes a todas las instituciones y disciplinas 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 930 especialistas, 13% de ellos de Latinoamérica.

El Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario ha tenido una importante difusión utilizándose como una herramienta de apoyo para la toma de decisiones en la práctica oncológica diaria. Recientemente, se publicaron los “Lineamientos Técnicos para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama en México”, edición 2024, de la Secretaría de Salud, en donde se recomienda utilizar como referencia a la última actualización del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario para las decisiones terapéuticas.

Esperamos que las conclusiones de la undécima 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.

I. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

1. Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres en México y la primera causa de muerte por cáncer (**Figura 1**). En 2022 se diagnosticaron aproximadamente 31,000 casos nuevos de cáncer de mama en México, y más de 8,000 muertes, con una tendencia hacia el alza durante las últimas décadas.¹ Este aumento se debe a factores como el envejecimiento poblacional, cambios en el estilo de vida, la carencia de un programa nacional de detección oportuna, y problemas con el acceso a la atención oncológica.² En México ha habido un incremento constante de la expectativa de vida, y del envejecimiento poblacional, lo que conduce al cálculo de que para 2030 haya alrededor de 30 millones de mujeres en grupos de riesgo por edad³ (**Figura 2**). Dado que la incidencia aumenta proporcionalmente al incremento en la edad, habrá también un aumento sustancial en el número de casos de cáncer de mama en los próximos años. Esto, sin tomar en cuenta que en nuestro país el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años es proporcionalmente más frecuente (13.3%) que en otras poblaciones.⁴

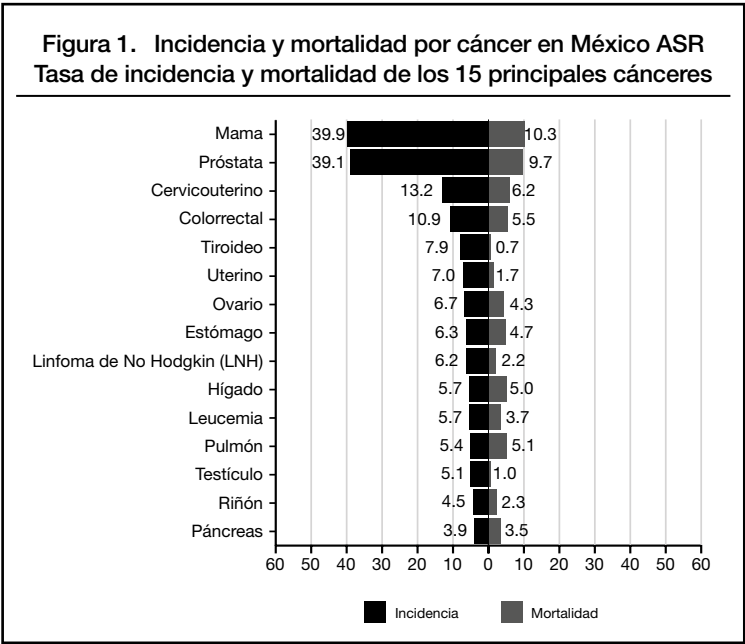
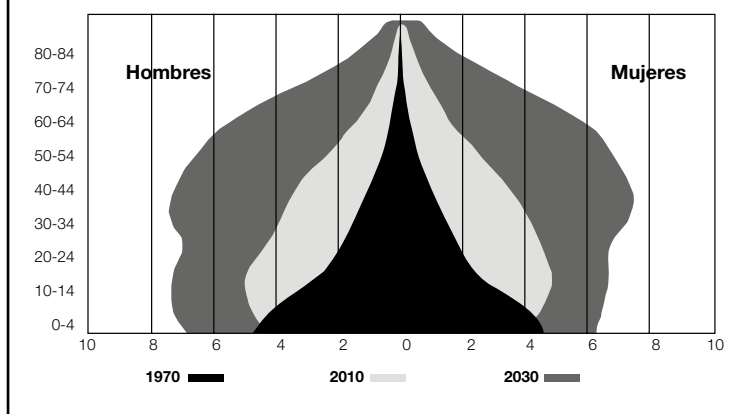


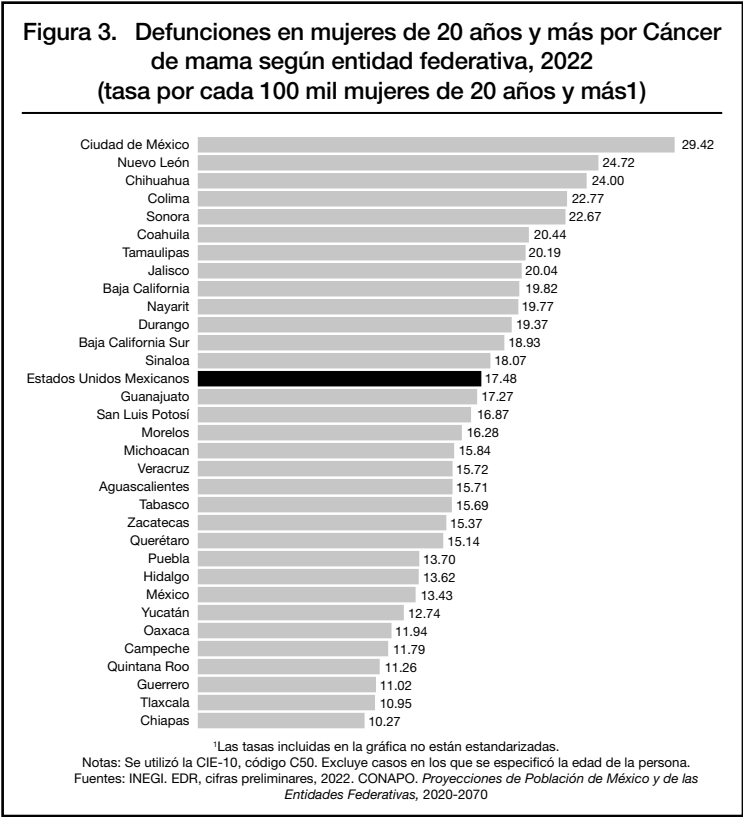
Figura 2. Pirámide de población 1970-2030.



Dos series publicadas recientemente, del Instituto Mexicano del Seguro Social y de la base de datos del extinto Seguro Popular, ayudan a dar una idea de las características del cáncer de mama en México.^{5,6} En ambos casos, la edad promedio de presentación se encuentra ligeramente por encima de los 50 años, con aproximadamente el 10% de las pacientes presentándose con enfermedad metastásica. La supervivencia global a 5 años reportada en ambas series es cercana al 90% para mujeres con etapas tempranas, y va del 25 al 36% para aquellas con etapas avanzadas.

2. Impacto económico de la enfermedad

El impacto económico del cáncer mamario no solo está dado por el alto costo del diagnóstico y tratamiento, sino porque es más frecuente en etapas productivas de la vida. Por otra parte, el costo del tratamiento es mucho más alto en las etapas localmente avanzadas y metastásicas, que son las que predominan en nuestro país.^{5,6} Existen diferencias geográficas en la incidencia y mortalidad.⁷ Esto se debe, entre otras razones, al cambio del estilo de vida de la población, el retraso en el inicio de la reproducción, y la 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 no es tan frecuente (Figura 3).



II. **FACTORES DE RIESGO E INTERVENCIONES EDUCATIVAS**

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:¹

1.1 **Familiares y hereditarios**

- Historia familiar de cáncer de mama (en familiares de primer grado).
- Ser portador/a de variantes patogénicas en genes 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.

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 (por ejemplo, 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, así como a menor salud física global en supervivientes de cáncer de mama. Por tanto, en dichas 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.²⁻⁴

2. Intervenciones educativas

En cáncer de mama, las intervenciones comunitarias dirigidas a personas adultas pueden impactar positivamente sobre la modificación de factores de riesgo, detección temprana y 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 se mencionó.⁵

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.^{6,7}

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 y 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.⁸

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. La capacitación en pregrado, posgrado y programas de educación médica continua debe incluir las estrategias recomendadas para detección y diagnóstico de la enfermedad, así como reforzar la información sobre las vías de referencia recomendadas en los lineamientos técnicos, a nivel nacional.⁹⁻¹¹

El acceso a información sobre factores de riesgo, detección, síntomas asociados al cáncer de mama, diagnóstico temprano y referencia oportuna, tanto en las personas susceptibles a desarrollar la enfermedad, 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.¹²

III. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

El desarrollo de estrategias efectivas de reducción de riesgo para cáncer de mama ha sido difícil, ya que la mayor parte de los casos no son atribuibles a factores específicos más allá del género y edad.¹ Hay pocos factores de riesgo modificables; sin embargo, las estrategias actuales se centran en modificaciones al estilo de vida, uso de agentes reductores de riesgo y cirugía reductora de riesgo (ver Capítulo IX. Manejo del cáncer de mama temprano; mastectomía reductora de riesgo).

Sugerimos el uso de calculadoras de riesgo, como la llamada BCSCrisk, que se caracteriza por incluir en sus criterios a población hispana, en la evaluación de todos los pacientes (web: <https://tools.Bcsc-scc.ucdavis.edu/BC5yearRisk/#calculator>)

1. Modificaciones al estilo de vida

En la mayoría de estudios 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:²⁻⁷

- 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
- Favorecer dieta rica en fruta y vegetales
- En las decisiones de anticoncepción hormonal, se deberá valorar el posible aumento transitorio en el riesgo de cáncer vs. la eficacia y conveniencia anticonceptiva, así como la reducción en el riesgo de cáncer de ovario

2. Criterios para uso de terapia reductora de riesgo

Los criterios para considerar a mujeres en alto riesgo, como candidatas a quimioprevención, incluyen:^{8,9}

- Edad ≥ 35 años con expectativa de vida ≥ 10 años, con riesgo en el modelo de Gail de cáncer de mama $\geq 1.7\%$ a 5 años
- Edad ≥ 35 años con antecedentes de carcinoma lobulillar o ductal *in situ*, hiperplasia ductal o lobulillar atípica
- Portadoras de mutaciones de alto riesgo: *BRCA - 1*, *BRCA - 2*, *PALB2* y riesgo moderado: *ATM* y *CHEK2*¹⁰

3. Estrategias de intervención farmacológica

En mujeres en alto riesgo^{8,10} se recomienda el uso de los siguientes agentes:

- Tamoxifeno a dosis de 20mg por día, independientemente del estado menopáusico, o raloxifeno a dosis de 60mg por día en postmenopáusicas, por un total 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.⁸⁻¹⁹ No hay estudios aleatorizados para pacientes menores de 35 años.

- Tamoxifeno en dosis reducida (5mg cada 24 horas por 3 años) es una alternativa en pacientes con mala tolerancia terapéutica a la dosis habitual¹⁹
- Inhibidores de aromatasa (IA) en pacientes postmenopáusicas; el uso de exemestano 25mg/d (estudio MAP-33) y anastrozol 1 mg/d (IBIS-II) por 5 años mostraron reducción en incidencia de cáncer de mama invasor²⁰

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. Debe, además, monitorizarse a la usuaria de forma cercana durante el tratamiento.

IV. DIAGNÓSTICO TEMPRANO. EVALUACIÓN DE LA MAMA POR IMAGEN

1. Estudios de tamizaje

Los estudios de imagen utilizados para la detección del cáncer de mama tienen como propósito identificar la enfermedad en sus etapas iniciales, con el fin de reducir la tasa de mortalidad. Este objetivo se alcanza combinando los estudios con la aplicación de tratamientos oportunos.

La recomendación para la detección del cáncer de mama se basa en factores de riesgo de cada mujer. En términos generales, las recomendaciones son:

- 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
- En mujeres con riesgo promedio, se recomienda la mastografía de detección y/o mastografía sintetizada, reconstruida a partir de las imágenes de tomosíntesis (TS), iniciando a los 40 años. Retrasar la detección hasta los 45 o 50 años resulta en innecesarias pérdidas de vidas, que afectan, principalmente, a las minorías y a las mujeres que viven en países sin un sistema organizado de tamizaje para cáncer de mama (**Tabla 1**)
- El ultrasonido (US) mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con sintomatología de patología mamaria.

Puede utilizarse como complemento a la mastografía de tamizaje, tomando en cuenta que incrementa la detección de cáncer, principalmente en mama densa, y es importante considerar el incremento en estudios falsos positivos, costos, tiempos, etc.

Tabla 1. Recomendaciones de tamizaje de acuerdo con distintas instituciones nacionales e internacionales³⁻⁶

Lineamientos técnicos para la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama	La mastografía de tamizaje se debe realizar cada dos años en mujeres y hombres trans de 40 a 69 años de edad. Es preciso considerar realizar tamizaje en mujeres trans bajo terapia hormonal feminizante. En personas mayores de 70 años, la mastografía se efectúa por indicación médica.
Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario	Se recomienda mastografía anual de tamizaje en mujeres asintomáticas, a partir de los 40 años.
European Commission on Breast and Colorectal Cancer	
40-44	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.
45-49	Las mujeres en este rango de edad se deberán practicar una mastografía de tamizaje de forma bienal o trienal.
50-69	Las mujeres en este rango de edad se deberán practicar una mastografía de tamizaje de forma bienal.
70-74	Las mujeres en este rango de edad se deberán practicar una mastografía de tamizaje de forma trienal.
American College of Radiology/Society of Breast Imaging	
40-75	• 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. La reducción de la tasa de mortalidad en 40%. • El diagnóstico en etapas tempranas. • Mejores y mayores opciones quirúrgicas. • Respuesta eficaz a la quimioterapia.
75 y más	Las mujeres deben continuar con el tamizaje anual mientras gocen de buena salud.

Continúa en la pág. 26

Tabla 1. Recomendaciones de tamizaje de acuerdo con distintas instituciones nacionales e internacionales³⁻⁶

55 y más	Las mujeres deben continuar con el tamizaje anual mientras gocen de buena salud.
• La mastografía en mujeres asintomáticas con mama densa muestra una precisión diagnóstica de 0.78. Con el uso de mastografía y US, ésta se incrementa a 0.91^{1,2} • En mujeres de alto riesgo se recomienda la mastografía 10 años antes de la edad del familiar más joven con cáncer, no antes de los 30 años, así como efectuar RM como complemento a la mastografía	

Las últimas recomendaciones de la OMS para países de ingresos medios y bajos, como el nuestro, destacan la importancia de ampliar el acceso al diagnóstico temprano. Dado que la cobertura de tamizaje en la población objetivo no supera el 20%, se recomienda incluir a mujeres que presenten síntomas, para facilitar una detección oportuna.

El uso de estudios de imagen, como la mastografía, la mastografía con TS, el US, la RM, la mastografía contrastada (CEM) y los estudios moleculares, permite detectar, caracterizar y evaluar la extensión de la enfermedad. Además, estos estudios son fundamentales para el seguimiento, la evaluación de recurrencias y como guía en procedimientos invasivos.

Para realizar una evaluación adecuada de los estudios de imagen, en especial la mastografía, es esencial cumplir con altos estándares de calidad y seguir una serie de recomendaciones nacionales e internacionales:

- 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. Secretaría de Salud. (La intensidad de la luz debe estar entre las 3000 y 5000 candelas)⁷

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 (de 5 a 12 megapíxeles).⁸

1.1 Mastografía

La mastografía de tamizaje se realiza en mujeres asintomáticas, es el único método de imagen que ha demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, aun y cuando las terapias han mejorado, la detección con el uso de mastografía ha tenido un mayor impacto. En

mujeres de 40 a 79 años, la reducción de la mortalidad puede alcanzar hasta un 40%,⁹ en tanto, otros autores refieren que en el grupo de 40 a 49 años, la disminución es varía entre el 29% y 48%.⁵

Para que un método de tamizaje sea efectivo, debe realizarse a intervalos más cortos que la etapa preclínica de la enfermedad, con el objetivo de aumentar la detección del cáncer de mama en sus fases iniciales. Esta evidencia respalda la recomendación de realizar una mastografía anual en mujeres menores de 50 años.^{10,11}

La mastografía de tamizaje detecta de 2 a 4 cánceres en 1000 estudios con una sensibilidad que varía del 30 y 64% en mujeres con mama densa en comparación con el 98% para mujeres con mama grasa.^{11,12} Por lo anterior, en mujeres con mamas densas y una mastografía negativa, por el uso complementario del US la tasa de detección se incrementa de 4 a 7,1 en 1000.^{13,14}

La mastografía de tamizaje tiene riesgos y daños potenciales; diversos autores mencionan las posibles fallas como falsos negativos, sobre-diagnóstico, tratamientos innecesarios (20%), ansiedad en las mujeres y cáncer inducido por radiación pudiendo encontrarse en 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.¹⁵ Es importante considerar que el número de cánceres inducidos por radiación, vienen de modelos matemáticos que no están comprobados en la población abierta.

Las técnicas de adquisición de estudios mastográficos actualmente en su mayoría son digitales. Sin embargo, aún existen sistemas análogos o convencionales con digitalización, que continúan en uso.

- 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.

1.1.1 Mastografía digital

Se utiliza un equipo con detector digital, lo que permite que la adquisición, el procesamiento y la visualización de la imagen se manejen de forma independiente. Esto representa una ventaja significativa en comparación con el sistema analógico, ya que reduce el porcentaje de repeticiones,

gracias al constante control de calidad de la imagen, lo que se traduce en una mayor productividad y una menor dosis de radiación ionizante.

Desde el punto de vista clínico, la mastografía digital mejora la detección del cáncer de mama en pacientes con mamas densas y optimiza la visualización de microcalcificaciones. Es importante destacar que la densidad mamaria es un factor de riesgo reconocido para el cáncer de mama, con un incremento en riesgo de 1.1 a 2.1 veces, en mujeres con patrones mastográficos C y D (ACR).¹⁶

Otras ventajas del uso de equipos digitales para mastografía son sus aplicaciones:

- **Telemastografía.** Es una herramienta que permite el envío de las imágenes para su interpretación o consulta a distancia
- **Mastografía con 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 en pacientes con mama densa (patrones C y D) va de 4,2-6,3/1000 con mastografía a 5,4-8,9 con mastografía con TS.¹⁷ Los estudios de tamizaje con TS se caracterizan por tener un menor número de evaluaciones complementarias o rellamados (17%),¹⁸ incremento en la tasa de detección de cáncer invasor ya que su sensibilidad y especificidad (85% y 97%, respectivamente) es mayor a la de la mastografía sin TS, no obstante, el tiempo de interpretación se incrementa, sin repercutir de manera importante en el trabajo de los radiólogos. En cuanto a dosis de radiación también se incrementa, sin exceder los límites permitidos^{17,19,20}
- **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 microcalcificaciones²¹
- **Biopsia por estereotaxia con TS.** Es un sistema útil para aquellas lesiones como distorsión de la arquitectura vistas en una proyección sin traducción en US, como guía en la toma de biopsias de calcificaciones extensas o múltiples grupos de éstas, que se suman en las diferentes proyecciones. En estas biopsias deben ser utilizados sistema de corte vacío²²

Independientemente de la técnica de mastografía empleada, es fundamental contar con sistemas de salud sólidos y recursos financieros adecuados para garantizar la sostenibilidad de los programas de tamizaje. Se enfatiza que todo programa de tamización con mastografía debe implementarse en entornos que cumplan con altos estándares de calidad, tanto

en el personal (médicos y técnicos radiólogos altamente capacitados) como en la infraestructura, los sistemas de monitoreo, el seguimiento y la adquisición de datos. Además, es esencial disponer de sistemas adecuados de referencia oportuna que permitan el tratamiento eficaz de las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.

La adquisición de los estudios mamarios debe ser realizada por personal técnico radiólogo entrenado, mientras que la interpretación debe estar a cargo de médicos radiólogos certificados con experiencia en esta área. Asimismo, la interpretación de la mastografía debe incluir conclusiones categorizadas conforme al sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), tal como se describe en la **Tabla 2**.

Tabla 2. BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)

0	Insuficiente para el diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad.	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 RM.
1	Negativo Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2	Hallazgos benignos.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
3	Hallazgos probablemente benignos. Menos de 2% de probabilidad de malignidad.	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.
4	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: • 4a - Baja sospecha de malignidad. • 4b - Moderada sospecha para malignidad • 4c - Alta sospecha para malignidad	4 (>2 - <95%) 4a (>2 - ≤10%) 4b (>10 - ≤ 50%) 4c (>50% - ≤ 95%) Requiere biopsia
5	Altamente sugestivo de malignidad	Requiere biopsia. VPP >95%

Continúa en la pág. 30

Tabla 2. BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)

6	Con diagnóstico histológico de malignidad.	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.
----------	--	--

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

Fuente: American College of Radiology, Mammography, 5th ed., 2013

El reporte de mastografía debe incluir los siguientes apartados:

- Indicaciones del estudio
- Descripción de la técnica empleada y proyecciones
- Descripción de tipo de tejido mamario
- Descripción de los hallazgos de acuerdo al léxico BI-RADS 5a edición
- Conclusión que incluya categoría BI-RADS
- Conducta a seguir (sugerencias)

2. Inteligencia artificial

En 1998, se aprobó en Estados Unidos el uso de un sistema de detección asistida por computadora, conocido como CAD, por sus siglas en inglés.²³ Sin embargo, este sistema ha caído en desuso principalmente debido al alto número de falsos positivos, que llevaba a la realización de biopsias innecesarias.

La búsqueda de métodos más eficientes y la aplicación de la inteligencia artificial (IA) han impulsado el desarrollo de modelos basados en aprendizaje profundo. La IA se divide en dos grandes categorías: aprendizaje automático y aprendizaje profundo. Este último, a su vez, cuenta con varias subdivisiones, entre ellas el aprendizaje mediante redes neuronales artificiales, que es la modalidad más utilizada actualmente en el diagnóstico por imagen mediante algoritmos.

El proceso de implementación de IA en el diagnóstico por imagen consta de tres etapas principales: la creación del modelo, su entrenamiento y ajuste, y su validación interna y externa. Durante la fase de entrenamiento, se emplea un gran volumen de imágenes de diferentes pacientes para optimizar la precisión del modelo. Sin embargo, debido a que el entrenamiento se realiza con una población específica, la IA puede presentar desviaciones en sus resultados cuando se aplica en una población diferente. Por esta razón, se recomienda ajustar el modelo antes de su uso, especialmente si se implementará en un grupo poblacional distinto al utilizado en su desarrollo.^{24,25}

El modelo de IA para diagnóstico por mastografía con mayor uso en América, demostró mínima diferencia (0.1 %) en la sensibilidad cuando se adiciona la IA en la interpretación con un radiólogo en comparación con lectura radiólogo + radiólogo.²⁶

Los modelos de IA continúan en fase de validación y aplicación, y hasta el momento no se dispone de estudios prospectivos ni de cohortes que respalden plenamente su uso en el diagnóstico por imagen.

Si bien un estudio basado en 2,652 estudios de imagen, con interpretaciones de 101 radiólogos en 7 países, demostró que la interpretación de la IA como primer lector no es inferior a la del radiólogo, su implementación aún requiere de más investigación antes de ser adoptada como una herramienta principal en la lectura de imágenes médicas.²⁶

En programas bien establecidos de tamizaje mamario, los sistemas de IA han demostrado un desempeño equiparable al de un segundo lector en el modelo convencional de doble lectura por radiólogos. Su implementación ha mostrado beneficios significativos, como una reducción del 11 % en los rellamados y en los falsos positivos, un aumento del 15 % en la tasa de detección de cáncer y una disminución del 36 % en el tiempo de lectura.²⁷

La implementación de la IA en radiología conlleva importantes implicaciones legales, como la validación clínica de su uso y la protección de los datos personales, lo que requiere el consentimiento informado de las pacientes.

En este contexto, la Declaración Multisociedad Conjunta de Europa y América del Norte sobre la ética en el empleo de la IA en radiología enfatiza que: “El uso ético de la IA en radiología debe promover el bienestar, minimizar los daños y garantizar que los beneficios y perjuicios se distribuyan de manera justa entre todas las partes interesadas.” Asimismo, señala que la comunidad radiológica debe comenzar a desarrollar códigos de ética y prácticas para el uso de la IA.

Por su parte, la Asociación Canadiense de Radiólogos ha destacado que, para que la IA se implemente con éxito más allá de proyectos individuales, es fundamental contar con una sólida garantía de seguridad de los datos y asegurar la completa anonimización de toda la información procesada para su uso secundario en IA.^{28,29}

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.³⁰⁻³⁴

3. **Modalidades alternativas**

Se conocen otras modalidades alternativas a las de imagen para la de-
 tección y/o diagnóstico del cáncer de mama (termografía, impedancia
 eléctrica, imágenes optoacústicas, entre otras). Ninguna de éstas susti-
 tuye a la mastografía u otras modalidades de imagen ya validadas y con
 indicaciones específicas. Estas técnicas se refieren en la **Tabla 3**.³⁴⁻³⁵

Tabla 3. Modalidades alternativas

Nombre del método	Lugar y año de publicación	Recomendaciones
Tomografía por Impedancia Eléctrica	Universidad Prince Sattam Bin Abdulaziz, Arabia Saudita, 1990. ¹	Usar junto con mastografía.
Mastografía por Impedancia Eléctrica Monofrecuencia		
Imagen por impedancia de la glándula mamaria MEIK	Rusia, 2002. ³	Usar junto mastografía y US.
Termografía	Estados Unidos de Norte América, 1967. ⁵	Usar junto con mastografía o US.
Dispositivo iBE Ibreast	Estados Unidos, 2013. ⁷	Utilizar con mastografía o US.
Fotoacústica		Utilizar con mastografía o US.
Fluorescencia		Utilizar con mastografía o US.

4. **Mastografía diagnóstica**

Se efectúa cuando una mastografía de detección es anormal y la paciente
 requiere proyecciones adicionales o complemento con otras modalidades
 de imagen, mujeres sintomáticas y otras situaciones particulares.

- Mama densa, cuando existan indicaciones especiales
- Evaluación de nódulos y microcalcificaciones (el abordaje diagnós-
tico de las calcificaciones deberá realizarse con magnificaciones en
proyecciones 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

4.1 Indicaciones especiales de la mastografía

- Mujer joven con sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad
- Si existe 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). En el tamizaje en mujer de alto riesgo, deberá considerarse la RM contrastada (RMC) anual con protocolo abreviado, alternando con la mastografía o mastografía contrastada. Considerar la realización de US complementario⁴²

5. Ultrasonido mamario

El US es una modalidad de diagnóstico por imágenes de mama ampliamente utilizada en el ámbito clínico. Es una técnica económica y accesible que, al no requerir compresión, ni utilizar radiación ionizante, presenta un alto grado de aceptación por parte de las pacientes.

Si bien en mujeres mayores de 50 años, la mastografía es más sensible para la detección del cáncer de mama en comparación con la ecografía, en mujeres de 45 años o menos, la sensibilidad de la ecografía es 13.2% mayor que la de la mastografía, lo que resalta su utilidad en este grupo etario.⁴³

El US mamario debe realizarse con equipos de alta resolución, en tiempo real, utilizando un transductor lineal de banda ancha y alta resolución con una frecuencia central de al menos 12 MHz, y preferiblemente superior. Es fundamental que las zonas focales puedan ajustarse electrónicamente para optimizar la calidad de la imagen. En general, se debe emplear la frecuencia más alta posible que permita una adecuada penetración a la profundidad de interés.

Además, la realización e interpretación del US requiere experiencia y conocimiento en la anatomía y patología de la glándula mamaria.

El US dirigido es un complemento clave de la mastografía diagnóstica, ya que permite diferenciar entre nódulos quísticos y sólidos, además de

evaluar con precisión la morfología, orientación, márgenes y estructura interna de los nódulos en múltiples planos. Su alta resolución lo hace especialmente útil, tanto en mamas densas, como en mamas grasas, mejorando así la caracterización de las lesiones mamarias.⁴⁴

El US +MG son 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 y paraesternal, lo que puede condicionar modificaciones en el tratamiento hasta en 28%.^{17,22}

Aunque la mastografía es la única modalidad de imagen que ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de mama, se debe tener en cuenta sus limitaciones en mamas densas (patrones C y D según el Colegio Americano de Radiología). En estos casos, la combinación de mastografía de tamizaje con US contribuye a reducir la tasa de falsos negativos, logrando un aumento significativo en la sensibilidad y especificidad, con valores de 92.0% y 97.7%, respectivamente. Además, se observa una mejora en la precisión diagnóstica, pasando de 0.78 a 0.91.¹

El US no es útil en tamizaje como única modalidad de imagen.¹¹

5.1 Indicaciones para la realización de ultrasonido mamario

5.1.1 Ultrasonido de tamizaje como opción adicional a la mastografía de tamizaje

El US mamario puede utilizarse como una herramienta complementaria en los siguientes casos:

- Pacientes con alto riesgo de cáncer de mama (20% o mayor) que:
- No son candidatas a RM.
- No pueden tolerar o eligen no someterse a una RM.
- No tienen acceso a la RM.
- Pacientes con mamas heterogéneamente densas o extremadamente densas, para quienes se han sugerido opciones de detección complementarias (ACR Practice Parameter for the Performance of Whole-Breast Ultrasound for Screening and Staging, 2024).

5.1.2 Las indicaciones para la realización de US diagnóstico incluyen, pero no se limitan a: Ultrasonido diagnóstico de mama y axila

- Evaluación y caracterización de masas palpables y otros signos y síntomas mamarios.

- Evaluación de anomalías detectadas en la mastografía, RM u otras modalidades de imagen.
- Evaluación inicial de masas palpables en pacientes menores de 30 años sin alto riesgo de cáncer de mama.
- Evaluación de síntomas en pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Evaluación de implantes mamarios.
- Guía para biopsias y otros procedimientos de intervención en mama y axila.
- Identificación de ganglios axilares anormales en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama.
- Estadificación y evaluación de respuesta al tratamiento sistémico, incluyendo la exploración de mama y región axilar (ACR Practice Parameter for the Performance of a Diagnostic Breast Ultrasound Examination, 2021).

En mujeres con tejido mamario denso, el US en mujeres asintomáticas ha demostrado ser una herramienta valiosa para la detección de carcinomas mastográficamente ocultos, con un rango de 1.9 a 4.2 cánceres adicionales detectados por cada 1,000 mujeres examinadas,^{45,46} Usualmente, los tumores ocultos en las mastografías y detectados en US son invasivos y con ganglios negativos.

La densidad mamaria es un factor clave en la detección y diagnóstico del carcinoma mamario mediante mastografía, ya que disminuye su sensibilidad y, además, representa un riesgo significativo para el desarrollo de esta patología (4.7 veces mayor que en mujeres con mamas grasas). Algunas lesiones detectadas en RM, pueden estar ocultas en la mastografía, pero pueden identificarse a través de un US dirigido mediante una segunda revisión intencionada, recomendación que 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 la multifocalidad. El radiólogo desempeña un papel fundamental en la estadificación del cáncer de mama, ya que debe demostrar la presencia de metástasis axilares con un alto valor predictivo positivo, permitiendo al cirujano decidir cuándo realizar la disección axilar. La presencia de metástasis axilares y el tamaño del tumor primario son dos factores pronósticos clave para evaluar a los pacientes con cáncer de mama invasor, y determinar el uso de quimioterapia sistémica y radioterapia.⁴⁷

5.2 Evaluación de ganglios axilares

La metástasis en los ganglios linfáticos axilares está estrechamente relacionada con el pronóstico de recurrencia del cáncer de mama y la supervivencia. Sin embargo, la determinación del estado ganglionar no puede

basarse únicamente en el examen clínico, ya que muchas metástasis en los ganglios linfáticos no son palpables. Para su evaluación y guía de biopsia, se utilizan estudios de imagen como el US, la tomografía computarizada (TC) y la RM. El US es la principal modalidad para evaluar y caracterizar los ganglios linfáticos axilares, debiendo reportar su número, ubicación y características. Existen criterios sonográficos de sospecha de malignidad, como aumento de tamaño, forma irregular, engrosamiento cortical, alteración en la ecogenicidad y vascularidad periférica.⁴⁸

De los hallazgos anormales predictivos de malignidad de los ganglios linfáticos, el engrosamiento cortical mayor de 2.5 a 3mm o lobulación cortical focal, pérdida de hilio, forma redondeada o disminución de la relación longitudinal-transversal. Hallazgos como pérdida de hilio graso y vascularidad periférica se consideran criterios más importantes que el tamaño ganglionar para identificar metástasis.⁴⁹

El engrosamiento cortical focal o difuso (mayor o igual a 3mm) se considera como el signo más temprano aún y cuando en ocasiones es difícil de aplicar.

La sensibilidad y especificidad de los estudios de imagen, en la detección de metástasis ganglionares de acuerdo a la literatura, es variable y particularmente en el US se debe tener en cuenta que esta modalidad es operador dependiente. A pesar de ello dentro de sus ventajas se encuentra su sensibilidad, costo y disponibilidad (Tabla 4).

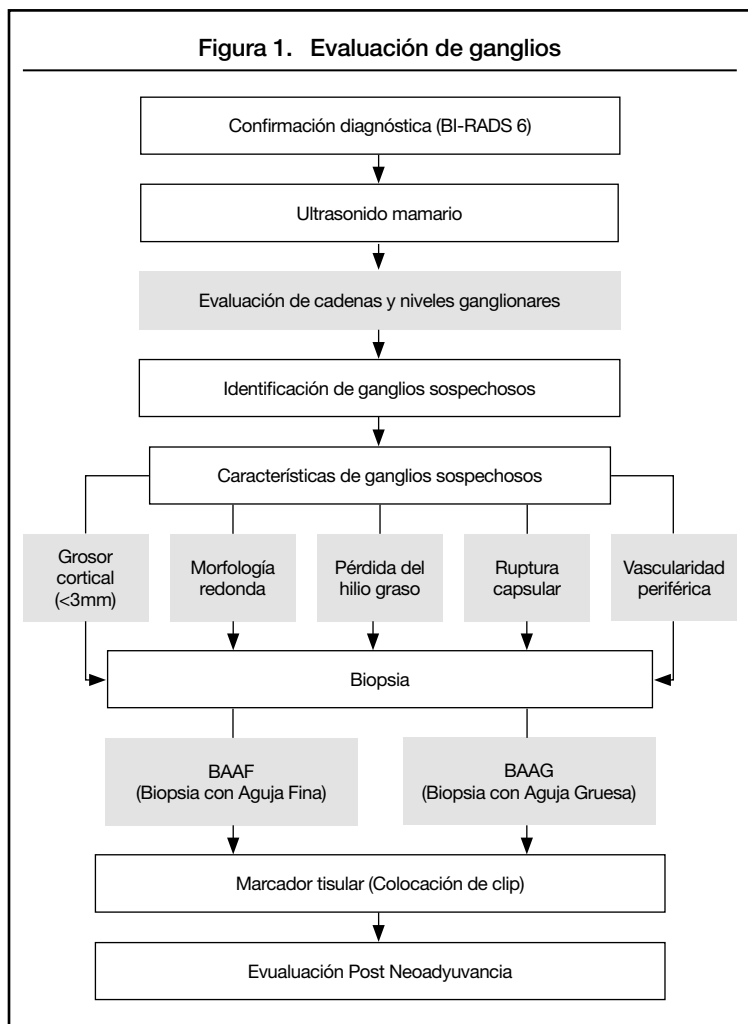
Tabla 4. Evaluación de metástasis ganglionares axilares metastásicos, sensibilidad y especificidad de las modalidades de imagen.⁴⁷

Modalidad imagen	Sensibilidad	Especificidad
Mastografía	66.9%	93%
Ultrasonido	87%	53-97%
Resonancia magnética	77%	90%
PET CT	64%	93%

La evaluación sonográfica de la axila deberá realizarse de manera inicial en toda paciente con diagnóstico de cáncer de mama y en aquellas mujeres que se someterán a manejo neoadyuvante, en quienes además debe realizarse estudio de seguimiento previo a tratamiento quirúrgico, lo que permitirá determinar conductas de manejo axilar en pacientes con

ganglios linfáticos axilares clínicamente afectados, cuya estadificación se redujo después del tratamiento neoadyuvante.⁵⁰

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% (**Figura 1**).^{25,51}



5.3 **Elastografía**

La elastosonografía puede ser cuantitativa o cualitativa y es una herramienta en el diagnóstico ecográfico; mide la consistencia o dureza de los tejidos de forma no invasiva, para diferenciar lesiones mamarias benignas de malignas. La elastografía puede ser útil en la caracterización de nódulos; categorías BI-RADS 3 y 4.⁵²⁻⁵⁵

5.4 **Ultrasonido automatizado (ABUS)**

El US mamario automatizado (ABUS) no depende de un operador para su adquisición. La ecografía semiautomatizada de mama completa implica la incorporación de un brazo robótico a una máquina de US de uso general, en la que se monta el transductor lineal de alta frecuencia. Esta modalidad tiene sensibilidad disminuida en regiones retroareolares y en porciones periféricas de la mama y finalmente requiere una exploración ecográfica dirigida.^{43,56-58}

5.5 **Ultrasonido con medio de contraste**

La densidad de vasos de un tumor es proporcional a su tamaño y a su severidad patológica. La alta densidad de vasos sanguíneos y la distribución vascular alterada están presentes en las lesiones malignas de mama. Para visualizar estructuras vasculares y tejidos con diferente vascularidad, el US con contraste (CEUS) se utiliza en la investigación clínica. El US con contraste utiliza microburbujas de gas inyectadas por vía intravenosa para mejorar la retrodispersión de la vasculatura (**Tabla 5**).⁵⁸⁻⁶⁰

Tabla 5. Técnicas de ultrasonido

Técnica	Función	Sensibilidad, Especificidad, VPN
Modo B	Diferenciar nódulos benignos/malignos	Sensibilidad para malignidad 98.4% Especificidad 67.8% VPP 38% VPN 99.5% ³
HHUS	Ultrasonido manual	Sensibilidad 94.2% ¹⁴
ABUS	Ultrasonido automatizado	Sensibilidad 82% ¹⁴
US contrastado	Microburbujas de gas inyectadas por vía intravenosa	Sensibilidad para malignidad 100% Especificidad 87.5% VPP 91% VPN 73%

6. Estudios funcionales de mama

6.1 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.⁶¹

Se debe efectuar evaluación multiparamétrica, que incluye: curvas de perfusión, espectroscopia y difusión, lo cual aumenta la especificidad del método. En la evaluación cinética (curvas de perfusión) se monitoriza el reforzamiento y el lavado del contraste en los tejidos mamarios en un periodo de tiempo posterior a la administración endovenosa del medio de contraste. La intensidad de señal 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 de las propiedades vasculares de la lesión. Dichas curvas presentan dos etapas: 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.⁶²

La RM de mama es la modalidad de imagen con mayor sensibilidad para la detección de cáncer que va de 98-100% y una especificidad 88% la cual es muy variable (30-90%).⁶³

La especificidad de este método se incrementa con la evaluación multiparamétrica y 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.⁴²

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.

6.1.1 Indicaciones de la RMC (Resonancia Magnética Computarizada)

- Detección y caracterización de cáncer mamario
- Valoración de márgenes después de la 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 US. 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 sólo por medio de este método y no corroboradas en la segunda revisión intencionada por US
- 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 curativa sino reductora 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 intracapsular u otras complicaciones.⁶⁴

Tabla 6. Protocolos de resonancia magnética de mama ⁶⁶⁻⁶⁸			
Tipos de protocolos en RM	Multiparamétrico	Abreviado	Ultra-rápido
Indicaciones	Todas las indicaciones para la RM	Tamizaje en alto e intermedio riesgo	Tamizaje y discriminación entre lesiones malignas y benignas
Tiempo de adquisición	30-45 min	10-15 min	3 min
Requerimientos	Resonancia de 1.5 t o más, antena dedicada a mama	Resonancia de 1.5 t o más, antena dedicada a mama	Resonancia de 3T o más, antena dedicada a mama + software especializado

6.1.2 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 RM con contraste también está contraindicada en mujeres embarazadas (S)⁶⁵

6.2 Mastografía contrastada

Es una técnica de imagen aprobada por FDA desde 2011 que proporciona información anatómica y funcional de la mama. Su precisión diagnóstica es superior a la reportada en mastografía digital y US,⁶⁹ especialmente en mama densa, con sensibilidad equivalente a la de la RM, pero con menor costo y mayor accesibilidad. La mastografía contrastada (CEM) demostró una sensibilidad que varía entre 93-100% y una especificidad de 63-88%.

En un estudio de 299 lesiones (221 malignas), la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la CEM fueron 94% (IC: 89-96%), 74% (IC: 63-83%), 91% (IC: 86-94%) y 81% (IC: 70-89%), respectivamente, con 18 falsos positivos y 14 falsos negativos.⁷⁰

Emplea un mastógrafo digital con doble disparo y energía dual (baja y alta), 2 minutos después de la aplicación de contraste yodado intravenoso. Las imágenes de baja energía son equivalentes a la mastografía digital estándar, lo que permite la detección de características morfológicas anormales. Por otro lado, las imágenes recombinadas procesadas muestran un realce análogo al de la RM de mama con contraste, lo que facilita la detección de neovascularidad asociada con el cáncer de mama.⁷¹

La evidencia existente demuestra que CEM cuenta con las siguientes indicaciones: determinación de extensión de la enfermedad, evaluación de respuesta de tratamiento, detección en población por arriba del promedio. Se propone como una alternativa a la RM, cuando esta no pueda realizarse (**Tabla 7**).

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad comparativa RM vs. CEM

Indicaciones	Mastografía contrastada (CEM)	Resonancia magnética (RM)
Evaluación de respuesta a tratamiento neoadyuvante ⁷²	S: 83.9% E: 83.3% VPN: 66.7% VPP: ⁹ 2.9%	S: 74,2% E: 91.6% VPN: 57.9% VPP: 95.8%
Valoración de multifocalidad, multicentricidad y bilateralidad ⁷³	S: 83.9% y 93% E: 83.3% y 88%	S: 85.3% a 95% E: 50% y 52.6%
Valoración de extensión y lesiones subyacentes en calcificaciones de sospecha o cáncer <i>in situ</i> ⁷³	S: 83.9% y 93% E: 83.3% y 88% **	S: 85.3% a 100% E: 50% a 52.6%
Abordaje de probable cáncer oculto de mama ⁷⁴	-	S: 85%-95% E: 35%-90%,
Valoración en conjunto a estudios morfológicos (MG y USG), en mujeres de alto y mediano riesgo de cáncer de mama ⁷⁵	S: 87% E: 94,7%	S: 68-96% E: 81-96%
Estadificación pre quirúrgica ⁷²	S: 83.9% y 93% E: 83.3% y 88%	S: 85.3% a 100% E: 50-52.6%
Evaluación de prótesis mamarias ⁷⁶	-	S: 78% E: 80%
Evaluación de lesiones posteriores o adyacentes a pared torácica y axila (nivel II y III) ⁷⁷	-	S: 85.3% a 95% E: 50% y 52.6%

7. Estudios moleculares de la mama

7.1 Imágenes moleculares de mama (MBI)

Término utilizado para referirse a imágenes obtenidas con sistemas de gammacámara, que detectan radiotrazadores de emisión de fotón único, anteriormente conocidas como gammagrafía específica de mama (BSGI). El radiofármaco utilizado es 99mTc-sestamibi, aprobado por la FDA como herramienta de segunda línea de imagen, posterior a la mastografía, para la evaluación de lesiones mamarias. Su interpretación se basa en el léxico de imágenes moleculares de mama, con categorías paralelas al Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS).^{78,79}

7.2 PET-CT (tomografía por emisión de positrones)

Método que combina la adquisición de imágenes morfológicas (CT) con imágenes funcionales (PET), permitiendo evaluar la actividad glicolítica de las células tumorales.

Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) no recomiendan el uso de PET-CT con 18F-FDG (18 Fluor-deoxiglucosa) en la estadificación del cáncer de mama en estadio clínico I; sin embargo, sí lo recomiendan en estadios clínicos IIB o III, y como opción en estadio clínico IIA. Sus indicaciones específicas están descritas en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Indicaciones de estudios moleculares en cáncer de mama

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

Las tecnologías previas permitían la detección de lesiones de hasta 8mm, mientras que las digitales de última generación ofrecen mayor precisión, logrando detectar lesiones más pequeñas, de hasta 2.9mm.^{80,81}

7.2.1 PET de mama (tomografía por emisión de positrón de alta resolución)

Este método diagnóstico examina ambas mamas aprovechando su proximidad con los detectores, lo que permite obtener imágenes de alta resolución (de 1 a 2mm) y mayor sensibilidad en comparación con los sistemas PET de cuerpo completo. Estas técnicas dedicadas a la mama generan imágenes en proyecciones similares a la mastografía y tienen una sensibilidad comparable a la resonancia magnética contrastada (RMC), pero con mayor especificidad. Su principal indicación es la estadificación locorregional del cáncer mamario, y ha demostrado una mayor especificidad en la evaluación de cambios postquirúrgicos recientes. Existen dos léxicos de interpretación para el PET de mama, dependiendo del tipo de sistema utilizado. El sistema opuesto genera imágenes en 2D e identifica características cualitativas y semicuantitativas, incluyendo el valor de captación del PEM (PUVmax) no corregido y la relación lesión/fondo (LTB), basándose en el léxico BI-RADS. En cambio, el sistema de anillo proporciona imágenes en 3D, lo que permite una evaluación cuantitativa mediante el SUV (standard uptake value). Ambos sistemas optimizan la precisión en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama.⁸²⁻⁸⁵

7.2.2 PET RM

Es una tecnología emergente que combina la alta resolución espacial de la RM con la captación del radiotrazador en las neoplasias malignas.

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

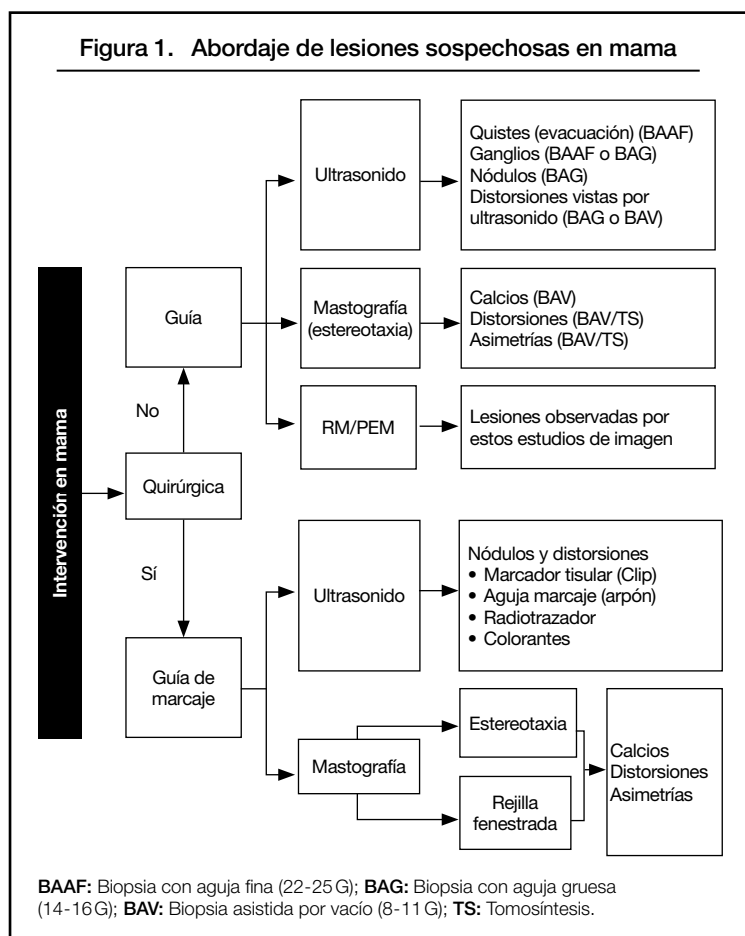
1. Introducción

A pesar de la sensibilidad y especificidad alcanzada por las técnicas de imagen, el diagnóstico de certeza de malignidad requiere confirmación histológica, previa al tratamiento definitivo.

La biopsia escisional con marcaje percutáneo fue considerada la principal herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente no palpables; sin embargo, en la actualidad, la biopsia con aguja de corte es la técnica más utilizada para el diagnóstico de lesiones mamarias, tanto para lesiones palpables, como no palpables. Su uso ha demostrado múltiples

beneficios, como la reducción de intervenciones quirúrgicas con fines diagnósticos, disminución de costos, limitación de riesgos para la paciente y la minimización de cambios en el tejido, facilitando su seguimiento por imagen y permitiendo la planificación del tratamiento cuando se confirma una neoplasia maligna.

La biopsia percutánea guiada por imagen consiste en la obtención de material para su análisis histológico o citológico, mediante la introducción de una aguja en el interior de una lesión, con el apoyo de una técnica de imagen como guía.¹ El médico radiólogo debe conocer las diferentes técnicas de biopsia disponibles y seleccionar la más adecuada, según la sospecha clínica (**Figura 1**).



2. Indicaciones de biopsia

Lesiones de sospecha categorizadas como BI-RADS (Breast imaging reporting and data system), de categorías 4 y 5:

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

En cuanto a la distorsión arquitectural, se trata de un signo radiológico, mejor caracterizado mediante tomosíntesis, y que representa en la mayoría de los casos, de cáncer invasor. Cuando la biopsia sea indicada por la presencia de microcalcificaciones, deberá realizarse la corroboración de la extracción de éstas con control mastográfico de los fragmentos, antes de ser enviada al estudio histopatológico.

2.1 Biopsia por aspiración (citología)

La biopsia por aspiración con aguja fina, consiste en un muestreo percutáneo de lesiones sospechosas, mediante una aguja fina de calibre 22 a 25 G. Una de las indicaciones de mayor relevancia para su uso es en la evaluación preoperatoria de metástasis a ganglios axilares, con el fin de estadificación del cáncer de mama, selección de tratamiento y como predictor en la recurrencia y sobrevida de las pacientes.²

El principal objetivo de los radiólogos es detectar la afectación ganglionar, con el uso de las diferentes modalidades de imagen (mastografía, US, TC, RM), siendo el ultrasonido el método de elección para dicha evaluación y posteriormente, confirmación a través de la biopsia guiada por imagen. La sensibilidad y especificidad de ultrasonido como guía para la toma de biopsia citológica, en la predicción de la carga metastásica axilar, se reporta del 66% (IC del 95%: 63-69%) y del 73% (IC del 95%: 70-76%), respectivamente.³ La precisión de PET/CT y MRI muestra sensibilidad y especificidad para identificar ganglios linfáticos metastásicos de 56% y 96% para PET/TC, y de 66% y 93% para MRI.⁴

En etapas tempranas del cáncer de mama con axila clínicamente negativa y reporte sonográfico negativo, la biopsia de ganglio centinela podría representar sobretratamiento, considerando que el valor predictivo negativo del ultrasonido en este tipo de pacientes representa una tasa predictiva negativa de 0,95 (intervalo de confianza del 95%: 0,94-0,96),⁵ y una sensibilidad para detectar anomalías en ganglios axilares que varía de acuerdo con los hallazgos: 11% en ganglios morfológicamente norma-

les (corteza uniforme <3mm), 44% en ganglios indeterminados (corteza uniforme >3mm o <3mm con engrosamiento focal) y 93% en ganglios sospechosos (engrosamiento focal con corteza >3mm y/o pérdida del hilio graso). El VPP de los ganglios linfáticos axilares con un grosor cortical $\geq 3\text{mm}$, $\geq 3,5\text{mm}$, $\geq 4\text{mm}$ y $\geq 4,25\text{mm}$ fue de 0,62 (IC del 95%: 0,53; 0,70), 0,63 (0,54; 0,72) 0,67 (0,57; 0,76) y 0,74 (0,64; 0,83), respectivamente. En el análisis multivariado, el hilio anormal (OR=3R=3R=3,44; p=0,016) y el engrosamiento cortical difuso (OR=2,86; p=0,038) se asociaron con metástasis ganglionar.⁶

La aspiración con aguja fina guiada por US es un método confiable, rápido, de bajo costo y con mínimas complicaciones, con sensibilidad que muestra 80%, especificidad 100% precisión 88.7% y VPP 100%.⁷

2.2 Biopsia con aguja de corte (histológica)

La biopsia con aguja de corte es un procedimiento de mínima invasión utilizado en el diagnóstico preoperatorio de lesiones de sospecha de mama (Tabla 1); se realiza bajo anestesia local y es un procedimiento bien tolerado, ambulatorio y con mínimas complicaciones.

Tabla 1. Criterios para elección de tipos de biopsia

Tipo de biopsia	Tipo de lesión	Calibre de aguja
BAAF.	• Quistes. • Ganglios axilares. • No se recomienda en tumor primario de mama.	• 22–25 G.
Aguja de corte.	• Lesiones sólidas	• 11 y 14 G son las más utilizadas.
Corte aspiración automático con guía por estereotaxia o por ecografía.	• Calcificaciones sospechosas biopsia por estereotaxia. • Asimetrías focales y distorsiones de la arquitectura solo visibles en tomosíntesis con US negativo se sugiere biopsia con estereotaxia y tomosíntesis integrada. • Nódulo complejo guía ecográfica.	• 8 a 14 G. • Mínimo 8 muestras; dicho número dependerá del tipo y tamaño de la lesión.

Continúa en la pág. 48

Tabla 1. Criterios para elección de tipos de biopsia

Tipo de biopsia	Tipo de lesión	Calibre de aguja
Corte asistido por vacío extendida (BAVE)	– Microcalcificaciones sospechosas.	– 7-10 G.
	– Distorsiones arquitecturales.	– Mínimo 8 muestras; dicho número dependerá del tipo y tamaño de la lesión.
Corte asistido por vacío extendida (BAVE)	– Lesiones quísticas complejas.	
	– Hallazgo no masa que cumple criterios de biopsia.	
Corte asistido por vacío extendida (BAVE)	– Nódulos intraductales.	– 7-10 G.
	– Asimetrías focales.	– Mínimo 8 muestras; dicho número dependerá del tipo y tamaño de la lesión.
Biopsia quirúrgica.	– Zonas de reforzamiento no masa (CEM/RM).	
	– Biopsias por BAG no concordantes.	
Biopsia quirúrgica.	• Se sustituye por biopsias percutáneas de mínima invasión guiadas por imagen.	

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

La biopsia con aguja de corte es un procedimiento de mínima invasión, utilizado en el diagnóstico preoperatorio de lesiones de sospecha en mama.

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 en el ganglio.^{8,9}

Las biopsias con aguja gruesa pueden mostrar resultados histopatológicos de lesiones mamarias no benignas y no malignas, lesiones consideradas de alto riesgo o lesiones de mama con potencial maligno incierto (B3) cuyo tratamiento sigue siendo controvertido. Las lesiones de alto riesgo son lesiones heterogéneas, que pueden asociarse a cáncer de mama sincrónico o adyacente, y confieren un riesgo para cáncer de mama a lo largo de la vida de la paciente. Si la biopsia se realiza con agujas de mayor calibre y con sistema de corte-vacío mejora la caracterización de las lesiones B3.¹⁰ Dentro de éstas, se encuentran: la atipia epitelial plana (AEP), la neoplasia lobulillar (NL), las lesiones papilares (LP), la cicatriz radial (RS) y la hiperplasia ductal atípica (ADH), que son lesiones de potencial maligno incierto y clasificadas como lesiones B3, por las pautas europeas.

El tratamiento actual va desde escisión amplia, vigilancia o incluso resección con aguja gruesa. Con base en la tasa de mejora observada, los autores proponemos tres recomendaciones: primero, resección de ADH y FEA con WE; segundo, resección de RS y LN clásicos con VAB terapéutico y mayor vigilancia cuando la correlación radiopatológica sea concordante; tercero, vigilancia de PL.^{11,12}

3. Marcajes percutáneos pre-quirúrgicos de lesiones no palpables

En el manejo conservador del cáncer de mama, tanto de lesiones pequeñas no palpables como de respuesta parcial o total en quimioterapia neoadyuvante, es de gran utilidad para el éxito del tratamiento quirúrgico la localización y marcación 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 la localización de la lesión informando el cuadrante o bien el radio de la lesión, 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.¹³

La colocación percutánea de marcadores tisulares (clip) se utiliza para localizar con precisión las lesiones malignas de la mama y regiones axilares, cuando se pretende realizar manejos conservadores en lesiones no palpables o ante la implementación de neoadyuvancia; estos son guiados en su mayoría por ultrasonido, aunque éste dependerá de la visibilidad de las lesiones en cada una de las modalidades de imagen.¹⁴

3.1 Técnicas moleculares de localización de lesiones mamarias

La cirugía radioguiada es una de las aplicaciones de la medicina nuclear que han tenido 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 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 lesión, este 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 que esta técnica puede tener son, de esta técnica son: menor volumen de tejido extraído, márgenes quirúrgicos más limpios, menos dolor y mayor comodidad para el paciente.¹⁵⁻¹⁸

SNOLL

Consiste en la localización de lesiones ocultas y del ganglio centinela (SNOLL), que 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 nanocoloide 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.¹⁶

3.1.1 Semillas radiactivas

Es una técnica de localización intraoperatoria utilizada en la cirugía conservadora del cáncer de mama, que también permite el marcaje de adenopatías axilares. Una de sus ventajas es que no produce artefactos en la resonancia magnética.

La técnica consiste en la colocación de una semilla radiactiva dentro de la lesión, generalmente bajo guía ecográfica, hasta 30 a 60 días antes de la cirugía de extracción. Durante la disección quirúrgica, se emplea una gamma sonda para localizar la posición de la semilla, permitiendo su extracción junto con el tejido circundante.

El radiofármaco utilizado en este procedimiento son semillas de yodo-125 encapsuladas en titanio, con una longitud aproximada de 4.5mm. Estas semillas poseen baja radiactividad, que puede variar entre 7 y 200 μC , siendo suficiente para su localización precisa.^{16,19,20}

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 (anterior, posterior, lateral, medial, superior e inferior) 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 seriados del espécimen con grosor de 3 a 5mm.
- Cortes perpendiculares de los márgenes quirúrgicos con relación al tumor.

Incluir los cortes en forma seriada y ordenada, si la pieza cuenta con arpon referir el número de cápsulas donde fue incluida 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.¹ A continuación se mencionan los parámetros de 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).²

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.³

En caso de observar diferentes patrones especificar el porcentaje de cada uno, se consideran mixtos cuando alguno de ellos esté presente en por lo menos el 10%.

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.³

Se agregan dos subtipos: cistadenocarcinoma mucinoso y carcinoma de células altas de polaridad reversa.³

Las neoplasias neuroendocrinas se dividen en tumores neuroendocrinos y carcinomas neuroendocrinos.³

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: ≤ 12 mitosis en 10 a campo de alto poder (CAP)
- Calificación de 2: 13 a 24 mitosis en 10 CGA.
- Calificación de 3: ≥ 25 mitosis en 10 CGA.

El parámetro de mitosis aquí referido está dado, por ejemplo, para un diámetro de campo de 0.65 a 40X en 10 campos. Para otro diámetro, consultar tabla de conversión de objetivo en referencia; también puede expresarse por mm^2 (10 CGA equivalen a 3.32mm^2).³

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.

*Se debe reportar grado y calificación

Ante la presencia de carcinoma ductal *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, ulceración) 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.⁴ 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 reproducible⁵ y se realizará siguiendo las recomendaciones del International TILs Working Group 2014.^{6,7} Este parámetro es obligatorio reportarlo en el carcinoma triple negativo y en el grupo HER2 neu positivo, se considera actualmente un factor pronóstico.⁸

2.2 Linfocitos que infiltran a los tumores (TILS)

Los linfocitos que infiltran a los tumores (TILS) son células inmunes presentes en el microambiente de la neoplasia y juegan un papel crítico en la respuesta inmune en contra del cáncer.⁹ Las interacciones entre las células que forman parte de los TILS participan en el desarrollo de células de memoria T y B que son específicas a los antígenos tumorales. Los TILS en cáncer de mama están representados por células CD8+, CD4+, FOXP3+ y CD19+ y con menor frecuencia células NK CD56+.¹⁰

2.2.1 TILs en diferentes tipos de carcinomas

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

Este grupo de carcinomas tiene el potencial inmunogénico más alto y por lo general son ricos en TILs. La mayoría de los estudios de CMTN muestran un promedio de TILs que varían entre el 15% al 25% por área tumoral.¹¹

Cáncer de mama HER2+

Varios estudios han evaluado el papel de los TILs en el cáncer de mama HER2+ temprano y han demostrado que su positividad se correlaciona con la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y con importantes beneficios clínicos en este tipo de tumores, tal como se observa en los carcinomas mamarios triples negativos.¹²

Carcinoma con receptores hormonales positivos/HER2-

El carcinoma mamario HR+/HER2- se considera como el subtipo menos inmunogénico, cuenta con una cantidad de linfocitos menor y un microambiente tumoral (MAT) más bajo.

Carcinoma ductal in situ (CDIS)

La presencia de los TILs en el microambiente tumoral del carcinoma ductal *in situ* se ha estudiado en investigaciones recientes. El método de evaluación todavía no es claro y existe una gran variabilidad interobservador.¹³

2.2.2 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.¹⁴ 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.¹⁵ 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 3.¹⁶ La puntuación TIL y su importancia como factor pronóstico está avalada por la Clasificación de Tumores de Mama de la OMS.³

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.

2.2.3 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 compartimiento 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 (4-5µ, 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.

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 (hiperplasia usual y atípica; células columnares; adenosis usual,

esclerosante y microglandular, carcinoma *in situ*, etc.) en biopsias con aguja de corte, biopsias asistidas al vacío y productos de cirugías conservadoras.

2.4 Linfadenectomía axilar

- Especificar el total de ganglios disecados (se considera una linfadenectomía óptima 8 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).¹⁷

3. Recomendaciones para el manejo de especímenes post-tratamiento neoadyuvante

La neoadyuvancia es el tratamiento que se brinda al paciente con cáncer de mama antes de cualquier procedimiento definitivo (cirugía), con el fin de valorar la respuesta patológica la cual tiene un alto valor pronóstico. Se administra al paciente de acuerdo al estadio clínico, el inmunofenotipo y estado general del mismo.

Las categorías de respuesta histopatológica a la neoadyuvancia son: respuesta patológica completa (pCR), respuesta patológica parcial (pPR), sin respuesta patológica (pNR).¹

Se considera según la definición de la AJCC1 respuesta patológica completa (RPC) a la ausencia de carcinoma invasor (incluyendo el que se encuentra dentro de los vasos sanguíneos o linfáticos) y en ganglios linfáticos, con o sin presencia de carcinoma *in situ*, ypT0 o ypTis(CDIS o PAGET) con ypN0 (se agrega el prefijo “y” para referir que se trata de un espécimen con neoadyuvancia, el prefijo “y” no debe asignarse si el tratamiento endocrino fue corto).¹

Existen dos sistemas validados para evaluar la respuesta al tratamiento, el AJCC 8va edición y el Residual Cancer Burden (RCB) desarrollado por el MD Anderson (www.mdanderson.org/breastcancer_RCB), una escala logarítmica continua del 0 al infinito con cortes en cuatro clases con alto valor pronóstico (**Tabla 2**).^{17,18}

En el escenario de carcinoma residual solo en vasos linfáticos o vasculares se debe de considerar como respuesta patológica parcial, en <5% de los casos el único hallazgo de carcinoma residual se encuentra en los espacios linfático o vasculares en ausencia de invasión del estroma. La invasión linfática o vascular se incluye en la estimación de la celularidad general para RCB (se calcula el porcentaje de celularidad residual). No

existe una categoría AJCC para este hallazgo. Se clasifica como ypT0 y se describe la invasión linfática / vascular residual en una nota.¹

Tabla 2. Clases de respuesta al tratamiento según índice RCB MD Anderson Center

RCB clase	Categoría de respuesta
RCB 0	Respuesta patológica completa.
RCB 1	Respuesta parcial, enfermedad residual mínima.
RCB 2	Respuesta parcial, enfermedad residual moderada.
RCB 3	Quimiorresistente, respuesta mínima o ausencia de respuesta.

Para realizar una evaluación óptima y guiar el muestreo de los especímenes post tratamiento neoadyuvante (**Tabla 3**), el patólogo debe recibir la siguiente información: etapa clínica, sitio (radio y distancia al pezón), tamaño del tumor, focalidad y duración del tratamiento, datos principales de la biopsia inicial (tipo histológico, grado histológico, inmunofenotipo, etc), especificar si existe marcaje con clip metálico o tatuaje en sitio primario y/o en ganglios linfáticos positivos previos al tratamiento, grado de respuesta estimada clínica y radiológica.

- Es recomendable esquematizar mediante fotocopia de la pieza, diagramas o macrofotografías las zonas muestreadas. Todos los márgenes deben ser incluidos en sentido perpendicular y evaluarse.¹⁹⁻²²

Tabla 3. Manejo de piezas quirúrgicas post tratamiento neoadyuvancia

Reconocimiento del lecho tumoral macroscópicamente	Debe ser orientada la localización mediante estudios de imagen, el sitio tumoral previo.
	- En caso de presencia de clip es necesario buscarlo, ya sea de forma visual, palpación o apoyados de estudios de imagen de la pieza para localización del lecho tumoral. - En ocasiones el tumor residual es poco evidente y puede diferenciarse de la fibrosis mamaria normal, como una cicatriz blanco-grisácea brillante, puede tener puntilleo amarillo, retraer el tejido mamario adyacente y no suele tener grasa entremezclada.
Medidas	Medir el lecho o tumor en sus dos diámetros mayores como mínimo.

Continúa en la pág. 59

Tabla 3. Manejo de piezas quirúrgicas post tratamiento neoadyuvancia

Inclusión	Cirugías conservadoras de menos de 30g ó 5cm.	Incluir el lecho tumoral en su totalidad.
	Cirugías conservadoras de más de 5cm ó más de 30 g ó mastectomías.	Con tumor residual macroscópico visible, incluir como mínimo 1 corte por cada cm del eje mayor del tumor.
	Cirugías conservadoras de más de 5cm ó más de 30 g ó mastectomías.	Sin tumor macroscópicamente visible, incluir dos bloques por cada sección sagital en forma alternada con énfasis en zonas de fibrosis, hasta un máximo de 25 bloques.
Si existe afectación previa a la piel, deben incluirse cortes de esta para valorar la respuesta al tratamiento.		
Manejo del tejido ganglionar	Ganglios centinelas: Es ideal el envío de al menos 3 ganglios linfáticos, asegurándose del envío del ganglio positivo conocido en caso de evaluación previa (clip de marcaje, arpón). Se incluye la totalidad de cada ganglio en cápsulas por separado. Linfadenectomía axilar: manejo convencional con cortes perpendiculares al eje mayor en el caso de que este sea mayor a 1cm e inclusión total de cada ganglio (referir relación de ganglios por cápsulas).	

Los hallazgos histopatológicos mínimos a reportar se mencionan en la **Tabla 4.**¹⁹⁻²²

Tabla 4. Reporte histopatológico en especímenes postneoadyuvancia

• Tamaño del lecho tumoral o tumor macroscópico. • Tamaño del tumor: Para el sistema de la AJCC el tamaño del carcinoma residual invasor se define como el foco tumoral mayor continuo (en el caso de respuesta fraccionada), mientras que en el RCB se considera extensión en dos dimensiones del carcinoma residual incluyendo focos separados por fibrosis. • Celularidad tumoral residual: Evaluar el lecho tumoral en su totalidad y expresar en porcentaje la celularidad residual del carcinoma invasor e <i>in situ</i> del 0-100% y de forma independiente. • Referir los cambios en relación con el clip de marcaje y los cambios de fibrosis laxa del lecho tumoral como evidencia de valoración del sitio correcto del tumor en casos de respuesta patológica completa. • Los márgenes deben ser reportados en relación con la fibrosis del lecho tumoral o tumor residual, referir la distancia en mm y en caso de estar en contacto con la tinta, documentar la extensión.
--

Continúa en la pág. 60

Tabla 4. Reporte histopatológico en
 especímenes postneoadyuvancia

• Si existe afectación previa a la piel, en los cortes incluidos, debe valorarse la respuesta al tratamiento. • Se recomienda reportar TILs asociados a carcinoma invasor residual, con respuesta patológica parcial o no respuesta. • Ganglios linfáticos: Reportar el número total de ganglios evaluados, el número de ganglios positivos y el tamaño del foco mayor continuo de células metastásicas del carcinoma. Para calcular el índice del RCB se mide la extensión en el ganglio de las células del carcinoma metastásico considerando la fibrosis entre las células tumorales. Reportar el estatus de la cápsula ganglionar. Referir ganglios con presencia de fibrosis parcial o total en relación con la respuesta patológica neoadyuvante.
Consideración del uso de inmunohistoquímica • Considerar repetir los marcadores de receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2, en caso de respuesta patología parcial a la neoadyuvancia: – Si en la biopsia inicial se reportaron negativos o en el caso del HER2 como equivoco (2+ con ISH negativo). – Si el carcinoma invasor fue escaso en la biopsia inicial. – Carcinomas heterogéneos o múltiples con diferentes histologías. – En tumores que progresan o no presentan la respuesta esperada a la neoadyuvancia. Puede hacerse uso de CK coctel en caso de sospecha de células residuales.

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

La evaluación del ganglio centinela incluye:

- Procedimiento en el transoperatorio y o definitivo:^{23,24}
 - Cortes seriados longitudinales del ganglio con un espesor de 2mm
 - Evaluación citológica por aposición o impronta de cada cara, solo en caso de estudio transoperatorio
 - Diez cortes definitivos en parafina seriados, con intervalo de 200 micras²⁵ e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte número 5, solo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar

Informe histopatológico

- Ganglio negativo a metástasis
- Ganglio positivo:
 - Con macrometástasis (mayores de 2mm)

- Con micrometástasis (0.2mm hasta 2mm de dimensión mayor), consignar si fueron detectadas por H-E y/o IHQ
- Con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2mm), consignar si fueron detectadas por H-E y/o IHQ²⁶
- En caso de ser varios focos metastásicos tomar en cuenta el de mayor tamaño

Informar ruptura capsular y el tamaño de la extensión al tejido adiposo.²⁶

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 sobreexpresión 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.²⁷⁻³²

7.1 Manejo del tejido

Se debe utilizar como fijador formol amortiguado al 10% (**Figura 1**).

QR de la siguiente figura, para consultarla en todo dispositivo.

- a. La buena preservación del tejido conlleva un resultado óptimo en histopatología, inmunohistoquímica y patología molecular que a su vez actualmente garantiza un tratamiento ideal para la paciente.
- b. Es bueno recordar que la preservación del tejido es responsabilidad de todo el equipo (radiólogo, cirujano, patólogo, residentes, personal de enfermería y técnico histopatólogo)

Figura 1. Recomendaciones para el manejo adecuado del tejido.



Se recomienda incluir la totalidad de la biopsia con aguja de corte en una cápsula, debido a la reconocida heterogeneidad del cáncer de mama.

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

La heterogeneidad intratumoral (definida como la diferente expresión del mismo marcador en más del 10%), está relacionada con inestabilidad genética tumoral y el desarrollo de diferentes clones dentro del tumor,²⁹ 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.
- Siempre en las metástasis y recurrencias.
- 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.
- En los tumores post-neoadyuvancia (**Tabla 4**).

De preferencia se debe 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 para evaluación de marcadores de inmunohistoquímica

Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones erróneas:³⁰

- Emplear clones de anticuerpos validadas
 - Clonas para receptores de estrógenos: 1D5, 6F11, SP1, 1D5³¹
 - Clonas para receptores de progesterona: 1E2, 636, 16, SP2, 1A6, 1294, 312³¹
 - Clonas para HER2: 4B5, Hercep Test, SP3, CB11³¹
- Revisar controles positivos de diferente intensidad, así como los negativos
- No debe existir tinción inespecífica en el control, ni en el caso problema (tejido sano positivo para HER2)
- Cotejar control interno positivo y negativo

- Interpretar cada tinción sólo en muestras que tengan más del 60% de tejido bien conservado

7.2.1 Evaluación para receptores hormonales

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.^{27,29}

Se consideran positivos tanto RE como RP con un porcentaje del 1% de células neoplásicas positivas.³⁰

7.2.2 Evaluación de HER2³²⁻³⁴

Entre el 15 y el 20% de los carcinomas de mama presentan sobreexpresión y/o amplificación de HER2. Esto se asocia a peor pronóstico y tiene un valor predictivo para sensibilidad o resistencia a distintos regímenes de terapia sistémica.

Actualmente la clasificación de HER2 solo aplica para carcinoma invasor. Se considera una muestra adecuada si contiene >50 células de carcinoma invasor, sin daño en el procesamiento o artefactos por aplastamiento.

Los casos que presenten positividad de HER2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse.

Se debe vigilar el manejo técnico de la muestra, apegarse a los criterios de interpretación, así como valorar la heterogeneidad intertumoral e intratumoral.

Cotejar control interno positivo o negativo. El control interno consiste en muestras que tienen un nivel conocido de expresión de HER2 (células con sobreexpresión de HER2 o sin ella), que se utilizan para verificar la validez del resultado de la prueba.

Positivo (3+)

- Tinción de membrana completa e intensa en >10% de las células neoplásicas

Indeterminado (2+)

- Tinción de membrana completa e intensa 10% de las células neoplásicas
- Tinción de membrana completa y débil a moderada >10% de las células neoplásicas
- Tinción de membrana incompleta moderada a intensa >10% de las células neoplásicas

Negativo

- **(1+)** Tinción de membrana incompleta y débil >10% de las células neoplásicas
- **(0)** a) Sin tinción y b) Tinción de membrana incompleta y débil 10% de las células neoplásicas

HER2 bajo³⁵⁻³⁵

El 50% de los carcinomas mamarios y aproximadamente el 60% de los carcinomas de mama metastásicos son categorizados como HER2-negativos, que expresan niveles bajos de HER2 [inmunohistoquímica (IHC) 1+ o IHC 2+/hibridación *in situ* no amplificada (ISH)] y representan una categoría terapéutica clínicamente relevante que es susceptible de terapia dirigida recientemente aprobada (ensayo Destiny-Breast04).

- Clona para HER2 Bajo: 4B5 KIT UltraView
- Equipo BenchMark Ultra o BenchMark IHC

Bajo

- HER2 1+ o 2+ / ISH negativo
- No se recomienda por este consenso utilizar el término de HER2 bajo en el reporte de patología (excepto en los casos de protocolo para HER2 bajo)

Las recomendaciones para la evaluación del HER-2 y su clasificación en HER-2 bajo se resumen en la **Figura 2**.

Las recomendaciones para reportar Ki67 son las siguientes:³⁹⁻⁴¹

Preanalítico

- El índice de Ki-67 se puede realizar en biopsias con aguja de corte y/o tumores completos en escisiones amplias

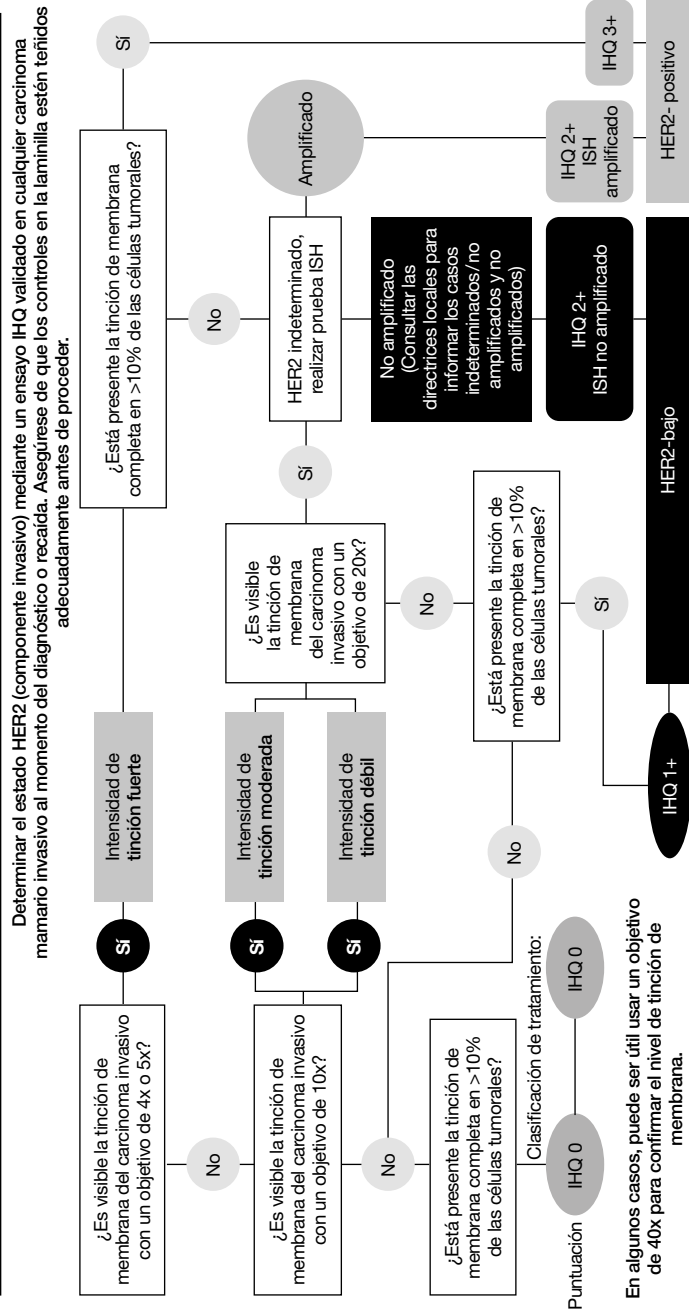
Analítico

- 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.

Figura 2. Evaluación de HER-2 por inmunohistoquímica.



Es recomendable utilizar este método:

- Promedio. Consiste en contar manualmente el número de células positivas en los tres campos seleccionados con anterioridad y calcular el promedio
- El índice de Ki67 que se reporta es el porcentaje de células neoplásicas positivas entre el total de células contadas

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. Las pacientes son candidatas para inmunoterapia, si los tumores son PD-L1 positivos para la clona 22C3 (Dako/Agilent), con 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 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.

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

7.4 Formato de informe

El reporte de IHQ debe vincularse al informe principal para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final (**Figura 3**).

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. Varios colegios de patólogos en el mundo 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

7.6 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.⁴²⁻⁴⁵

8. Recomendaciones para biología molecular

8.1 Amplificación de HER 2³¹⁻³⁴

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).

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.

8.3 Puntos de corte para ISH dual

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

8.4 Puntos de corte para ISH 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

Clasificación por grupos según la prueba de ISH:¹⁰

- Grupo 1 (Positivo): $\text{HER2/CEP17} \geq 2.0$; ≥ 4.0 señales/célula
- Grupo 2 (Indeterminado): $\text{HER2/CEP17} \geq 2.0$; <4.0 señales/célula
- Grupo 3 (Indeterminado): $\text{HER2/CEP17} < 2.0$; ≥ 6.0 señales/célula
- Grupo 4 (Indeterminado): $\text{HER2/CEP17} < 2.0$; ≥ 4.0 y <6.0 señales/célula
- Grupo 5 (Negativo): $\text{HER2/CEP17} < 2.0$; <4.0 señales/célula

En las siguientes situaciones poco habituales, se recomienda:

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

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

8.5 Aproximación por inmunohistoquímica a la clasificación molecular del carcinoma mamario

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,⁴⁶ ha permitido aproximarse a esta clasificación mediante metodologías más accesibles como la IHQ, empleando marcadores como RE, RP y HER2.⁴⁷⁻⁵⁰

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%.^{51,52}

En la **Tabla 5** se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ, según este consenso.⁵³⁻⁵⁵

Tabla 5. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por inmunohistoquímica (IHQ) según este Consenso

Subtipo	Aproximación por IHQ
Luminal A	RE +, RP >20%, Ki 67 <20% GH 1 o 2 y HER2 –
Luminal B	(HER2 –) RE +, HER2 –, RP <20% o Ki 67 >20% GH 3
Luminal B	(HER2 +) RE +, HER2 +, RP y Ki 67 cualquier valor
HER2	HER2 +, RE – y RP –
Triple negativo	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 sólo del 49 al 71% de los CMTN son fenotipo basal y el 77% de los fenotipo basal son triples negativos.^{56,57} Los CMTN 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).^{58,59}

La adenosis microglandular en el 27% de los casos se asocia a un riesgo significativo del desarrollo de carcinoma *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.⁶⁰⁻⁶²

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

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

- EGFR
- P53
- Receptores de andrógenos

8.6.1 Clasificación de los tumores triple negativos

Los carcinomas de mama triple negativos (CMTN) se clasifican de acuerdo a tres grados histológicos referidos en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Tumores triples negativos

Grado histológico bajo	• Carcinoma adenoideo quístico, variante clásica.
	• Carcinoma secretor.
	• Carcinoma metáplásico tipo fibromatosis.
	• Carcinoma mucoepidermoide de bajo grado.
	• Carcinoma de células altas con polaridad reversa.
Grado histológico intermedio	• Carcinoma de células acinares.
	• Carcinoma mucoepidermoide de grado intermedio.
	• Adenocarcinoma polimorfo.
Grado histológico alto	• Carcinoma metaplásico variante de células escamosas (epidermoide).
	• Carcinoma metaplásico variante de células fusiformes.
	• Carcinoma metaplásico con componente heterólogos.
	• Carcinoma mucoepidermoide de alto grado.
	• Carcinoma adenoideo quístico con transformación a alto grado.
	• Carcinoma con patrón medular.

En los casos de CMTN con histología no habitual de alto grado se sugiere complementar con estos anticuerpos y definir si el tumor es primario de glándula mamaria: TRPS1, GATA-3, SOX10, mamoglobina.

8.7 Tipos especiales

Son carcinomas con características morfológicas diferentes al carcinoma infiltrante, sin patrón específico (SPE), que representan el 25% de todos los carcinomas de mama; son un grupo heterogéneo de neoplasias con alteraciones genéticas y moleculares que les confieren un comportamiento clínico y pronóstico propios, que en algunos casos podrían beneficiarse de terapias blanco, por lo que es de gran importancia diagnosticarlas de forma precisa.⁶³

En la **Tabla 7** se muestran los diferentes tipos especiales de cáncer de mama en correlación al subtipo molecular, perfil genético/molecular específico y expresión del perfil de inmunohistoquímica más común en cada caso.⁶⁴⁻⁶⁹

Tabla 7. Tipos histológicos especiales de cáncer de mama en correlación con el subtipo molecular, perfil genético-molecular y perfil de inmunohistoquímica

Tipo especial	Subtipo molecular	Perfil genético-molecular específico	Perfil de inmunohistoquímica
Carcinoma lobulillar	RH+	Ganancias y pérdidas de 16q, 16p. mutaciones de CDH1, <i>PIK3CA</i> . otras mutaciones: RUNX1, <i>TP53</i> , TBX3, PTEN, FOXA1, MAP3K1, ERBB2, ERBB3, ARID1A, FOXA1, AKT1	RE+, RP+, E-cadherina-, p120+ (tinción citoplásmica), MIB1/Ki-67 bajo
Carcinoma lobulillar pleomórfico	RH+ o HER2+	Mutaciones en CDH1, <i>PIK3CA</i> , IRS2, <i>TP53</i>	p120+ (tinción citoplásmica), E-cadherina-, RA+, GCDFP-15+, GATA3+
Carcinoma tubular	RH+	16q (pérdida 78-86%). 1q (ganancia 50-62%). Otras: pérdida de 8p, 3p (locus del gen FHIT), Y 11q (locus del gen ATM).	GATA3+, CK8/18+, p63-, PS100-
Carcinoma cribiforme	RH+	Similar al tubular	GATA3+, p63-, CD117-
Carcinoma mucinoso	RH+. El patrón micropapilar puede sobreexpresan HER-2, la expresión basolateral se considera 2+	Características transcriptómicas: tipo A Y tipo B Mutaciones somáticas de <i>PIK3CA</i> Y AKT1 metilación de MUC2	GATA 3+, MUC4+, MUC6+

Continúa en la pág. 74

Tabla 7. Tipos histológicos especiales de cáncer de mama en correlación con el subtipo molecular, perfil genético-molecular y perfil de inmunohistoquímica

Tipo especial	Subtipo molecular	Perfil genético-molecular específico	Perfil de inmunohistoquímica
Carcinoma micropapilar invasor	RH+.	Ganancias de 8q, 17q, 20q; delecciones de 6q, 13q.	EMA + (patrón en “polaridad reversa” = tinción lineal en la superficie de los grupos celulares)
	Puede sobreexpresar HER-2, la expresión basolateral se considera 2+	Amplificaciones de MYC, CCND1, FGFR1. Mutaciones en <i>PIK3CA</i> , <i>TP53</i> , <i>GATA3</i> , <i>MAP2K4</i> Y <i>NBPF10</i>	
Carcinoma neuroendocrino	RH+	<i>TP53</i> , <i>RB1</i> , <i>PIK3CA</i>	INMS-1, cromogranina, sinaptofisina, CD56
Cistadenocarcinoma mucinoso	Triple negativo	Desconocido	CK7+, CK 20-, CDX2-, GATA 3 ±
Carcinoma con diferenciación apócrina	Triple negativo o HER-2+.	Mutaciones de <i>PIK3CA</i> /PTEN/AKT y de <i>TP53</i> Menos común mutaciones de la vía MAPK	CK 7+, RA+, GCDFP-15+
Carcinoma metaplásico	Triple negativo	Mutaciones en <i>PIK3CA</i> , <i>TP53</i> . MEK, WNT	P63+, CK de alto peso molecular (CK 5/6, 34βE12, MNF116)

Continúa en la pág. 75

Tabla 7. Tipos histológicos especiales de cáncer de mama en correlación con el subtipo molecular, perfil genético-molecular y perfil de inmunohistoquímica

Tipo especial	Subtipo molecular	Perfil genético-molecular específico	Perfil de inmunohistoquímica
Carcinoma de células acinares	Triple negativo	Mutaciones en <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>KMT2D</i> , <i>ERBB4</i> , <i>ERBB3</i> , <i>NEB</i> , <i>BRCA1</i> , <i>MTOR</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>INPP4B</i> , <i>FGFR2</i>	Lisozima, α 1 anti-tripsina, PS100, EMA, CK 7
Carcinoma adenoides quístico	Triple negativo	Gen de fusión MYB-NFIB Rearreglos MYBL1 Amplificación MYB	CK 7, CK 8, CK 5/6, CD 117, p63, PS-100, SOX10, MYB
Carcinoma secretor	Triple negativo	Gen de fusión ETV6-NTRK3. Mutaciones del promotor TERT y pérdida de CDKN2A/B en casos agresivos	PS-100, mamaglobina, SOX10, MUC4, CK5/6, EGFR, GATA3, CD117, PAN-TRK
Carcinoma mucoepidermoide	Triple negativo	Rearreglos MAML2, FUSION CRTC1-MAML2	CK7 (células mucosas) CK alto peso y p63 (células escamosas e intermedias)
Adenocarcinoma polimorfo	Triple negativo	Desconocido	BCL-2, CK7 focal
Carcinoma de células altas con polaridad reversa	Triple negativo	Mutaciones de IDH2 Y <i>PIK3CA</i>	Calretinina, GATA3, mamaglobina, GCDPF-15, IDH2

8.8 Participación del patólogo en los estudios de firmas genómicas

Las firmas genómicas miden la expresión genética en FFPE (tejido en para-fina) con la intención de predecir el pronóstico y respuesta terapéutica. Las firmas más comerciales y recomendadas por consensos nacionales e internacionales son: OncotypeDX, Mammaprint, Prosigna, EndoPredict, Breast Cancer Index.⁷⁰ 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 recomiendan los siguientes puntos:

- Elija el bloque con la mayor superficie o cantidad de carcinoma de mayor grado
- 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
- Se pueden enviar bloques con tumor o 15 laminillas con tejido sin teñir, con cortes a 5mm
- Mammaprint requiere al menos 3mm de carcinoma invasor, OncotypeDX de 5 hasta 10mm de carcinoma invasor y Endopredict laminillas o bloques que contengan más del 30% de tumor
- Evitar seleccionar bloques que contengan áreas extensas de necrosis o 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 anatomo-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^{71,72}

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 mucocoele
- 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 positivo en contacto con la tinta, para carcinoma ductal *in situ* el ideal es >2mm)¹

Otros parámetros:

- Determinación de receptores hormonales con reporte que debe incluir porcentaje de células neoplásicas positivas. En el consenso no se recomienda la determinación de HER2 neu para carcinoma ductal *in situ*
- 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, que no midan más de 1mm, con respecto a la membrana basal. Se asocia, por lo general, a un

carcinoma intraductal de alto grado y con mucha menor frecuencia a carcinoma lobulillar *in situ*

9.2 Lesiones lobulillares no invasoras

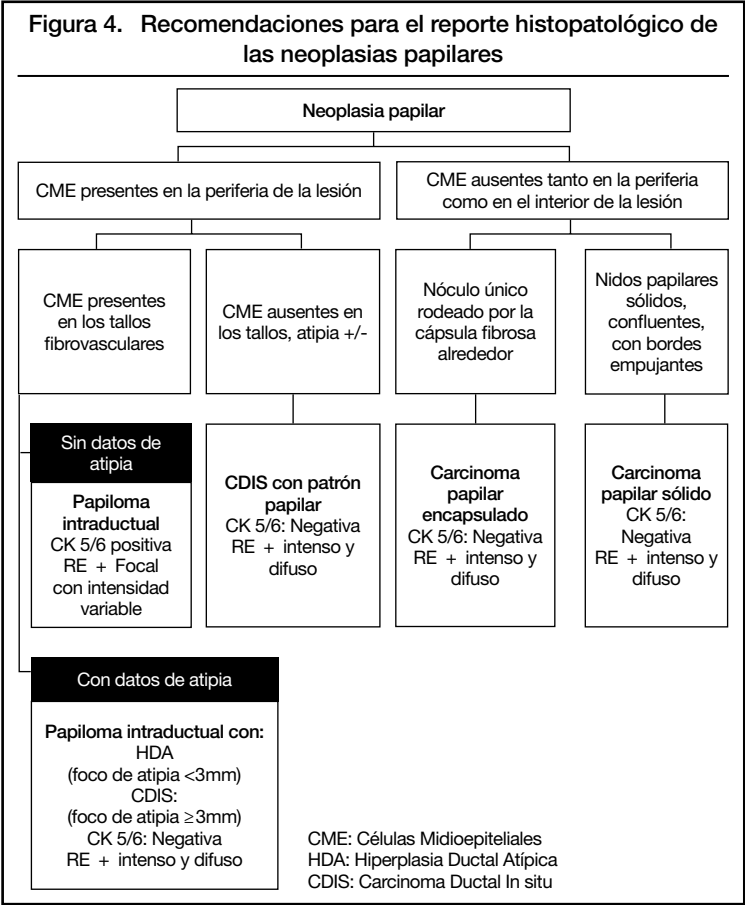
La clasificación actual de lesiones lobulillares no invasoras de la OMS incluye la hiperplasia lobulillar atípica (HLA), y el carcinoma lobulillar *in situ* clásico (CLIC), que se engloban como neoplasia lobulillar, así como el carcinoma lobulillar *in situ* florido (CLIF) y el carcinoma lobulillar *in situ* pleomórfico (CLIP).⁷³ Los criterios morfológicos de estas lesiones se detallan en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Criterios morfológicos de las lesiones lobulillares no invasoras

Hiperplasia lobulillar atípica			
	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> clásico (CLISC)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> Florido (CLISF)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> Pleomórfico (CLISP)
Proliferación de células epiteliales no cohesivas que involucren las unidades termino ducto-lobulillares Puede encontrarse en los ductos con patrón pagetoide			
Características citológicas	Células tipo A (Células con tipo uniforme e hiper-cromático) o tipo B (Núcleos ligeramente de mayor tamaño con variabilidad en forma/tamaño y nucleolos pequeños visibles) o una mezcla de ambas	Similar a la ALH/ CLISC pero que pueda mostrar características apocrinas	Pleomorfismo nuclear acentuado (tamaño nuclear >4x el núcleo de un linfocito /similar a un carcinoma ductual <i>in situ</i>) puede mostrar características apocrinas
Características arquitecturales	Proliferación que extiende ligeramente e involucre <50% de los acinos de las unidades terminales	Proliferación que llena y expande >50% de los acinos de las unidades terminales	Lobulillos expandidos con >40 células de diametro o poco /nulo estroma entre lobulillos marcadamente expandidos Ninguna
Necrosis	Apoptosis de células aisladas o focos diminutos de necrosis (sin comedonecrosis)	Comedonecrosis	
Calcificaciones	Pueden estar presentes, pero son raras o diminutas	Calcificaciones gruesas presentes	

9.3 Neoplasias papilares

Para el reporte histopatológico de neoplasias papilares se tomará en cuenta los siguientes criterios diagnósticos (**Figura 4**).⁷⁴⁻⁷⁷

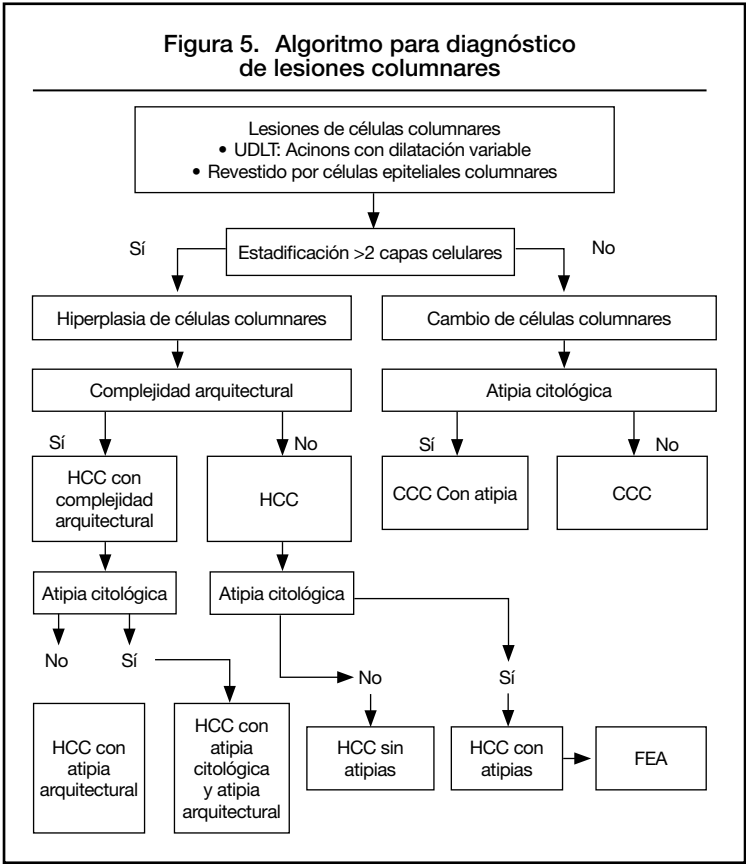


Está contraindicado hacer diagnósticos definitivos de neoplasias papilares en transoperatorios, biopsia con aguja de corte y biopsia por aspiración.

En caso de carcinoma papilar encapsulado, cuando existan focos de invasión, se debe reportar únicamente el tamaño del componente infiltrante para fines de etapificación (pT).

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 5**.⁷⁸



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 implantes⁷⁹⁻⁸⁰

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	- Líquido de seroma. - Capsulectomía.
Métodos de fijación y tiempo	- Alcohol de 96° en una proporción de 1 a 1. - Fijación no mayor a 48 horas. - Formol al 10%. - Cápsula completa (de preferencia intacta y con el implante dentro), orientada por el cirujano 6-48 horas de fijación.
Descripción del procedimiento	- Examen macroscópico (medida, color, consistencia, espesor). - Entintar el espécimen identificado seis caras (superior, inferior, lateral, media, anterior y posterior). - Cortar el espécimen por la cara superior en forma de cruz. - Descripción de las superficies (lisa, granular, nodular, fribrinoide, hemorrágica, aspecto carnosos). - En caso de identificar alguna de estas características o presentar tumor, deberá hacerse un muestreo extenso de estas áreas. - 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. - Cortes de rutina H – E. - IHQ: CD30 y ALK 1 (mínimo). 10 a 50ml (mínimo). - Citología convencional o base líquida. - Centrifugar, realizar frotis teñidos con la técnica de preferencia. - Bloque celular con el sedimento (si hay material). - Si es posible realizar marcadores de IHQ (al menos CD30 y ALK).

Continúa en la pág. 83

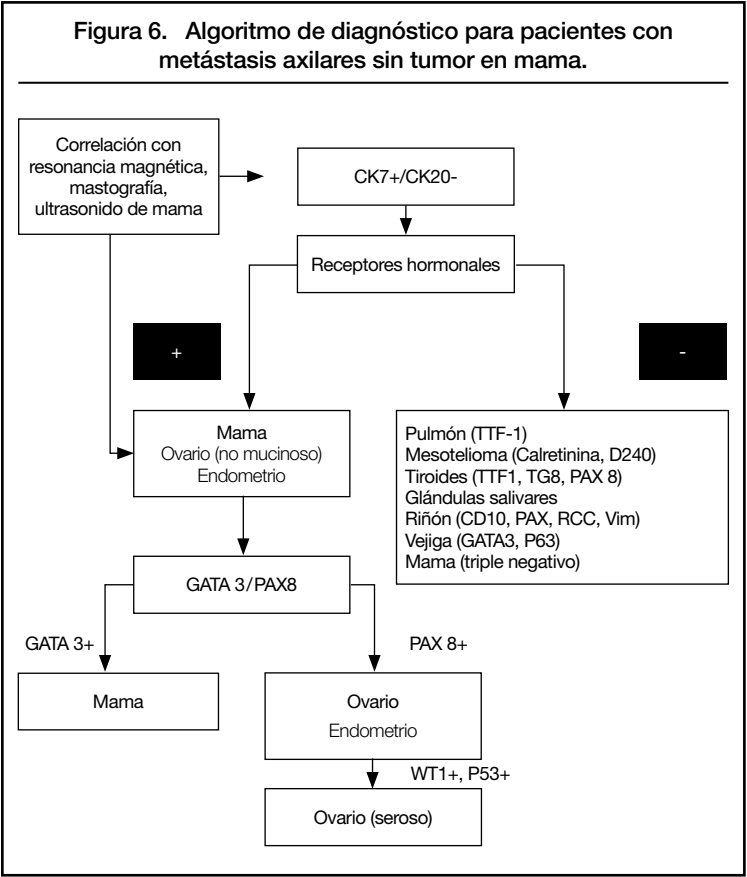
Tabla 9. Recomendaciones para el manejo y reporte de capsulectomías en pacientes con sospecha de linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes⁷⁹⁻⁸⁰

Hallazgos microscópicos	• Células grandes discohesivas con núcleos de contornos irregulares, cromatina vesicular, nucléolo, citoplasma amplio. • Células con núcleos en herradura o de forma arriñonada. • CD30 + y ALK –	• Es frecuente observar áreas necróticas con fantasmas celulares linfoides y cariorrexis, alternando con menor cantidad de células neoplásicas viables e infiltrado inflamatorio. • Puede haber extensas áreas de fibrosis/esclerosis. • CD30 positivo en las células neoplásicas además de conservar inmunorreactividad en las áreas de necrosis. • ALK 1 negativo (excluye LACG sistémico).
Otros	• Citometría de flujo. • Estudios moleculares.	• Marcadores de IHQ: granzima B +, perforina +, CD 3 +, CD43 +, EMA +/-, CD 68 –, CK AE1/AE3 –, CD 20 –, CD 31 –, melan-A – • Estudios moleculares.
Reporte	• Deberá describirse como sospechoso en el caso de contar sólo con la evaluación morfológica, sin confirmación por IHQ y/o citometría de flujo. • Además de recomendar correlación clínico–radiológica.	• 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. • 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)

11. Metástasis axilares de carcinoma oculto en mama: abordaje diagnóstico.

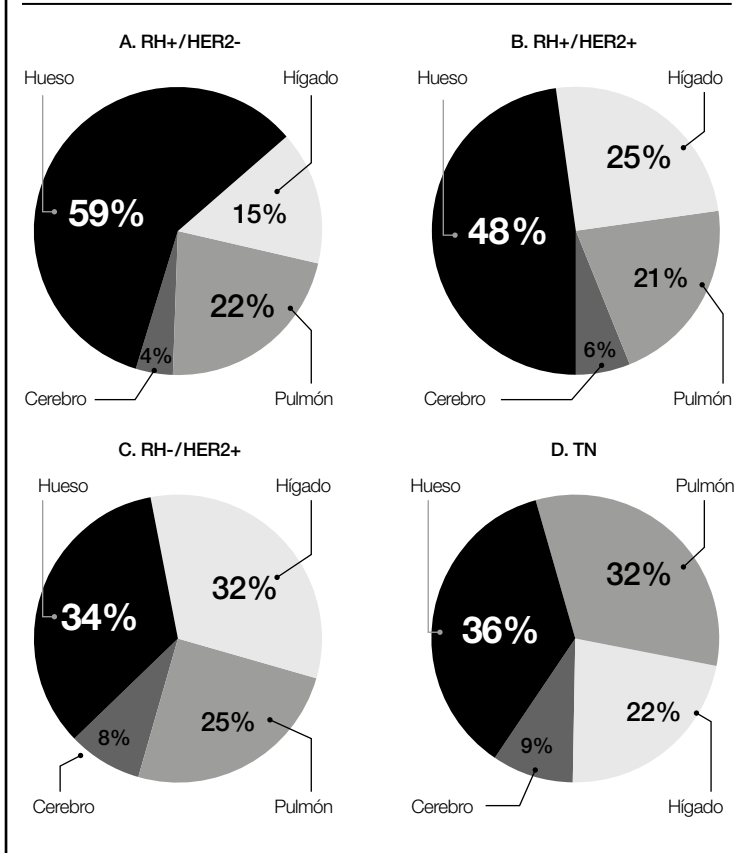
El cáncer oculto en mama se describe como una metástasis axilar sin lesión primaria en mama, tanto clínicamente como en estudios de imagen, incluyendo resonancia magnética. Es una entidad rara que representa

del 0.1-1% de los carcinomas de mama y se sugiere que se origina a partir de un carcinoma microinvasor, aunque su patogenia aún es poco entendida.⁸¹ La realización de biopsias para estudios histopatológicos con inmunohistoquímica provee orientación hasta en el 90% de los casos. El abordaje de diagnóstico patológico se inicia siempre con el reconocimiento de los patrones morfológicos, para después orientar un panel de inmunohistoquímica básico que nos permita reconocer el origen de la lesión, como se muestra en el siguiente diagrama de flujo (**Figura 6**).⁸¹⁻⁸⁸



En la actualidad se considera que el subtipo molecular del cáncer de mama puede predecir los sitios de metástasis a distancia, como se muestra en la **Figura 7**.

Figura 7. Frecuencia de los subtipos de cáncer de mama en los sitios de metástasis a distancia.



12. Secuenciación de nueva generación NGS en cáncer de mama

Los laboratorios de patología actualmente deben tener un laboratorio interno de biología molecular, con la coordinación de un patólogo, de preferencia con entrenamiento en la misma disciplina.

En el contexto de la aplicación clínica de marcadores moleculares, este consenso propone en los casos aplicables la evaluación de los genes BRCA, *PIK3CA*, AKT y PTEN como blancos accionables de empleo factible en nuestro medio. El patólogo debe tener un papel preponderante en su determinación, ya que es el especialista que elige el material adecuado

para que se tengan las condiciones de celularidad tumoral y calidad del tejido. La recomendación de este consenso es procurar tal determinación mediante secuenciación masiva (NGS). En circunstancias de no acceso a NGS, para *PIK3CA*, *AKT* y *PTEN* se puede emplear PCR, siempre bajo supervisión del patólogo.^{89,90}

13. Inteligencia artificial en la evaluación de parámetros histológicos e inmunofenotipo en cáncer de mama

La cuantificación de biomarcadores (Ki67, RE, RP, HER2, TILs) en mama puede ser realizada mediante inteligencia artificial, aunque esta metodología no está validada para su uso rutinario.

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.¹

El comportamiento del cáncer de mama se comprende actualmente tanto a partir de la etapa clínica como de la identificación y validación de marcadores biológicos pronósticos los cuales son determinantes para el tratamiento.

La 8ª edición del sistema AJCC elimina el carcinoma lobulillar *in situ*, ya que no corresponde a una lesión maligna, sino que representa un marcador de riesgo. Además, incorpora marcadores biológicos para establecer un estadio clínico y patológico pronóstico.²

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 edición se adicionan el grado tumoral, los receptores de estrógenos y de progesterona, el HER2 neu y, cuando se cuente con disponibilidad, el puntaje de recurrencia calculado mediante Oncotype Dx, para establecer, con toda esta información, una etapa clínica y patológica pronóstica. Dichas consideraciones son replanteadas en el Manual de Oncología Clínica de la UICC (9ª edición) propone una matriz de factores pronósticos que clasifica de forma estructurada los elementos relacionados con el tumor, el huésped y el entorno del paciente, diferenciando entre aquellos considerados esenciales y otros adicionales: por lo que recomendamos ampliamente la revisión de dicha tabla de factores pronósticos, disponible en la página 157 del manual mencionado.³

Para el cálculo de estas etapas, este consenso recomienda el uso de plataformas electrónicas, disponibles para descarga en teléfonos inteligentes y otros dispositivos:

- <https://itunes.apple.com/gb/app/breast-cancer-staging-nm-8/id1218852568?mt=8>
- https://play.google.com/store/apps/details?id=com.wesley.TNMBreast&hl=en_US

Esquemas de estadificación:

- Etapa anatómica: Se basa exclusivamente en la extensión anatómica de la enfermedad, definida por las categorías T, N y M
- Etapa clínica pronóstica: Incluye además del T, N y M (determinados por exploración física y estudios de imagen), el grado tumoral y el estatus de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2.
- Estadío patológico pronóstico: Aplicable en pacientes que han sido sometidas a cirugía, ya sea como tratamiento primario o después de tratamiento neoadyuvante

Este sistema de estadificación NO aplica para todas las histologías.² Existe un sistema de estadificación específico para algunas variedades histológicas, como:

- Sarcomas de mama
- Tumores phyllodes
- Linfomas de mama

2. Estudios de extensión para estadificación inicial

No es necesario realizar estudios de imagen para sitios distantes para clasificar a una paciente como M0.

La indicación de estudios de extensión debe estar guiada por signos y síntomas clínicos. En ausencia de síntomas específicos o alteraciones en pruebas de laboratorio generales, no se recomiendan estudios de extensión para etapas I y II.

Para el cáncer de mama localmente avanzado, podrían considerarse los siguientes estudios:

- TC o RM abdominal: Indicadas si hay elevación en pruebas hepáticas o fosfatasa alcalina, síntomas abdominales o hallazgos anormales a la exploración física (pueden sustituirse por ultrasonido abdominal si no se dispone de TC o RM; categoría 2A NCCN)
- TC de tórax: En caso de síntomas respiratorios (categoría 2A NCCN)

- Gamagrafía ósea: Indicada ante dolor óseo localizado o elevación de fosfatasa alcalina (categoría 2B NCCN)
- PET/CT: Recomendado en etapas IIIA en adelante (categoría 2B NCCN)

VIII. CÁNCER DE MAMA IN SITU

1. Cáncer ductal *in situ* (CDIS)

Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizada por la proliferación de células epiteliales confinadas al sistema ductal-lobulillar mamario que consiste en una atipia citológica sutil a marcada, sin rebasar la membrana basal. Es considerado un precursor no obligatorio del cáncer invasor.^{1,2} Adopta diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presenta características histológicas arquitecturales atípicas y de necrosis variable; puede ser unifocal o multifocal. Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal.

Antes de la implementación de programas de tamizaje era un hallazgo raro, pero desde el uso de la mastografía como método de detección temprana, su incidencia ha incrementado hasta el 25% de los diagnósticos realizados, siendo reportados 60,000 casos/año en Estados Unidos.^{3,4}

El 70 -80% de las lesiones se presentan como un hallazgo anormal por mastografía caracterizado por microcalcificaciones o asimetrías, el resto de los casos se identifica por la presencia de un tumor palpable o secreción anormal por el pezón. Una forma atípica de presentación es la enfermedad de Paget del 1 -4% de los diagnósticos de cáncer de mama (afección por CDIS, confinada a la areola y pezón siendo característica una lesión eritematosa, prurito, descamación y dolor en algunos casos).^{5,6}

1.1 Tratamiento local y regional de la enfermedad

El objetivo de la terapia primaria para el CDIS es prevenir la progresión a carcinoma de mama invasor. Las estrategias de manejo para el CDIS incluyen la cirugía (mastectomía y cirugía conservadora) y/o radioterapia, seguida de terapia endocrina adyuvante dependiendo de las características del tumor y el paciente.⁷

La resección quirúrgica del CDIS es el tratamiento de elección, las opciones incluyen cirugía conservadora, cirugía, oncoplastica y mastectomía +/- reconstrucción inmediata, la elección del tratamiento depende de la extensión del CDIS en la mama. En caso de enfermedad extensa, se recomienda mastectomía más ganglio centinela.^{7,8}

En la cirugía conservadora, el control radiográfico 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 con referencia de al menos tres de los márgenes preferentemente mediante sedas, grapas metálicas o la tinción de la pieza por parte del cirujano. Otro punto importante es la colocación de marcas radiopacas en el hecho quirúrgico para orientar al radiooncólogo, en caso de necesitar una sobreimpresión en la radioterapia adyuvante.

El margen final patológico en la escisión se considera cercano cuando es $<2\text{mm}$ y óptimo cuando es $\geq 2\text{mm}$. 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 oncoplastica 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 sospechosas residuales.⁹

La radioterapia reduce hasta en 50% el riesgo de recurrencia local invasora y no invasora, sin efecto medible en mortalidad cáncer específica o mortalidad por todas las causas.³ Esta modalidad terapéutica es imperativa en personas con CDIS de riesgo alto: Lesión palpable, edad <50 años, multifocal, $>2.5\text{cm}$, grado alto, con necrosis central o tipo comedo, o márgenes $<2\text{mm}$.¹⁰ Las personas con CDIS de riesgo bajo deben recibir asesoría médica que permita la toma de decisiones compartidas, pues en este caso, la omisión de radioterapia podría ser una opción siempre y cuando la paciente tenga adherencia al tratamiento hormonal.^{11,12}

Los esquemas de irradiación preferidos son el hipofraccionamiento moderado con 40Gy en 15 fracciones, 42.5Gy en 16 fracciones o ultrahipofraccionamiento con 26Gy en 5 fracciones en cumplimiento estricto a restricciones de dosis, al menos técnica 3D e imagen de verificación diaria. El *boost* de 10-16Gy debe administrarse al lecho quirúrgico delimitado por marcas radio opacas en personas con CDIS de riesgo alto. La irradiación parcial de mama es una opción en personas con CDIS no palpable, $<2\text{cm}$, grado bajo o intermedio y márgenes quirúrgicos de al menos 3mm.¹³

La mastectomía debe ser considerada tratamiento del CDIS de la mama, especialmente en casos de enfermedad extensa, afección de dos o más cuadrantes, ya que proporciona un control local máximo. Aunque la mastectomía ofrece una excelente reducción del riesgo de recurrencia local,

su impacto en la supervivencia a largo plazo es similar al de la cirugía conservadora de mama con radioterapia.^{9,14,15}

La biopsia ganglio centinela o disección axilar no se recomienda de forma rutinaria, 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.¹⁶

El único estudio aleatorizado que comparó la radioterapia o vigilancia en pacientes con CDIS en pacientes de riesgo bajo tratados con cirugía conservadora (Detección por mastografía de tamizaje, tamaño 3 mm, grado nuclear bajo o intermedio) es el RTOG 9804. A 15 años no hubo beneficio de la radioterapia en supervivencia global ni metástasis a distancia. No obstante, la recurrencia local fue mayor en los pacientes bajo vigilancia 15.4% vs 7.1% tratadas con radioterapia y siendo recurrencias invasoras 9.5% de los pacientes en vigilancia y 5.4% en las pacientes tratadas con radioterapia. Cabe mencionar que el impacto del tamoxifeno no fue descrito, por lo que en algunos casos la radioterapia pudiera omitirse (Ir a sección de Radioterapia).¹⁷

1.2 Pruebas moleculares

Oncotype DX Breast DCIS Score: Esta prueba genómica evalúa el riesgo de recurrencia local y ha sido validado en cohortes poblacionales. Ayuda a identificar pacientes con bajo riesgo de recurrencia tras cirugía conservadora de mama, permitiendo considerar la omisión de radioterapia adyuvante en ciertos casos.¹⁸

DCISionRT: Esta firma biológica proporciona un puntaje de decisión que predice el riesgo de recurrencia y el beneficio de la radioterapia tras cirugía conservadora. Ha sido validado en múltiples cohortes y puede identificar grupos de bajo y alto riesgo, guiando así las decisiones sobre el tratamiento adyuvante.¹⁹

Ambas pruebas están disponibles en México y podrían utilizarse como una herramienta más en la toma de decisiones de aquellas pacientes en donde se considere que el beneficio de la radioterapia es incierto.

1.3 Vigilancia activa

La vigilancia activa está siendo evaluada como una posible opción para DCIS de bajo riesgo, aunque aún no es una práctica estándar y NO se puede recomendar al momento actual. En un esfuerzo por identificar si existe un subgrupo de mujeres que no requieran tratamiento más allá del diagnóstico inicial, se iniciaron ensayos clínicos aleatorizados para comparar la vigilancia activa con la terapia estándar para mujeres con CDIS de bajo riesgo, estos ensayos son LORIS en Reino Unido, LORD en Europa continental, COMET en Estados Unidos, además del ensayo LORETTA en Japón. Estos ensayos clínicos proporcionarán información sobre la viabilidad de la desescalación del tratamiento en CDIS e identificar de manera precisa el subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar.³

1.4 Tratamiento con tamoxifeno e inhibidores de aromataasa

Se recomienda terapia reductora de riesgo con tamoxifeno por cinco años en pacientes tratadas con cirugía y receptores hormonales positivos. En mujeres posmenopáusicas puede considerarse tratamiento con inhibidor de aromataasa por cinco años.²⁰

1.5 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 del tratamiento local. Después se efectuará mastografía y ultrasonido anual.

2. Enfermedad de Paget del pezón

La enfermedad de Paget de la mama es una manifestación infrecuente del cáncer de mama que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas en la epidermis del complejo areola-pezón. Clínicamente, se presenta con cambios eccematosos en el pezón, que pueden incluir enrojecimiento, descamación, ulceración, dolor y prurito. Es comúnmente confundida con otras enfermedades dermatológicas benignas, lo que retrasa su diagnóstico.

La enfermedad de Paget de la mama está frecuentemente asociada con un carcinoma subyacente, ya sea carcinoma ductal *in situ* (DCIS) o cáncer de mama invasor, hasta en el 90% de los casos.^{6,21}

El diagnóstico de la enfermedad de Paget de la mama requiere una evaluación clínica exhaustiva y estudios de imagen con mamografía, ultrasonido y en ocasiones resonancia magnética para evaluar la extensión de

la enfermedad y detectar cualquier malignidad subyacente. La biopsia quirúrgica del complejo areola-pezones es esencial para confirmar el diagnóstico. El tratamiento de esta enfermedad se basa en las características biológicas y el estadio del cáncer subyacente.²¹

La radioterapia se administra posterior a cirugía conservadora, utilizando hipofraccionamiento moderado y *boost* en el lecho quirúrgico, dependiendo del estado de los márgenes.²²

3. Carcinoma lobulillar *in situ* (neoplasia lobulillar *in situ*)

La neoplasia lobulillar *in situ* (NLI) suele ser un hallazgo incidental en biopsias de mama o bien en una escisión quirúrgica dirigida a otra lesión, por lo tanto es difícil estimar la incidencia real. Ocurre predominantemente en mujeres premenopáusicas con una edad media de 50 años, siendo multicéntrico en un 60 - 80% de los casos y bilateral en el 20 - 60%. La NLI clásica no se presenta como tumor palpable o alteración mamográfica, aunque se ha informado su relación con calcificaciones mamográficas, agrupadas, amorfas o granulares. Con respecto a la NLI pleomorfo y con necrosis (NLI florida) usualmente se detectan mastográficamente debido a calcificaciones pleomorfas asociadas o pueden presentarse como lesión con o sin calcificaciones asociadas.²³

Esta lesión se considera como un factor de riesgo y un precursor morfológico no obligado del cáncer de mama invasor. En un estudio prospectivo de seguimiento se describió un riesgo acumulativo de cáncer de mama invasor del 8% después de 5 años y del 15% a 10 años. Y el riesgo acumulado de cáncer de mama contralateral es del 10% a 10 años de su diagnóstico.²⁴

La variedad clásica no requiere manejo quirúrgico; cuando su diagnóstico se realiza por medio de aguja de corte, se sugiere seguimiento con exploración física, mastografía +/- ultrasonido mamario a los 6 meses posteriores a la biopsia, evaluando la estabilidad de la lesión. Existe evidencia que sostiene que la presencia de variantes agresivas, como el subtipo pleomórfico o la asociación con necrosis o células en anillo de sello, tienen mayor potencial de desarrollar carcinoma invasor que la variante clásica, por lo que el tratamiento de elección en estos casos es la escisión completa de la lesión con márgenes negativos.²⁵

Todas las pacientes con carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) deberán incluirse en un programa de seguimiento y vigilancia estrechos, además de asesoramiento en relación con quimioprevención, así como cambios hacia un estilo de vida saludable. Debido al bajo porcentaje de progresión a enfermedad invasora, el CLIS no requiere manejo con radioterapia.

IX. MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

1. Manejo quirúrgico de la mama en etapas tempranas

La cirugía es el eje del tratamiento del cáncer de mama; su objetivo es la resección del tumor con un margen patológico negativo y la evaluación ganglionar, ya sea de forma selectiva (ganglio centinela) o linfadenectomía, para etapificación o radical como parte del control local.

El tratamiento quirúrgico puede ser tras el diagnóstico (cirugía primaria o de entrada) o posterior al tratamiento neoadyuvante. La respuesta clínica y radiológica pueden modificar la magnitud de la cirugía (mastectomía vs cirugía conservadora de mama; disección radical de axila vs ganglio centinela).

El manejo quirúrgico primario o de entrada está indicado para las pacientes con cáncer de mama temprano y en subtipos moleculares favorables, en los cuales no existe beneficio de tratamiento neoadyuvante. Dependerá de múltiples factores, como el tamaño de la lesión y su relación con la mama de la paciente, subtipo molecular, estado ganglionar, grado del tumor y el deseo de preservación de la mama. Por esta razón, la estrategia de realizar biopsia escisional con estudio transoperatorio de una lesión mamaria sospechosa por clínica e imagen y, en caso de malignidad, realizar mastectomía radical modificada, debe ser abandonada.

Se recomienda evaluar cada caso en equipos multidisciplinarios, para determinar el mejor manejo para cada paciente. El manejo quirúrgico de la mama es independiente del manejo de la axila. Las opciones quirúrgicas para manejo primario de cáncer de mama son:

- Cirugía conservadora (CCM) con o sin patrón oncoplastico
- Mastectomía simple (MS)
- Mastectomía preservadora de piel (MPP)
- Mastectomía preservadora de piel y complejo areola-pezones (MPPCAP)

En pacientes con RH positivos, el manejo quirúrgico primario está indicado en tumores T1 o T2 (hasta 5cm), con ganglios clínicamente negativos (N0). Se puede optar por el tratamiento sistémico neoadyuvante con el objetivo de reducir la extensión de la cirugía.¹ En escenario de N1, la tendencia deberá ser enfocada en desescalar la radicalidad de la cirugía axilar. Por esta razón, todas las pacientes con ganglios positivos deberán ser consideradas para tratamiento sistémico neoadyuvante.

En el caso de tumores Her2 positivo o Triples Negativos (TN), se recomienda el manejo quirúrgico primario en tumores hasta T1c. Ya que en

caso de tumores mayores a 2cm, se recomienda manejo neoadyuvante con el objetivo de lograr una respuesta patológica completa (RPC), con lo cual se obtiene información pronóstica y predictiva; esta recomendación no es categórica: puede considerarse inclusive como tendencia que los T1c, específicamente TN, si se consideran para neoadyuvancia, pero no es el caso para los Her2 positivos en los que se pretende el protocolo ATP (ver sección 2, Tratamiento sistémico adyuvante).^{2,3}

1.1 Manejo del dolor perioperatorio y dolor postoperatorio crónico

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.¹ El conocimiento de estos abordajes, 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.^{1,2} 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.^{2,3}

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.¹⁻³

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, se dispone de evidencia satisfactoria con el empleo de PEC II.^{4,5} Para una cirugía en cuadrantes externos, está el bloqueo serrato-intercostal. Para cuadrantes internos, la opción más adecuada es el bloqueo pectointercostal.^{6,7} 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 (BRIL-MA).^{8,9} Lo anterior, como parte complementaria a la anestesia general, 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.^{10,11}

La mayoría de los bloqueos mencionados son interfasciales, guiados 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 la dispersión del anestésico local en todo momento.^{9,12}

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 región 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.¹²

Después de los procedimientos quirúrgicos relacionados con el cáncer de mama, se estima que 25% a 60% de las pacientes sufren de dolor crónico, lo que a menudo se denomina síndrome de dolor postmastectomía (SDPM) (Tablas 1 y 2). La definición actual utilizada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) es “dolor crónico en la cara anterior del tórax, axila y/o la mitad superior del brazo que comienza después de la mastectomía o cuadrantectomía y persiste durante más de tres meses después de la cirugía”.^{13,14}

Los tratamientos incluyen analgésicos orales, tópicos, fisioterapia, psicoterapia, injerto de grasa; entre muchos otros. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos varía, y muchas siguen sufriendo dolor crónico, por lo que la prevención es el tratamiento óptimo.^{15,17}

Es imprescindible que el cirujano oncólogo de mama, el cirujano plástico (si fuera el caso) y el anestesiólogo, coordinen un plan analgésico multimodal para la paciente con cáncer de mama en el postoperatorio agudo y de largo plazo. Con el aumento de las cirugías relacionadas con el cáncer de mama y mayor supervivencia de las pacientes, se deben realizar esfuerzos para prevenir el dolor crónico y mejorar la calidad de vida de estas pacientes después de la cirugía.

Tabla 1. Estrategias perioperatorias para la prevención del SDPM

Preoperatorio	Intraoperatorio	Postoperatorio
Fármacos coadyuvantes: ^{14,15}		
• Psicoterapia.¹³⁻¹⁵ Sueño17 • Adecuado descanso previo a la cirugía	• Paracetamol 1gr IV c/8-6h. • AINES/COX2 IV previo a incisión. • Lidocaína 3mg/kg + Sulfato de Mg 50mg/kg, IV. • Dexmedetomidina 1-0.5 mcg/kg/hr IV o Ketamina 0.5-0.25mg/kh/hr IV.	• Fisioterapia.¹³⁻¹⁵ • Psicoterapia.¹³⁻¹⁵
Farmacoterapia: ¹³⁻¹⁵	Bloqueos regionales: ^{15,17}	Farmacoterapia: ^{2-4,7,8}
• Paracetamol* 1 gr VO. • Gabapentina* 300-600mg, VO. o • Pregabalina* 75-150mg VO. o • Duloxetina* 60mg, VO • Dexametasona 8mg IV, dosis única, 1 hr antes de inicio de cirugía o durante inducción anestésica.	• Epidural torácico, en mastectomía bilateral. • Bloqueo paravertebral torácico, en mastectomía radical unilateral. • Bloqueos interfasciales, en mastectomía o cuadrantectomía. • + Anestesia general (TIVA de preferencia) o Sedación según sea el caso.	• Paracetamol 1gr VO c/8-6h. • AINES/COX2 VO, con horario según condiciones del paciente. • Gabapentina* 600-1200mg/d, VO. o • Pregabalina* 150-300mg/d, VO. o • Duloxetina* 60mg/día, VO • *Por dos semanas • Bloqueos regionales:^{15,17} • Uso de catéteres para analgesia por 24 a 48 horas • Evitar el daño nervioso:¹³ • Tratamiento adecuado y oportuno de seromas y hematomas.

*Iniciar la noche previa a la cirugía o al menos 2 horas previas a la cirugía.

Tabla 1. Estrategias perioperatorias para la prevención del SDPM

Preoperatorio	Intraoperatorio	Postoperatorio
Evitar el daño nervioso:¹³		
• Posicionamiento y retracción cuidadosos, técnicas quirúrgicas meticulosas.		

Tabla 2. Manejo de pacientes con SDPM establecido

Fisioterapia	Masaje de cicatrices, parches de silicona, prendas de compresión con mangas y guantes, drenaje linfático manual y ejercicios ^{13,14}
Farmacológico	Amitriptilina 25-150mg/día. Duloxetina 60-90mg/día. Gabapentina 600-1200mg/día. Pregabalina 150-300mg/día ^{14,16}
Tópico	Capsaicina crema 0,075 % 4 veces/día o un parche cutáneo al 8 % durante 30 a 60 minutos. 14 Lidocaína 5% ^{14,15 ,16}
Psicoterapia	Cognitivo-conductual, terapia grupal, técnicas de relajación e hipnoterapia ^{14,16}
Intervencionista	Inyecciones de puntos gatillo miofasciales, bloqueos nerviosos (intercostobraquial, intercostales, ganglio estrellado), crioablación y radiofrecuencia pulsada ¹⁶
Quirúrgico	Injerto de grasa autóloga en cicatrices, reinervación muscular dirigida, interfaces nerviosas periféricas regenerativas y aloinjerto ^{13,14}

1.2 Cirugía conservadora

La cirugía conservadora de mama (mastectomía parcial), antes llamada cuadrantectomía, tumorectomía o lumpectomía, es la escisión completa del tumor primario con margen patológico negativo. Dentro de ésta, se incluyen las técnicas oncoplásticas en las cuales se permite la movilización de mayor proporción de tejido (y por lo tanto, lesiones de mayor tamaño) sin modificar el resultado estético.¹⁸⁻²⁰

Si bien todos los casos deben complementarse con radioterapia (RT) adyuvante, y es el tratamiento estándar en etapas tempranas,²¹ se han ampliado los criterios para omitirla (pacientes >65 años, lesiones tempranas y RH+ con terapia endócrina por 5 años), lo que convierte a más pacientes sin acceso a radioterapia, candidatas para cirugía conservadora.

La literatura ha demostrado que las tasas de supervivencia a largo plazo no sólo son equivalentes a las de la mastectomía, sino que incluso podrían ser superiores.²²⁻²⁷ Además, las pacientes llevadas a CCM, tienen una mejor calidad de vida y menores tasas de complicaciones en comparación con las pacientes tratadas con mastectomía.²⁸

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
- Mutación genética conocida *BRCA1/BRCA2*²⁹

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.³⁰ Por ello, 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 <2cm 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 escindidas, además, en el proyecto ACOSOG Z11102 (Alliance), se documentó buena tolerancia de la glándula al irradiar, con *boost*, más de un lecho quirúrgico.³¹

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,³² 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.³³ En caso de márgenes positivos, se debe realizar ampliación de éste (se considera no ampliar cuando la positividad es focal <2mm). La persistencia de estos márgenes o márgenes positivos en la totalidad de la pieza son indicación para mastectomía.

El lecho quirúrgico debe ser marcado con clips radiopacos para la localización futura (RT y vigilancia).

Existen múltiples estrategias para disminuir la tasa de márgenes positivos como lo son el marcaje de la pieza, el estudio transoperatorio por radiología, transoperatorio por patología, ampliación de márgenes o rasurado de cavidad de forma rutinaria, etc. Ninguno ha demostrado un mayor rendimiento de márgenes negativo que el resto, por lo que el empleo de cada estrategia dependerá de la experiencia del centro y la disponibilidad de recursos.

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.^{34,35}

En aquellas lesiones retroareolares, la retracción de la piel del complejo areola pezón puede indicar involucro directo y es cuando amerita resección del complejo areola pezón. Sin embargo, en lesiones donde no exista dicha infiltración directa, se podría preservar tomando un rodete de tejido retroareolar, para patología, en transoperatorio, para garantizar el margen negativo a este nivel.

1.3 Mastectomía

La mastectomía, que implica la extirpación completa del tejido mamario, se recomienda para pacientes que no son candidatas para la CCM, ya sea por el tamaño del tumor, multicentricidad, o contraindicaciones para la radioterapia. También es una opción para aquellas que prefieren este procedimiento por razones personales.

Tipos de mastectomía:

- Simple o total: Resección de todo el tejido mamario, sacrificando piel y complejo areola-pezones, sin disección ganglionar axilar
- Preservadora de piel
- Preservadora de complejo areola-pezones

Estas permiten la reconstrucción inmediata. El tipo de reconstrucción (colocación de implantes, tejido autólogo, técnicas combinadas), dependerá de factores como la anatomía del paciente, comorbilidades, necesidad de radioterapia adyuvante y preferencia de la paciente. Ésta deberá de ser valorada por cirugía plástica e informada de las diferentes posibilidades previo a la cirugía.

- Radical modificada: Resección de todo el tejido mamario, sacrificando piel y complejo areola-pezones, con disección ganglionar axilar
- Radical: Resección de todo el tejido mamario, sacrificando piel y complejo areola-pezones, disección ganglionar axilar y resección de músculos pectorales menor y/o mayor

Raramente realizadas en la actualidad, se reserva para lesiones avanzadas con invasión a dichos músculos.

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. Siempre que se pueda, se deberá considerar la preservación de la piel y el complejo areola-pezones para una reconstrucción inmediata.

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^{36,39}

1.4 Cirugía oncoplástica

Existen factores de riesgo que incrementan el deterioro estético en la cirugía conservadora de mama:¹⁸⁻²⁰

- Una extirpación mayor al 20% del volumen mamario, en cuadrantes laterales o centrales
- La resección mayor al 10%, en los cuadrantes inferiores y mediales
- Los efectos de la radioterapia postoperatoria

Esto puede ser causa de deformidades (**Tabla 3**).

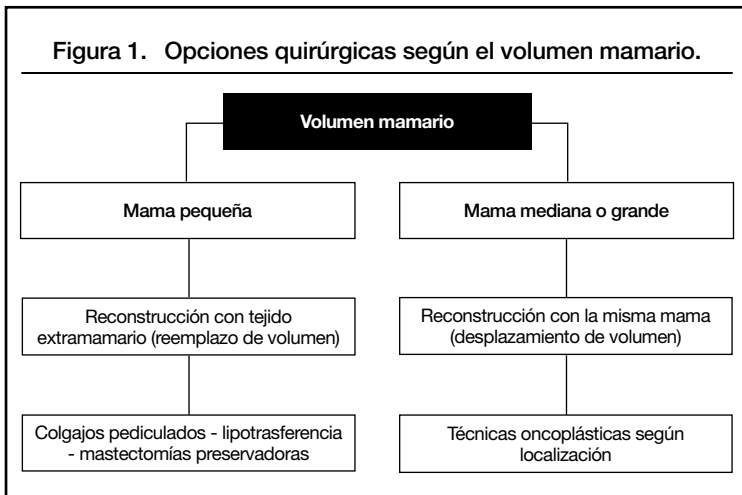
Tabla 3. Tipos de deformidades tras cirugía conservadora de mama.²¹

Tipo I	Existe una asimetría en el volumen o aspecto respecto a la mama contralateral.
Tipo II	Una deformidad puede ser corregida por una reconstrucción parcial a partir de su propio tejido.
Tipo III	Una deformidad importante o fibrosis difusa dolorosa que 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 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.¹⁹⁻²⁷

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

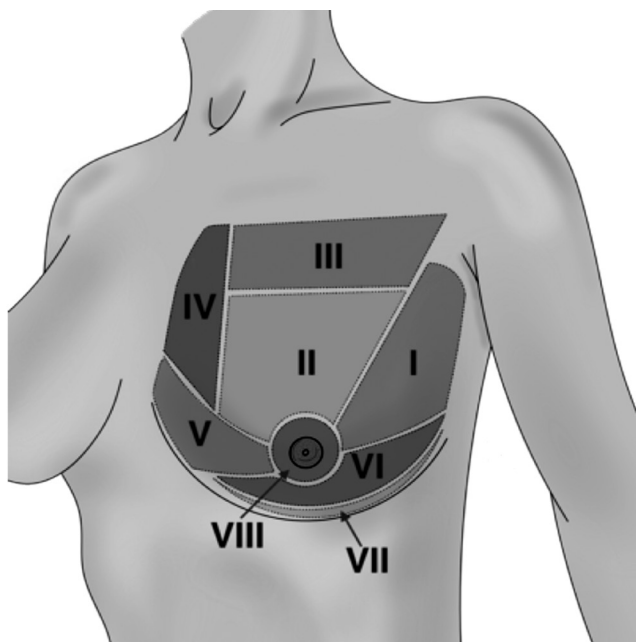


Clasificación de los procedimientos oncoplásticos por tamaño de la extirpación:²⁰

- 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.

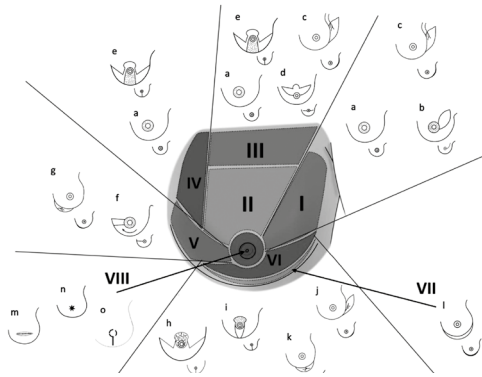
Debido a que la mama no es un órgano homogéneo y cada zona de la misma reacciona de manera distinta a la resección de tejido que la compone, se han propuesto ocho segmentos (**Figura 2**)²⁸⁻³⁸ y diferentes patrones oncoplásticos, según su complejidad (**Figuras 3 y 4**) (**Tabla 4**).^{34,39,40}

Figura 2. Segmentación mamaria



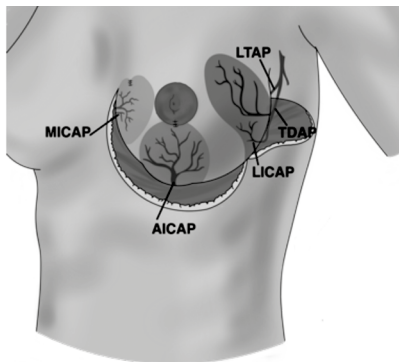
Segmento I o lateral, segmento II o superior, segmento III o infraclavicular, segmento IV o medial superior, segmento V o medial inferior, segmento VI o polo inferior, segmento VII o surco inframamario, segmento VIII o central.

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

Tabla 4. Patrones oncoplásticos según su complejidad^{34,39,40}

Baja complejidad	Complejidad intermedia	Alta complejidad
Mamoplastia circular (Round Block)	Mamoplastia vertical de pedículo superior	Mamoplastia vertical en tumores centrales
Mamoplastia horizontal (Batwing)	Mamoplastia vertical de pedículo inferior	Reexcisión por márgenes comprometidos
Mamoplastia 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 cirugía conservadora, 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.³³⁻³⁷ Las MP tienen la ventaja de facilitar la reconstrucción mamaria inmediata.

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)

Indicaciones:

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

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.⁴¹

La paciente debe tener claro, 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 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.

1.5 Tratamiento quirúrgico de la axila

La enfermedad ganglionar en el cáncer de mama es un factor pronóstico clave que influye significativamente en el tratamiento y evolución de la enfermedad. A lo largo de los años, la cirugía axilar ha pasado de ser un procedimiento terapéutico fundamental para convertirse en una herramienta principalmente informativa en la actualidad. En el siglo XX, la disección axilar era un estándar en el tratamiento quirúrgico, pero en el siglo XXI su papel ha cambiado drásticamente, permitiendo la omisión del procedimiento en pacientes seleccionadas sin evidencia clínica de enfermedad axilar.⁴²⁻⁴⁶

Actualmente, la evaluación ganglionar es esencialmente pronóstica y permite definir estrategias de tratamiento adyuvante. Otro objetivo importante es que, posterior a la administración de un tratamiento sistémico neoadyuvante, la respuesta patológica ganglionar (ypN) junto con la respuesta patológica tumoral (ypT) ayudan a identificar qué pacientes se benefician de recibir un tratamiento adyuvante para mejorar la supervivencia libre de enfermedad y/o la supervivencia global en caso de presentar enfermedad residual (yp+).⁴⁷

La evaluación axilar inicia con una exploración física minuciosa. En caso de identificarse un ganglio palpable, se debe tomar en cuenta su tamaño, su consistencia (suave o pétreo), su movilidad (si se encuentra libre o adherido a planos profundos) y si se identifica más de uno se debe buscar si estos ganglios clínicamente sospechosos están conglomerados (cN2). Posteriormente se debe realizar una evaluación radiológica e idealmente y de tener disponibilidad realizar una biopsia con aguja de corte o una biopsia por aspiración con aguja fina.⁴⁸

A continuación, se mostrarán las indicaciones y el tipo de etapificación axilar dependiendo de los distintos escenarios en cáncer invasor de mama.

1.5.1 Ganglio centinela en carcinoma ductal *in situ*

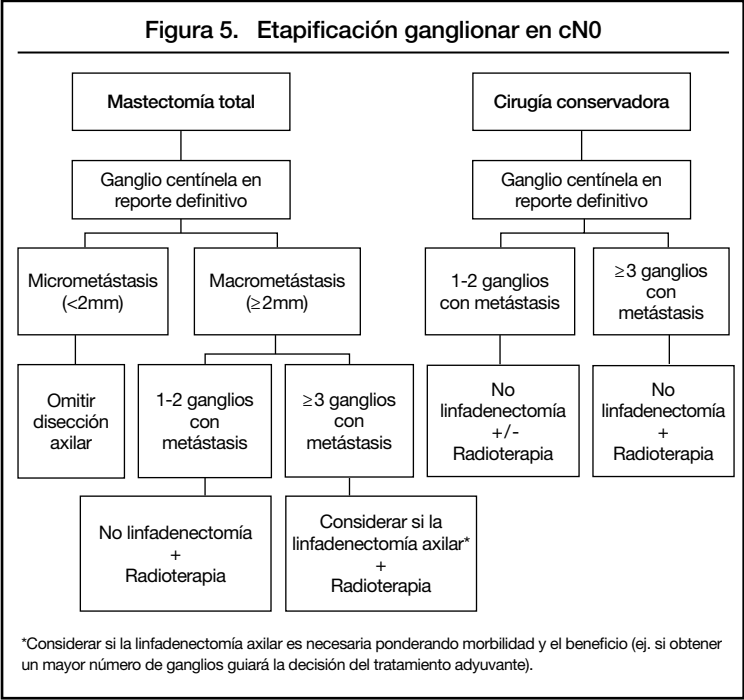
La indicación para realizar ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* es cada vez más limitada. Recientemente un metaanálisis de 16 estudios prospectivos identificó la proporción de enfermedad ganglionar en este escenario y se encontró que sólo el 5% de las pacientes tenían este evento; de este porcentaje el 58% tenían micrometástasis. Se calculó también la probabilidad de tener un ganglio positivo en este escenario y esta fue menor al 1%. Los factores asociados a la presencia de metástasis ganglionares fueron la presencia de necrosis y si la paciente fue llevada a mastectomía, por lo que en la actualidad prácticamente las indicaciones para realizar la biopsia por ganglio centinela, son las mencionadas previamente.⁴⁹

1.5.2 Ganglio centinela en carcinoma ductal *in situ* microinvasor

Dado que las metástasis ganglionares ocurren entre el 4.9% y 7.7% en pacientes que tienen uno o dos focos de micro invasión, no está recomendado en la actualidad realizar ganglio centinela en este subgrupo de pacientes.⁵⁰ De presentarse tres focos o más, considerar otros factores asociados con metástasis ganglionares propios del carcinoma *in situ* que pueden aumentar el riesgo de enfermedad ganglionar, como la presencia de necrosis y si la paciente será llevada a mastectomía.⁴⁹

1.5.3 Ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasor cN0

Actualmente, no hay ninguna indicación para realizar una linfadenectomía radical de axila en pacientes que se presentan con enfermedad cN0. La biopsia de ganglio centinela es el estándar en la actualidad, ya que ensayos clínicos recientes han tenido resultados con desenlaces similares al NSABP-32, ACOSOG Z011, AMAROS y ALMANAC.^{43,45,51,52} (Figura 5).



En 2022 fue publicado el ensayo clínico fase III de no inferioridad SINODAR-ONE, en pacientes con tumores cT1c-cT2, cN0, y no más de dos ganglios linfáticos con macrometástasis, el que se aleatorizaron para recibir linfadenectomía axilar (≥ 10 ganglios) o biopsia de ganglio centinela (mediana de 2 ganglios obtenidos). Tras una mediana de seguimiento de 34 meses, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en los desenlaces de supervivencia global o recurrencias. El 24% de la muestra fueron pacientes llevadas a mastectomía, por lo que ya tampoco está indicado enviar el ganglio centinela a estudio transoperatorio durante la mastectomía en pacientes cN0.⁵³

Esta no diferencia en los desenlaces de los grupos comparados se corroboró con el ensayo clínico SENOMAC, así como en otro estudio fase III, de no inferioridad, publicado en 2024, cuya muestra de pacientes con mastectomía fue del 34% y en el cual se incluyeron pacientes con extensión extracapsular ganglionar y tumores T3.⁵⁴ Dado que la adyuvancia con radioterapia fue distinta en estos dos últimos estudios, lo recomendado es que, si en el reporte de patología se presenta extensión extracapsular o la paciente tiene un tumor T3, la radioterapia en la región ganglionar sea recomendada. Es de suma importancia también contar con una buena comunicación para asesorar el beneficio de este tratamiento con radio-oncología.

En el escenario de presentar >3 ganglios con enfermedad, si bien lo recomendado es realizar una linfadenectomía axilar, se debe tomar en cuenta que en pacientes con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, la probabilidad de presentar alta carga ganglionar (pN2-pN3) es del 13%.⁵⁵ Por este motivo se deben considerar otros factores, para determinar si la linfadenectomía axilar complementaria es estrictamente necesaria para cambiar el pronóstico, considerando principalmente el subtipo molecular, así como el hecho de que haya radioterapia y todos los recursos adyuvantes disponibles.

1.5.4 Omisión de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasor cNO

Es posible, hoy en día, considerar la omisión de biopsia por ganglio centinela en dos grupos muy seleccionados de pacientes. Recientemente, fue publicado el estudio INSEMA, un ensayo clínico prospectivo de no inferioridad, en el cual se evaluó la supervivencia libre de enfermedad invasora, en pacientes llevadas a biopsia por ganglio centinela vs vigilancia y no se encontraron diferencias en este desenlace entre los dos grupos. Es importante considerar que de la muestra el 100% de las pacientes fueron llevadas a cirugía conservadora, sólo 10% eran mujeres menores de 50 años (mediana de 62 años), 90% de los tumores eran ≤ 2 cm en la valoración prequirúrgica, 95% tenían tumores RH+ Her2 -, sólo 8.7% eran pacientes con tumores de alto grado y 87% tenían un $Ki67 \leq 20\%$. También era obligatorio que toda paciente con sospecha ganglionar por imagen (iN+), definida como un engrosamiento cortical mayor a 2.5mm fuera a una toma de biopsia por aguja fina o aguja de corte.⁵⁶ El estudio SOUND, publicado por Gentilini et al. en 2023, tuvo un diseño muy similar y con resultados similares. A diferencia del INSEMA, hubo mayor proporción de pacientes con tumores de alto grado (18%), 64% tenían $Ki67 \leq 20\%$ y 21% eran premenopáusicas.⁴⁶

Estos puntos son importantes a considerar (**Tabla 5**) siempre que se piense en la omisión de biopsia por ganglio centinela y principalmente el iN+, por lo que, si se presenta engrosamiento cortical a partir de este punto de corte, y no se cuenta con una toma de biopsia, lo recomendable es realizar ganglio centinela dada la tasa de falsos negativos que puede ocurrir en el estudio ultrasonográfico y siempre tomar una decisión por medio de un equipo multidisciplinario tomando en cuenta los factores previamente mencionados.

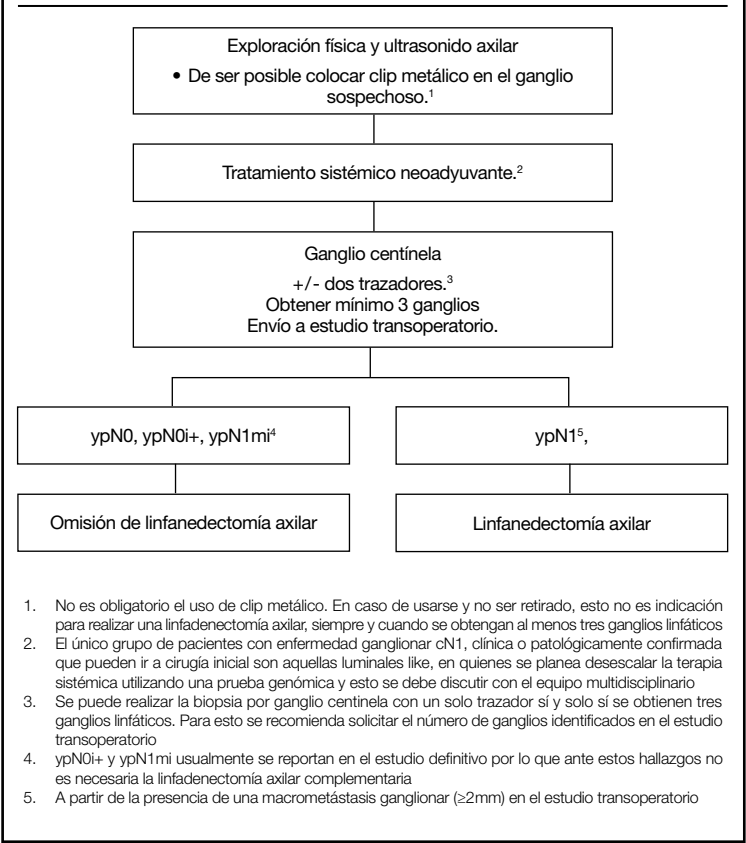
Tabla 5. Consideraciones para la omisión de biopsia por ganglio centinela en carcinoma invasor (deberá contar con todos los criterios)

Edad mayor a 60 años
Receptores hormonales positivos, HER2 negativo
cN0 y cN0i ⁴²
cT1a-cT1c
Grado bajo/intermedio
Ki67<20%

1.5.5 Ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasor cN1

Es de suma relevancia aclarar que toda paciente con enfermedad cN1 ha de recibir tratamiento sistémico neoadyuvante y posteriormente biopsia por ganglio centinela (**Figura 6**). El ganglio centinela post neoadyuvancia se ha podido realizar con seguridad oncológica desde su origen, y esto se ha demostrado en los estudios más recientes. En el ensayo NEOSEN-TITURK MF18-02/18-03 se buscó identificar la tasa de recurrencia axilar, junto con supervivencia libre de enfermedad invasora del procedimiento de ganglio centinela, en pacientes con tumores cT1-cT4, cN-1-cN3 que presentaban cN- posterior a la neoadyuvancia (exploración física, más otra modalidad [ultrasonido, PET-CT, o resonancia]). El 67% de los ganglios centinela fueron realizados únicamente con colorante azul y la mediana de ganglios obtenidos fue de 4, con un rango por inter-cuartiles de 3 a 5. La recurrencia locoregional fue de 0.79% y la axilar ipsilateral del 0.37% independientemente de tener ypN+. Todas las pacientes recibieron radioterapia con campos extendidos. En la muestra prospectiva de dicho estudio, donde se compararon estos desenlaces con mujeres llevadas a linfadenectomía axilar, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas. Hay también por lo menos dos antecedentes retrospectivos.⁵⁷

Figura 6. Etapificación ganglionar en cN1 / cN1(f)



En una cohorte surcoreana de 676 pacientes quienes presentaron ypN1, se comparó si la linfadenectomía axilar tenía ventaja en supervivencia o una menor recurrencia local, comparado con la biopsia por ganglio centinela, y tampoco se encontraron diferencias entre el tipo de procedimientos.⁵⁸

La utilidad del ganglio centinela parece ser entonces más que suficiente en términos de seguridad oncológica; sin embargo, también se usa para valorar tratamiento sistémico adyuvante,^{47,59-62} en pacientes llevadas a quimioterapia inicial.

En el escenario cN1, una tasa de falsos negativos <10% es requerida para realizar el procedimiento de manera efectiva. Si bien el doble trazador y el clip dan una tasa de falsos negativos (TFN) menor al 10%, el número

de ganglios obtenidos per se, tiene una TFN menor al 10% siempre y cuando se obtengan por lo menos tres, como ha sido consistente en la literatura.⁶³⁻⁶⁶ También se sabe que el tratamiento sistémico adyuvante no se compromete, dado que la respuesta patológica global (ypT ypN), incluyendo todos los subtipos, comprende desde el 19 al 22%. La no respuesta (la cual determina si un tratamiento adyuvante es de beneficio) está dada principalmente por el tumor primario residual (ypT).⁶⁷

Existe un escenario en el que pudiera considerarse una linfadenectomía axilar complementaria, para identificar pacientes que se beneficiarían de adyuvancia con cáncer de mama luminal like de alto riesgo. El abemaciclib, un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4/6), demostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad invasora en adyuvancia, en caso de presentar cuatro o más ganglios positivos, por lo que existía la duda razonable de si completar la linfadenectomía axilar en este grupo de pacientes, para evitar recurrencias.⁶⁰

Este cuestionamiento se resolvió en un análisis post hoc del SENOMAC, el cual midió el número de pacientes a tratar y el número de pacientes a perjudicar (alteración severa o muy severa en la calidad de vida de las pacientes llevadas a linfadenectomía axilar), para evitar una recurrencia utilizando abemaciclib. Se encontró que se necesitan 108 disecciones axilares para evitar una recurrencia y cada 11 disecciones ocurre morbilidad severa o muy severa en una paciente.⁶⁸

Asimismo, en 2023 se publicó el ensayo clínico NATALEE, en el cual se utilizó ribociclib, una droga también iCDK4/6 y también para pacientes con tumores lumbinales like en etapas II y III. Se determinó si esta adyuvancia mostraba una supervivencia libre de enfermedad mayor, en comparación con sólo terapia endocrina. El beneficio fue observado desde etapas IIB y sin la condición de obtener un número de ganglios en particular.⁵⁹ Entonces, la necesidad de realizar una linfadenectomía axilar complementaria en este grupo de pacientes debe ponderarse tomando en cuenta los recursos, los riesgos y el verdadero beneficio de una segunda cirugía; todo esto de manera multidisciplinaria.

Con estos antecedentes, se recomienda biopsia por ganglio centinela en todas las pacientes cN1, quienes son clínicamente negativas en la evaluación prequirúrgica después de quimioterapia neoadyuvante. Es muy importante tener claro que el procedimiento se puede realizar con un solo trazador sí y sólo sí, se retiran mínimo tres ganglios linfáticos y si se cuenta con los recursos para que la paciente reciba una adyuvancia completa.

1.5.6 Linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama invasor cN2-cN3

Toda paciente con enfermedad localmente avanzada debe recibir de manera inicial quimioterapia neoadyuvante y en la actualidad, la cirugía axilar estándar es la linfadenectomía axilar, independientemente de la respuesta patológica ganglionar; sin embargo, esto está fundamentado en estudios realizados hace ya algunas décadas, donde el control local tenía relevancia dado que no se contaba con tratamientos sistémicos tan efectivos, y la adyuvancia con radioterapia no se encontraba completamente estandarizada.^{69,70}

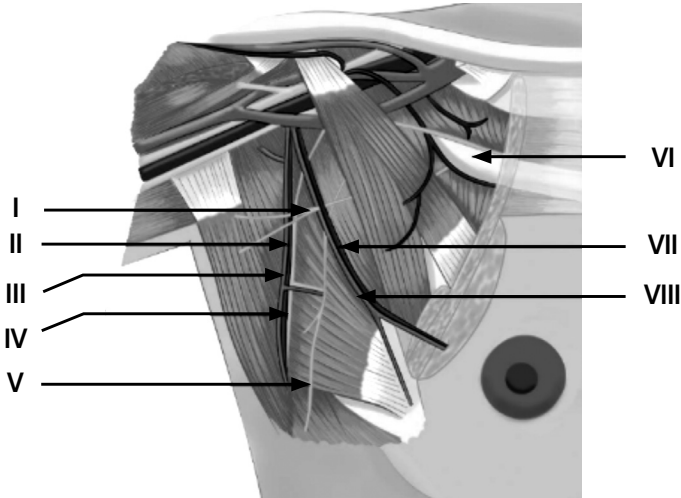
En la actualidad se cuenta con diversas terapias sistémicas que dan ypN0 en mucha mayor proporción, y la verdadera utilidad de realizar una linfadenectomía con la extensión clásica, así como la obtención de mínimo 10 ganglios linfáticos comienza a ser cuestionada,⁷¹⁻⁷⁵ dadas las excepcionales tasas de respuesta axilar,⁷⁶ independientemente de la etapa inicial en algunos subtipos, y del hecho que esta respuesta usualmente no es fundamental para tomar una decisión en el tipo de adyuvancia.^{20,77,78} Asimismo, toda paciente con enfermedad localmente avanzada recibirá radioterapia con campos extendidos, por lo que existe un segundo control local que, desde los albores del de escalamiento en cáncer de mama, ha demostrado tener excelentes resultados.^{75,77,79}

A pesar de lo referido previamente, el estándar en pacientes con cáncer de mama invasor cN2-cN3, sigue siendo la linfadenectomía axilar de mínimo 10 ganglios. Las recomendaciones para disminuir la morbilidad en este procedimiento se mostrarán a continuación.

1.5.7 Consideraciones anatómicas para la cirugía axilar

El cirujano es fundamental para una buena etapificación axilar y una buena tasa de falsos negativos.⁸⁰ El conocimiento anatómico es indispensable para realizar una buena cirugía. El drenaje linfático de la mama tiene su primer relevo ganglionar en una región descrita inicialmente por Clough et al., en el 2010. En dicho experimento, se comprobó que el 98% del trazador se localiza en ganglios linfáticos adyacentes al borde medial de la vena torácica lateral, desde el borde inferior de la axila hasta por encima del nervio 2° intercostobraquial (**Figura 7**).⁸¹ Diez años después se buscó identificar los ganglios centinela del brazo utilizando mapeo reverso con radioisótopo encontrando que, lateral a la vena torácica lateral, se encontraban el 97% de los ganglios que drenan la extremidad superior.⁸² Esto quiere decir que una etapificación axilar, sea por biopsia por ganglio centinela o por linfadenectomía axilar, no debe de extenderse más allá de la vena torácica lateral, de manera lateral, si lo que se busca es evitar el linfedema; asimismo, se

Figura 7. 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.

deben de respetar todas las estructuras que no sean ganglionares, para disminuir la probabilidad de secuelas en el postoperatorio.

Otra opción para disminuir la probabilidad de linfedema es el uso de mapeo reverso, en el que se inyectan 2cc de colorante en el surco bicapital medial para posteriormente evitar realizar cualquier corte de los conductos o escisión de los ganglios teñidos para realizar una disección de únicamente los ganglios linfáticos de la mama (véase esquema de puntos anatómicos).⁸³

Considerar si la linfadenectomía axilar es necesaria, ponderando la potencial morbilidad y el beneficio (p. ej., si el obtener un mayor número de ganglios guiará la decisión del tratamiento adyuvante), basado en los siguientes puntos.

- cNOi está definido como la ausencia de características sospechosas de enfermedad ganglionar (pérdida del hilio graso, engrosamiento cortical). En caso de engrosamiento cortical enfatizar con el equipo de radiología si éste es focal y si es mayor a 2mm

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

Se recomienda por este consenso la disección medial a la vena torácica lateral y en relación a 2º nervio intercostobraquial.

1.6 Reconstrucción mamaria

Las opciones en reconstrucción mamaria incluyen: técnicas oncoplásticas, materiales aloplásticos (expansores/implantes) y colgajos de tejido autólogo (pediculados o libres). También se usan adyuvantes, como matrices dérmicas acelulares y lipotransferencia.

La elección del método depende de las características de la paciente, la enfermedad, el tratamiento oncológico, los deseos de reconstrucción y los recursos disponibles. La planificación preoperatoria del equipo oncológico-reconstructivo es esencial para optimizar resultados estéticos y garantizar la seguridad oncológica.⁸⁴ La reconstrucción se aborda según el tipo de mastectomía: parcial o total, con o sin conservación de piel y pezón.⁸⁵ Herramientas como el verde de indocianina y la termografía optimizan la reconstrucción postmastectomía al evaluar la viabilidad de los colgajos y mejorar resultados.^{85,86}

1.6.1 Abordaje reconstructivo tras mastectomía total

Las técnicas modernas de reconstrucción, tienen pocas contraindicaciones, generalmente relacionadas con comorbilidades, edad o etapas tumorales avanzadas. Usualmente requieren dos procedimientos quirúrgicos, incluso con reconstrucción inmediata, y pueden necesitar cirugías menores para optimizar resultados.^{87,88}

La reconstrucción mamaria postmastectomía mejora la calidad de vida sin interferir con el manejo oncológico. Frecuentemente requiere reconstrucción por etapas y múltiples procedimientos quirúrgicos.

1.6.1.1 Reconstrucción prepectoral inmediata con implante directo

En mastectomías preservadoras de piel o de piel y pezón, como en mastectomías reductoras de riesgo. Si los colgajos cutáneos tienen al menos 2cm de grosor y el volumen a reconstruir es pequeño o moderado, puede colocarse un implante directo prepectoral. Si no se logra este grosor, se requiere tejido intermedio, siendo las matrices dérmicas acelulares una excelente opción. Estas proveen una interfaz integrándose, ya sea envolviendo completamente el implante en posición prepectoral o como

extensión caudal del músculo pectoral en reconstrucciones parciales, reduciendo el fenómeno de mama animada.⁸⁷⁻⁹³

1.6.1.2 Reconstrucción retropectoral inmediata con expansor y/o implante

La técnica retropectoral en reconstrucción mamaria implica crear un bolsillo detrás del pectoral mayor, menor y serrato, liberando la hoja del recto para definir el surco inframamario. Se puede utilizar una matriz dérmica como extensión caudal para ampliar el bolsillo. En el caso de un expansor tisular, tras la expansión, se realiza un segundo procedimiento para reemplazar el expansor por un implante definitivo y ajustar la simetría.⁹⁴

1.6.2 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.¹¹ Se utiliza para aumentar volumen y dar forma a la mama, solo o combinado con colgajos. Su riqueza en factores de crecimiento y células madre potencia la regeneración, especialmente en pacientes con radiodermitis crónica, además que mejora la calidad y elasticidad de la piel, siendo útil en reconstrucciones tardías tras radioterapia, optimizando resultados estéticos y funcionales.⁹⁵⁻⁹⁷

1.6.3 Reconstrucción con tejido autólogo (colgajos)

La reconstrucción con tejido autólogo, inmediata o tardía, es ideal para pacientes que recibirán radioterapia (RT), especialmente en tumores avanzados con pérdida de piel. La RT no contraindica reconstrucciones inmediatas, y no se han reportado diferencias en satisfacción, textura o necrosis grasa del colgajo. Las reconstrucciones tardías, recomendadas 12 meses después de la RT, mejoran la calidad del tejido irradiado al transferir tejido sano. Aunque los colgajos autólogos son una excelente opción, requieren personal capacitado en microcirugía e infraestructura adecuada, lo que no siempre está disponible regularmente en todos los hospitales del país.⁹⁸

1.6.3.1 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.⁹⁹⁻¹⁰¹

1.6.3.2 Colgajo libre abdominal

La reconstrucción mamaria con colgajo libre de tejido abdominal (DIEP) es ideal para pacientes con o sin piel preservada. Permite reconstrucciones inmediatas y tardías, agregando piel según necesidad. El colgajo TRAM pediculado es obsoleto por su mayor morbilidad y resultados inferiores, usándose solo en centros sin acceso a microcirugía.⁹⁸⁻¹⁰²

1.6.3.3 Colgajo libre no abdominal

Para pacientes donde el tejido abdominal no es viable, las opciones incluyen colgajos libres de gracilis (oblicuo, transverso, vertical), perforantes de arteria glútea superior/inferior, perforante profunda femoral y perforante lumbar. La elección depende de las características del paciente y la disponibilidad de vasos receptores, siendo clave una adecuada selección y planeación para el éxito.^{103,104}

1.6.4 Reconstrucción y radioterapia

La radioterapia reduce la recurrencia del cáncer de mama y mejora la supervivencia, pero afecta la cicatrización por fibrosis. Es segura tras reconstrucción con expansores o implantes, aunque presenta retos técnicos, como disminuir parcialmente el volumen de expansores para evitar irradiar tejidos críticos. Las tasas de infección post-radioterapia son 0-27%, contractura capsular 2-57.8%, y fracaso reconstructivo 4.8-40%, más común con expansores irradiados. Se recomienda esperar 4-6 meses tras radioterapia para colocar el implante definitivo y reducir complicaciones. Estudios muestran buenos resultados en reconstrucciones en dos etapas, con mayor satisfacción y bienestar en pacientes no irradiados según BREAST-Q.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

1.7 Mastectomía bilateral reductora de riesgo

La MRR 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 patogénicas de alto riesgo como *PALB2* y de riesgo moderado como *ATM* y *CHEK2*.¹⁰⁹ 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.¹¹⁰

El equipo multidisciplinario puede ayudar en el proceso de la toma de decisión, proporcionando una estimación precisa, sobre el riesgo indivi-

dual para cáncer de mama, tomando en cuenta factores genéticos y no genéticos, en un abordaje bio-psico-social (Tabla 6).

Tabla 6. Factores de riesgo y su riesgo relativo³

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Factores de riesgo genético	
Sexo femenino	1.14
Edad	4-158
Mutación en el gen de alta penetrancia (<i>BRCA1, BRCA2, p53, STK11</i>)	26-36
Mutación en el gen de penetrancia moderada (<i>PTEN, p16, PALB2, CDHI, NFI, CHEK2, ATM, BRIP1</i>)	2.0-2.7
Antecedentes de cáncer de mama en madre, hija o hermana	1.55-1.8
Factores no genéticos	
Radiación del manto (tratamiento del linfoma)	5.6
Factores de riesgo genético	
Número de alveolos por lobulillo en tejido mamario benigno 11 a 20 (mama involutiva)	2.8
21-40	3.23
41	1.85
Densidad mamográfica	
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. 118

Tabla 6. Factores de riesgo y su riesgo relativo³

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

Existen herramientas disponibles para calcular el riesgo a cinco años y de por vida. Se basan 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.¹¹¹

Las pruebas genéticas para identificar a las personas que son portadoras de mutaciones patogénicas 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 sólo la evaluación del riesgo, sino también todas las estrategias de intervención disponibles, para facilitar un proceso compartido en la toma de decisiones (ver Capítulo III. Prevención primaria del cáncer mamario). 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.¹⁰⁹⁻¹¹¹

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).¹⁰⁹

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.¹¹²

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).

La consideración puntual para seleccionar pacientes para MRR es:

- Mujeres con una mutación genética de alto riesgo

Para quienes 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.¹¹³

En ningún procedimiento está indicada la biopsia de GC (ganglio centinela).^{114,115} 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, mediante 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.^{116,117}

En la MPP pueden ocurrir complicaciones, como necrosis parcial o total de los colgajos cutáneos y del pezón, y pérdida de la sensibilidad de éste, 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.¹¹⁰ 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.¹¹⁸

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.¹¹¹

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.¹¹⁹

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.¹¹⁶ 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.^{120,121}

En este escenario, recomendamos utilizar una herramienta adicional para la evaluación del riesgo, con el propósito de corroborar que existe un riesgo clínico individual que pueda ser modificado mediante una intervención efectiva. La herramienta sugerida es CBCRisk (<https://cbc-predictor-utd.shinyapps.io/CBCRisk/>).

1.9 Accesos venosos vasculares para la aplicación de tratamiento sistémico

Desde la descripción del sistema circulatorio en 1616, las venas han funcionado para la administración de diferentes medicamentos.¹²² En la actualidad, más del 75% de los pacientes con cáncer de mama, necesitarán de algún tratamiento sistémico intravenoso (quimioterapia, inmunoterapia, bifosfonatos).¹²³

Para su aplicación, existe una amplia variedad de catéteres y hasta hoy, contamos con poca evidencia prospectiva de la superioridad de uno sobre otro.¹²³⁻¹²⁵

Debemos considerar que los pacientes oncológicos tienen factores de riesgo adicionales (desnutrición, neutropenia) que los hacen más susceptibles de complicaciones asociadas al uso de catéteres (trombosis, infección), por lo que su indicación debe ser analizada con cautela.^{122,126,127}

1.9.1 Tipos de catéteres

La elección del catéter generalmente depende de la recomendación médica, basada solo en el tiempo esperado de uso y del tipo de medicamento administrado.¹²⁴ Sin embargo, se debe buscar un balance entre seguridad, elección del paciente y costos, derivados de la colocación, mantenimiento y retiro.^{123,124}

1.9.2 Catéter venoso periférico

De fácil instalación, no requiere un equipo ni entrenamiento especial, pero es necesaria una nueva instalación para cada uso, lo que significan múltiples punciones para un solo tratamiento.^{122,127,128}

Está asociado a complicaciones graves como trauma psicológico, dolor, sangrado, extravasación, necrosis de tejidos circundantes, y lesión del endotelio vascular.^{124,125,128,129} Por lo que la administración de quimioterápicos por vía periférica debe estar limitado a menos de tres ocasiones.¹²⁸

1.9.3 Catéter venoso central corto

Se colocan en vena yugular o subclavia, idealmente por punción guiada por ultrasonido.

El acceso femoral no debe ser recomendado para la administración de tratamiento oncológico.

Tienen una duración limitada <30 días y están asociados al mayor índice de infecciones, en comparación al resto de opciones.¹²⁶

1.9.4 Catéter venoso central de inserción periférica

Se insertan en vena basilica, braquial o cefálica mediante punción. Se requiere de un entrenamiento especial, para su adecuada colocación, aunque no necesariamente de un equipo quirúrgico.⁴ Tienen una vida media de meses, pero presentan mayor riesgo de trombosis venosa profunda, oclusión e infección.¹²³⁻¹²⁵

Pese a que el costo generado de la colocación es menor al del puerto, su mantenimiento y complicaciones asociadas lo hace más costoso a largo plazo.^{123,126,130,131}

1.9.5 Catéter con puerto implantable

Requieren una sala de quirófano o hemodinamia para su colocación, y ésta debe estar a cargo de un cirujano o un radiólogo intervencionista.¹²⁵

Pueden ser insertados a través de la vena yugular, subclavia o cefálica a nivel del surco deltopectoral, mediante punción o venodisección con anestesia local, aunque la sedación es ideal para disminuir las molestias del paciente.¹²⁸

Tienen un menor riesgo de infección, mínimas molestias durante la aplicación de medicamentos, y no interfieren con las actividades de la vida diaria, por lo que tienen alto índice de satisfacción.^{124,128,130}

En términos de costo es el que mejor relación guarda entre costo-beneficio, considerando la colocación y el mantenimiento.^{125,130-132}

Se sugiere su heparinización cada 2-4 meses si no están en uso, aunque no hay evidencia para recomendar mantener el catéter más allá de la duración de tratamiento. El retiro oportuno impacta de forma positiva en el estado psicológico del paciente y reduce la posibilidad de infección y trombosis.¹²⁸

Las características descritas, se resumen en la **Tabla 7.**

Tabla 7. Características de los principales tipos de catéter para administración de tratamiento oncológico sistémico				
	CVP	CVC corto	CVC Inserción periférica	Puerto
Duración	7 días	<30 días	6-9 meses	5 años
Oclusión mecánica	-	10-14%	3.8-14.4%	0.9-7.9%
Trombosis asociada a catéter	3.9%	12-21%	3.6-11.5%	0.8-8.2%
Infección	2%	10-15%	7.6%	2.1%

CVC: Catéter venoso central; CVP: Catéter venoso periférico

1.10 Técnicas de inserción

Posterior a elegir el catéter adecuado, se debe buscar la mejor técnica de inserción. El paciente ideal debe tener plaquetas >50,000 y un tiempo de protrombina >18. Los anti angiogénicos deben suspenderse 2 semanas antes y después en caso de la instalación de un puerto. La profilaxis antibiótica previa a la colocación es debatible y no es estrictamente necesaria.¹³³

Aunque no hay una contraindicación estricta para colocar el catéter ipsilateral al tumor primario, ya que no hay mayor riesgo de linfedema, si se ha visto mayor riesgo de trombosis.^{124,133}

Para la instalación se debe contar con un área estéril que tenga fluoroscopia intraoperatoria o al menos radiografía de tórax, con la intención de detectar complicaciones de la colocación de forma oportuna.^{126,132}

La ubicación deseada de la punta del catéter es en la unión entre la aurícula derecha y la vena cava superior.¹²⁶

Las complicaciones asociadas se resumen en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Complicaciones asociadas a la técnica de inserción

	Punción anatómica	Punción guiada por ultrasonido	Venodisección
Tiempo quirúrgico		33 (23-82) min	48 (28-68) min
Complicaciones			
Neumotórax	0- 6.6%	1.5%	0%
Hemotórax	0.4-0.6%	0.1%	0%
Lesión arterial	6.3-9.4%	0.1-0.6%	0%
*Colocación inadecuada	10%	0.3%-7%	1.7%

* Colocación inadecuada: rotación, pinzamiento, punta fuera de la vena cava superior

En general están descritas las técnicas para la inserción:

- Punción (Técnica de Seldinger)
- Anatómica: guiada únicamente por referencias anatómicas, se accede a la vena subclavia o yugular interna, está asociada a mayores complicaciones inmediatas (neumotórax, hemotórax, lesión arterial).¹²⁷
- Guiada por ultrasonido: incrementa el éxito en la colocación y disminuye la posibilidad de complicaciones. Sin embargo, no es fácilmente reproducible sin el entrenamiento adecuado.^{123,134}
- Venodisección: Se refiere al procedimiento quirúrgico, que implica el control de la vena, yugular externa o cefálica desde el surco delto-pectoral, se prefiere esta última por menor probabilidad de lesión arterial y ya que desde una misma incisión se puede colocar el reservorio del puerto.^{134,135}
- Esta técnica está asociada a menos del 0.5% de complicaciones inmediatas.¹³⁴
- Al evaluarse su reproducibilidad en manos no expertas, resultó ser una técnica más segura en comparación a la punción guiada por ultrasonido, aunque a expensas de un mayor tiempo quirúrgico.¹³⁵

- Finalmente se sugiere que el reservorio, si se ha elegido un puerto, debe fijarse a la fascia del pectoral con puntos de sutura, para evitar la rotación.¹³³

Si bien, la administración de tratamiento oncológico de forma intravenosa no es un concepto nuevo, cada día contamos con más elementos para estandarizar la instalación de accesos venosos con este fin, por lo que resulta obligatorio para el equipo oncológico conocer y poder transmitir al paciente las ventajas y desventajas de cada catéter y las diferencias entre las técnicas de inserción.

2. Tratamiento sistémico adyuvante

Con el objeto de determinar la terapia sistémica adyuvante óptima, el oncólogo médico 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.^{1,2}

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.^{1,3,4} El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia [HT] ± quimioterapia [QT], ± terapia biológica, ± inmunoterapia), 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, todos los casos 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:^{5,6}

- 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).⁷

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.⁷

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).⁷

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.⁸

2.4 Tratamiento adyuvante con quimioterapia (QT)

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 el CMF (ciclofosfamida - metotrexato - fluorouracilo).¹⁻³

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.^{4,9,10-13}

Las recomendaciones para indicar quimioterapia y terapia blanco dependen del subtipo biológico. Los esquemas recomendados son los siguientes (**Tabla 9**).¹⁴

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.^{14,15} El estudio PHANTER, en seguimiento a 10.3 años, mostró también beneficio con el uso de esquema EC dosis densas seguido de Docetaxel bisemanal a 75mg/m², al mejorar sobrevida libre de recurrencia, sobrevida libre de enfermedad sin mejoría estadística en sobrevida global.^{15,16} 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.

La capecitabina adyuvante debe considerarse en pacientes con enfermedad triple negativa, que no alcanzan respuesta patológica completa a la neoadyuvancia.¹⁷ La inclusión en adyuvancia de otros medicamentos

como la gemcitabina, o las sales platinadas a los esquemas con antra-ciclinas y taxanos, no se recomienda de forma sistemática, ya que los estudios hasta el momento no han demostrado beneficio clínico.

**Tabla 9. Regímenes de terapia sistémica
adyuvante en cáncer de mama temprano**

Regímenes en HER2-Negativo	
AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) dosis densas seguido de paclitaxel cada 2 semanas. AC dosis densas seguido de paclitaxel semanal. EC dosis densas seguido de docetaxel bisemanal, 75mg/m². TC (docetaxel, ciclofosfamida). Olaparib en caso de mutaciones germinales de <i>BRCA</i> 1 o <i>BRCA</i> 2. Capecitabina en subtipo triple negativo con enfermedad residual después de neoadyuvancia.	
Regímenes en circunstancias especiales:	Otros regímenes:
AC dosis densas.	AC seguido de docetaxel trisemanal.
EC dosis densas.	EC.
AC cada 3 semanas.	TAC.
AC seguido de paclitaxel semanal.	
CMF.	
Regímenes en HER2-Positivo	
Paclitaxel + trastuzumab. AC dosis densas seguido de paclitaxel semanal. EC dosis densas seguido de docetaxel bisemanal 75mg/m² 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. Trastuzumab + pertuzumab si hay ganglios positivos en etapificación inicial.	
Regímenes en circunstancias especiales:	Otros regímenes:
TC + trastuzumab.	AC seguido de docetaxel + trastuzumab.
AC seguido de T (paclitaxel) + trastuzumab.	AC seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab.
AC seguido de T (paclitaxel) +Trastuzumab + pertuzumab.	
Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab.	
TDM1 (trastuzumab emtansina).	
Neratinib como terapia extendida.	

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.¹⁸

2.5 Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

La hormonoterapia adyuvante debe indicarse al menos por cinco años a todos los casos 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 10**).¹⁹

Tabla 10. Terapia hormonal adyuvante en cáncer de mama

Tamoxifeno 5 a 10 años	
Premenopáusicas al diagnóstico	IAs más supresión ovárica 5 a 10 años *
nóstico	
* Analizar el caso y factores de riesgo, para seleccionar a la candidata a este tratamiento.	
IAs 4.5 a 6 años seguido de tamoxifeno a completar 10 años	Postmenopáusica al diagnóstico Tamoxifeno 2 a 3 años seguido IAs a completar 10 años Tamoxifeno 5 a 10 años en intolerancia a IAs

Los IA brindan mayor beneficio en el tratamiento adyuvante. Utilizar tamoxifeno en quienes no toleren IAs, es aceptable.

Se puede combinar hormonoterapia e inhibidores de ciclinas (abemaciclib o ribociclib), en cáncer de alto riesgo recurrencia, de acuerdo al alto grado, tamaño tumoral T3/T4, ganglios positivos N2/N3, porcentaje de expresión de receptores hormonales <10%, enfermedad residual después de tratamiento neoadyuvante, plataformas genómicas con categoría de alto riesgo o el Breast Cáncer Index (BCI), que combina factores pronósticos clínicos y el riesgo predictivo, medido por las pruebas que determinan los perfiles genómicos.²⁰

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.²¹ Para mujeres posmenopáusicas, se puede considerar tratamiento con IA por cinco años.^{22,23} (ver Capítulo III. Prevención primaria del cáncer mamario).

2.5.2 Carcinoma invasor

2.5.2.1 Premenopáusicas al diagnóstico

Se recomienda tamoxifeno (20mg/día) con o sin análogos GnRH, por una duración de cinco años, en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con RH positivos o desconocidos.²⁴ En pacientes de alto riesgo la adyuvancia puede extenderse a 10 años.^{24,25}

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).^{26,27}

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 las 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.²⁴⁻²⁷

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.²⁸

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: se sugiere abemaciclib por los primeros 2 años más terapia endocrina, de acuerdo al estudio MonarchE^{29,30} o ribociclib por 3 años a la dosis de 400mg/día por 3 semanas, y una semana de descanso más terapia endocrina, en base a los resultados obtenidos en el estudio NATALEE.^{31,32}

2.5.3 Hormonoterapia adyuvante extendida

La terapia hormonal extendida se recomienda en pacientes con alto riesgo para recurrencia tardía, antes considerar las comorbilidades de cada paciente y los efectos colaterales.³³

* Se define como menopáusicas a las pacientes con ooforectomía bilateral, edad ≥ 60 años, edad ≤ 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 ≤ 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.

Los resultados de los estudios de tamoxifeno ATLAS, aTTom,^{34,35} y más de cinco años de adyuvancia con IA,³⁵ y la última guía de ASCO,³⁶ 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; en las posmenopáusicas un IA se asocia a un menor riesgo de recurrencia del cáncer de mama y cáncer de mama contralateral, en comparación con el placebo.

2.6 Tratamiento adyuvante con terapias blanco

En casos 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).³⁷⁻³⁹

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.⁴⁰

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).^{41,42}

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.⁴³⁻⁴⁵

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.⁴⁶

Los casos que reciban trastuzumab o cualquier terapia anti HER2 deberán ser valorados cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, en especial si se identifica el 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. Todos los casos que reciban este medicamento deberán ser vigilados mediante ecocardiografía o gammagrama nuclear, para detectar de forma temprana una disminución de la función ventricular (**Tabla 11**).

Tabla 11. Dosis de restricción a órganos sanos

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

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

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).⁴⁷⁻⁴⁹

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 neo-adyuvancia). Esta estrategia supone un beneficio en SLRi y SG.⁵⁰⁻⁵²

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

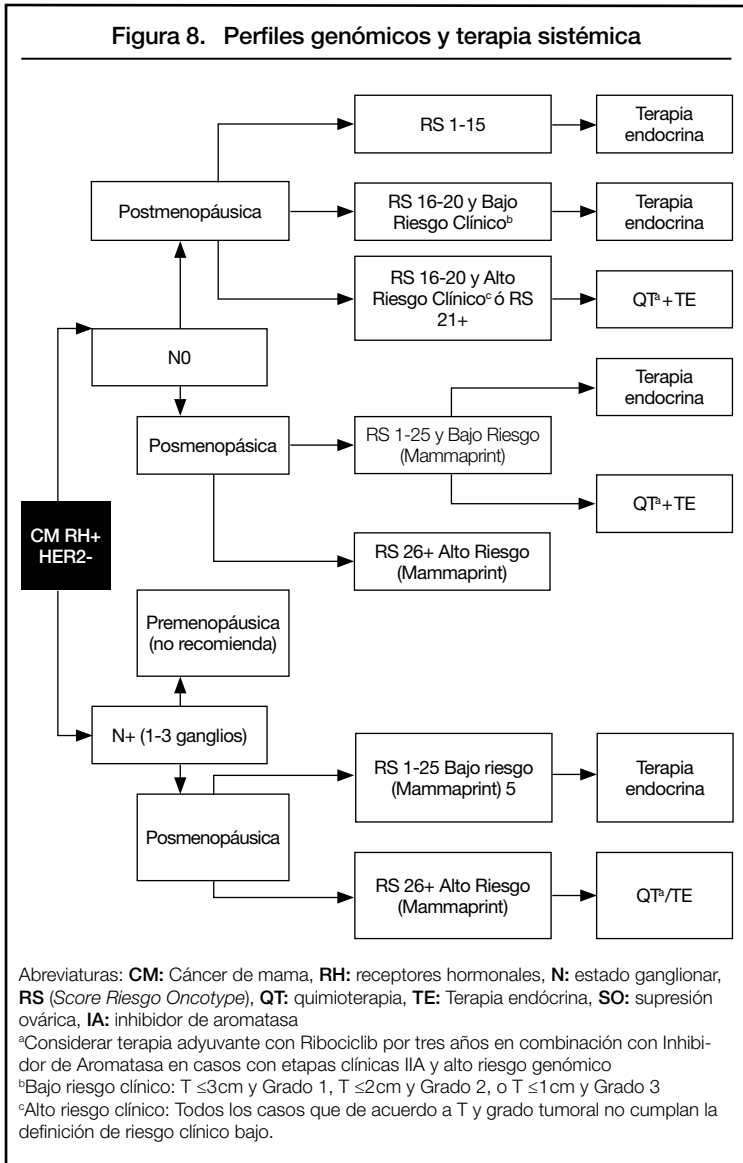
2.7 Perfiles genómicos y terapia sistémica

Las pruebas de perfiles genómicos se pueden utilizar como apoyo para conocer pronóstico y/o en la toma de decisiones para administrar tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de mama temprano 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 (**Figura 8**).

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.

Figura 8. Perfiles genómicos y terapia sistémica



Mujeres postmenopáusicas con tumores T1b/c o T2, N0, o T1-3, N1 (1-3 ganglios).^{55,56} Mujeres premenopáusicas con tumores T1b/c o T2, N0, RH positivos, HER2 negativo.^{55,56}

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 N0 y riesgo clínico alto (>3cm; >2cm moderadamente o pobremente diferenciados; >1cm pobremente diferenciados) o con 1 a 3 ganglios positivos y riesgo clínico alto (>2cm; o moderadamente/pobremente diferenciados).⁵⁷

2.7.3 EndoPredict

Prueba de 12 genes que se puede utilizar en pacientes con tumores T1-2 y ganglios negativos. Los casos 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.⁵⁸⁻⁶⁰

2.7.4 PAM50 (Prosigna)

Se puede utilizar en pacientes con tumores 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.^{56,60,61}

3. Radioterapia postoperatoria en cáncer de mama temprano

3.1 Cirugía conservadora y radioterapia

La cirugía conservadora con radioterapia postoperatoria es superior a la mastectomía en control local y supervivencia global. Aun cuando los nuevos tratamientos sistémicos permiten una disminución efectiva en recurrencias locales y a distancia, la radioterapia postoperatoria debiera ofrecerse tan pronto la cicatrización lo permita (**Tabla 12**) .¹

Tabla 12. Tiempo ideal para adyuvancia con radioterapia

Evento	Temporalidad ideal*
Cirugía sin quimioterapia adyuvante	Hasta 8 semanas.
Quimioterapia neoadyuvante y cirugía	30 días a 8 semanas.

Continúa en la pág. 135

Tabla 12. Tiempo ideal para adyuvancia con radioterapia

Evento	Temporalidad ideal*
Cirugía y quimioterapia adyuvante	En los primeros 30 días posteriores a término de QT y menos de 7 meses de cirugía.

*El beneficio de la radioterapia se mantiene a través de tiempo, por lo que ésta debe ofrecerse siempre que esté disponible, aun cuando haya pasado el tiempo mencionado en esta tabla.¹

En el caso de cirugía conservadora, el procedimiento consiste en la irradiación de la glándula en su totalidad, utilizando preferentemente hipofraccionamiento moderado, que implica un menor número de sesiones con dosis >2Gy. El ultrahipofraccionamiento con 26Gy en 5 fracciones también es una opción siempre y cuando se utilice al menos radioterapia 3D con estricta adherencia a dosimetría y verificación por imagen diaria (Tabla 13). Debe darse prioridad a la cobertura del lecho quirúrgico y a las restricciones dosimétricas de los órganos circundantes (Ver tabla de restricciones dosimétricas en anexos). Algunas contraindicaciones relativas de este tratamiento podrían incluir enfermedades activas del tejido conectivo o variantes patogénicas de alta penetrancia (ver apartado de variantes patogénicas).²⁻⁴

Tabla 13. Esquemas de radioterapia total a la mama post cirugía conservadora⁶

Esquema	Fraccionamiento
50Gy en 25 sesiones	Convencional
42.5Gy en 16 sesiones	Hipofraccionamiento moderado
40Gy en 15 sesiones	Hipofraccionamiento moderado
26Gy en 5 sesiones	Ultrahipofraccionamiento

3.1.1 Irradiación parcial acelerada de mama

Consiste en la irradiación exclusiva del sitio del lecho quirúrgico y los tejidos inmediatamente adyacentes. Esta técnica tiene resultados oncológicos similares a la irradiación total de la mama.⁴ Las técnicas de irradiación parcial incluyen radioterapia intraoperatoria, braquiterapia y radioterapia externa conformacional o de intensidad modulada (Tabla 14).⁵

**Tabla 14. Indicaciones y contraindicaciones de
irradiación parcial acelerada de mama**

Indicaciones	Contraindicaciones
>40 años al diagnóstico	Edad <40 años
Enfermedad unifocal	Márgenes positivos
Tumor <2cm	Tumor multifocal
Receptores de estrógenos + y Her2 -	Tumor >3cm
Grado 1 o 2	1 o más ganglios con tumor
Ausencia de invasión linfovascular	Invasión linfovascular extensa (25%)
Márgenes negativos	Mutación <i>BRCA</i> 1/2
	Her2 +

3.1.2 Firmas genómicas y radioterapia

Los paneles genéticos influyen las decisiones de tratamiento sistémico y local en personas con cáncer de mama. En México se encuentra disponible el DCISion RT.⁶

3.1.3 Boost al lecho quirúrgico

Consiste en una dosis adicional de radiación en el sitio de cirugía conservadora. Esta dosis mejora el control local en personas con alto riesgo de recurrencia, aunque las series modernas no han reportado beneficio en supervivencia global, por lo tanto, es imperativo, ya sea de forma simultánea o secuencial, en los siguientes escenarios: edad <50 años, componente intraductal extenso, subtipo triple negativo o HER2 positivo, grado histológico 3 y márgenes quirúrgicos positivos o entintados, posterior a quimioterapia neoadyuvante independientemente de la respuesta patológica.⁷ En caso de cirugía conservadora con resección múltiple (hasta 3 tumores), se deberá irradiar cada lecho quirúrgico.⁸

3.1.4 Irradiación ganglionar post linfadenectomía axilar en cirugía conservadora

En personas que hayan sido sometidas a linfadenectomía axilar y en quienes el reporte de patología evidencia >3 ganglios positivos, debe

ofrecerse radioterapia ganglionar regional (axila, supra e infraclavicular considerando cadena mamaria interna).⁹

Independientemente de la respuesta a quimioterapia neoadyuvante, los tumores T1-3 N2, deben recibir radioterapia ganglionar regional. En tumores T1-3 N1 posterior a cirugía, sin quimioterapia neoadyuvante y factores de riesgo como: edad <45 años, tumores de alto grado, histologías agresivas, invasión linfovascular, receptores de estrógeno negativos, triple negativo, deben recibir radioterapia ganglionar regional.¹⁰ Tumores T1-3 N1 con respuesta patológica completa a quimioterapia neoadyuvante, pueden recibir radioterapia a la mama, sin someterse a radioterapia ganglionar regional como evidencia el estudio NSABP B51/RTOG 1304.¹¹

3.1.5 Irradiación ganglionar en personas con cirugía conservadora y ganglio centinela positivo

En personas con ganglio centinela positivo con micro o macrometástasis, no se recomienda la linfadenectomía axilar complementaria; en lugar de ello, se ofrece radioterapia ganglionar regional, con el mismo control local y menor incidencia de linfedema, según la evidencia de los estudios AMAROS y SENOMAC.^{12,13} Sin embargo, en personas con >3 ganglios centinela positivos, deberá considerarse la realización de linfadenectomía axilar.¹⁴

3.1.6 Omisión de radioterapia en personas con cirugía conservadora

Ver Capítulo XIV. Tratamiento en pacientes adultas mayores.

3.1.7 Radioterapia postmastectomía en etapas tempranas

El estudio BIG 2-04 MRC SUPREMO evaluó la radioterapia postmastectomía en personas pN0 sin detectar mejoría en supervivencia a 10 años ni tampoco en control local, supervivencia libre de enfermedad o de metástasis, porque lo que esta debe realizarse con base en una discusión multidisciplinaria.^{15,16}

3.1.8 Radioterapia en personas jóvenes con cáncer de mama

En este grupo se encuentran las personas <40 años. La radioterapia con hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento son una opción, además de administrar un *boost* concomitante o secuencial. Debido a que las personas jóvenes tienen mayor riesgo de recurrencia local, el empleo de irradiación parcial acelerada de mama no se recomienda en este grupo.¹⁷

3.1.9 Radioterapia en personas con variantes patogénicas

El tamizaje genético de las personas con cáncer, ha permitido tomar en cuenta las posibles implicaciones de la radioterapia en el control local. Se recomienda la discusión de potenciales riesgos y beneficios con quienes sean portadoras de cualquiera de las mutaciones mencionadas en la **Tabla 15**.¹⁸

Tabla 15. Variantes patogénicas y su implicación en radioterapia

Gen	Frecuencia	Implicación en radioterapia
Genes de penetrancia alt		
TP53	• 0.005%	• Minimizar exposición a radiación ionizante • 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 o estereotaxia • No se recomienda la reirradiación, ni la irradiación parcial de mama • Alto riesgo de segundas neoplasias
BRCA 1/2, PTEN, STK11, CDH1.	• 0.2-0.3% (Ashkenazi hasta 3%)	• Sin contraindicación para RT • Irradiación parcial de mama no se recomienda
Genes de penetrancia moderada		
ATM	• 0.4 – 1%	• Contraindica radioterapia si son homocigotos • Riesgo aumentado de toxicidad • Variantes más habituales sin contraindicación para RT • Irradiación parcial de mama no se recomienda • Posible mayor riesgo de cáncer contralateral
PALB2	• 0.12%	• Sin contraindicación para RT • Irradiación parcial de mama no se recomienda
CHECK2	• 0.5-1% (Europeos del norte)	• Sin contraindicación para RT • Posible mayor riesgo de cáncer contralateral

Anexos

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

Estudio	Dosis	Cobertura Ideal	Cobertura Aceptable	Corazón	Pulmón Ipsilateral	Pulmón Contralateral	Mama Contralateral
(DBCG) HYPO trial		V107%-V110%<2mL V95%>95%					
	50Gy/25fx	El CTV de la mama debe estar cubierto por el 95-107% de la dosis de prescripción.	-	V20Gy<10% V40Gy<5%	V20Gy<25%	-	-
RTOG 1005	50Gy/25fx y 42.7Gy/16fx	V95% >47.5Gy <V50%>54Gy Dmax <115%	V90% >40.6Gy <V50%>56Gy Dmax<120%	Media, ^{4,5} Gy +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

Continúa en la pág. 140

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

Estudio	Dosis	Cobertura Ideal	Cobertura Aceptable	Corazón	Pulmón Ipsilateral	Pulmón Contralateral	Mama Contralateral
RTOG 1005	40 Gy/15fx	V95%>38Gy <V50%>43.2Gy Dmax <115%	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
(DBCG) HYPO trial	40 Gy/15fx	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%	-	-
FAST FORWARD	26Gy/5fx	V95%>24.7Gy V5%<27.3Gy V2%<27.8Gy DMax<110%	-	V7Gy<5% V1.5Gy<30%	V8Gy<15%	-	-

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

Anexo 2. Especificaciones dosimétricas para los esquemas de radioterapia postmastectomía

Estudio	Dosis	Cobertura Ideal	Cobertura Aceptable / otros órganos	Corazón	Pulmón Ipsilateral	Pulmón Contralateral	Mama Contralateral
NSABP B51/ RTOG 1304				Media: <4Gy +Izq: V25Gy<5%, V15Gy <30Gy +Der: V25Gy <0%, V15Gy<10%	+V20Gy<30% +V10Gy<50%		
Mama/Pared					+V5Gy<65% *V20Gy<35%	+V5Gy<65% *V5Gy<70%	+V3Gy<5% *V4.1Gy<5%
Axila	50Gy/25 fx	>95% >47.5Gy >95% >47.5Gy >95% >47.5Gy >90% >45Gy	>90% <45Gy >90%<45Gy >90% <45Gy >90% <40Gy	*Izq: V25Gy<5%, V15Gy <30Gy *Der: V25GY <0%, V15Gy<10%	*V10Gy<60% *V5Gy<70%		
Supraclavicular							
Mamaria Interna							
RTCHARM			Médula Dmax <50 Gy	+Media <3Gy *Media<5 Gy			
			Esófago	Izq: V22.5Gy <10% Der: V22.5Gy <2%	Media<9Gy +V18Gy<35%		
		Dmax <115% V107<10cm³ de PTV	Media <34 Gy V35<50% V50Gy<40%	V5Gy<40-50% V20Gy <12.5% V25Gy <10% V30Gy <20cc V40Gy<10cc V50Gy<2cc	*V18Gy<40% V5Gy<40% V20Gy<15 V30Gy<10%		+V3Gy<10% *V5Gy <10%
			Tiroides				
			Media <21 Gy V26Gy<20%				

Continúa en la pág. 142

Anexo 2. 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	+Media: 5.5Gy	Media 13-		
		*D90>40Gy	Dmax 40Gy	*Media<6.5Gy	14Gy		
		+V43Gy<5%	Cabeza	Mama Izquierda	+V8Gy<45%		
		*V45Gy<5%	humeral	+V25Gy <10%	*V8Gy<55%	Media: 2-3Gy	
		+V38Gy >99%	+Media	+V8Gy <20%	+V16Gy<30%	+V4Gy<10%	
		*V36Gy>99%	<20Gy	*V8Gy <25%	*V16Gy<35%	*V4Gy<15%	
			*Media	Mama Derecha	+V25Gy		
			<25Gy	Media <3Gy	<23%		
				+V4Gy<15%	*V25Gy<25%		
				*V4Gy<20%			

+ 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 M0,¹ especialmente los subtipos HER2 positivo o triple negativo.²

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 gangliocentinela.³ En caso de enfermedad multicéntrica (hasta 3 lesiones con separación de ≥ 2 cm), se recomienda colocar clip en todos los tumores.
- Determinación de un panel monogénico (*BRCA*) o multigénico en pacientes con tumores HER2 negativo o con sospecha de cáncer hereditario.⁴
- En mujeres premenopáusicas, ofrecer el uso de análogos LHRH (hormona liberadora de gonadotropina) para preservar fertilidad y/o función ovárica y la referencia oportuna a biología de la reproducción, en caso de deseo de embarazo.⁵

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 patogénicas 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 resecable, 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,¹ 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 axila³
- 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).⁷⁻⁹

La presencia de enfermedad residual después de quimioterapia neoadyuvante, permite individualizar el tratamiento adyuvante.

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 <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.^{1,2} 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

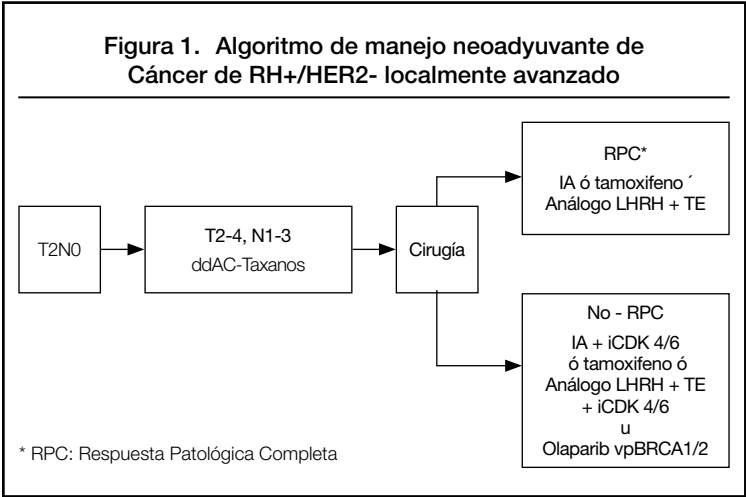
Tumores hormonosensibles
ddAC × 3-4 ciclos seguido de taxanos × 3-4 ciclos ^{3,4f} AC × 3-4 ciclos seguido de taxanos × 3-4 ciclos
Tumores HER2 positivos HER2 +
TCHP × 6 ^{5f} AC × 4 - taxano + trastuzumab + pertuzumab × 4 AC × 4 - paclitaxel/trastuzumab × 4
Tumores triple negativos
paclitaxel/carboplatino × 12 + pembrolizumab seguido de ddAC o AC × 4 ciclos + pembrolizumab ^{6f} ddAC × 4- ddPaclitaxel × 4 ddAC × 4- paclitaxel semanal × 12 + carboplatino AC × 3-4-Docetaxel × 3- 4 + carboplatino

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

f Esquemas preferidos

2.1 Cáncer de mama RH+/HER2-

El manejo estándar está descrito en la **Figura 1**. Para la decisión de tratamiento adyuvante, se debe individualizar basado en estado menopáusico, etapa



clínica inicial, respuesta al tratamiento; se recomienda revisar el capítulo IX Manejo del cáncer de mama temprano (tratamiento sistémico adyuvante)

2.1.1 Hormonoterapia neoadyuvante

Hoy día, no existen biomarcadores de utilidad clínica sobre el beneficio clínico de la hormonoterapia neoadyuvante, lo que conlleva a un uso heterogéneo en la práctica clínica.⁷ Se considera que podría ser apropiada en mujeres postmenopáusicas de edad avanzada o con múltiples comorbilidades, que presentan cáncer de mama con receptores hormonales altos, en donde se requiera reducción del tamaño del tumor.⁸

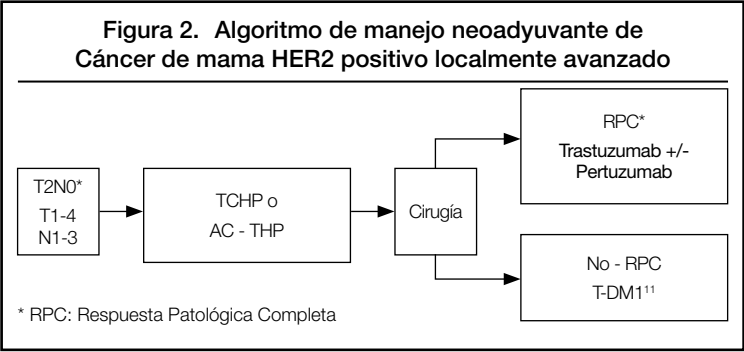
El objetivo es incrementar la posibilidad de resección del tumor y/o de cirugía conservadora de la mama.⁹ Tras iniciar la hormonoterapia, si se obtiene respuesta, se recomienda continuarla por al menos 6-8 meses y valorar tratamiento quirúrgico local posterior a este lapso de tiempo.¹⁰ Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante, conforme a la respuesta patológica y las condiciones de la paciente.¹¹

No existen datos de eficacia en la mujer premenopáusica, por lo que no se recomienda esta intervención, a menos que exista contraindicación para el uso de quimioterapia.⁶ El uso de inhibidores de CDK4/6 en combinación con IA en neoadyuvancia, no está indicado.¹³

Se puede utilizar una firma genómica, específicamente Recurrence Score o RS para omitir el uso de quimioterapia.¹⁴

2.2 Cáncer de mama HER2 positivo

El algoritmo actual para el manejo del cáncer de mama HER2 positivo temprano o localmente avanzado (**Figuras 2 y 3**) recomienda el tratamiento sistémico neoadyuvante para tumores T2N0 y T1-4 N1-3. Como se mencionó



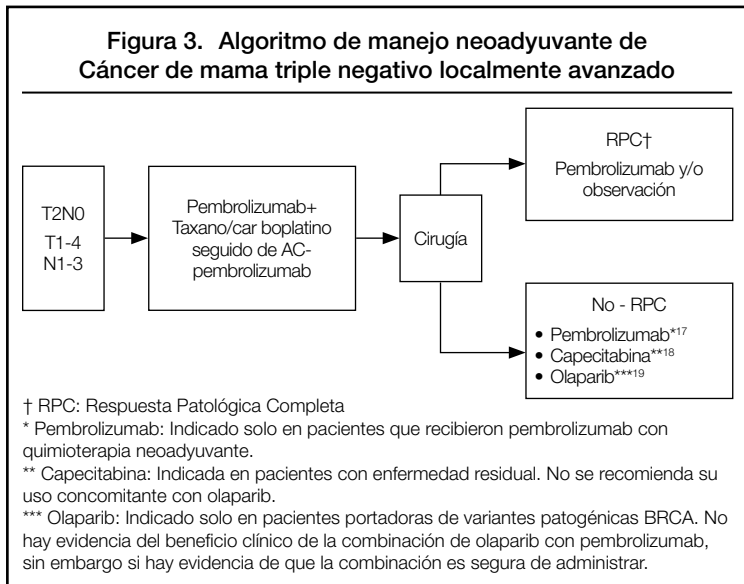
en la **Tabla 1**, el estándar de tratamiento en este contexto consiste en doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab y quimioterapia, ya que esta estrategia se ha asociado a tasas de RPC de hasta un 68%. No se recomienda la terapia con doble bloqueo HER2 basada en combinaciones con lapatinib, neratinib o TDM-1 (trastuzumab-emtansina).

En pacientes con enfermedad residual invasiva, posterior a tratamiento neoadyuvante combinado con agentes antiHER2, se recomienda el uso adyuvante de T-DM1 por 14 ciclos, ya que esta estrategia mejora SLEi y SG.¹⁵

2.3 Cáncer de mama triple negativo

La adición de pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante ha mejorado la supervivencia global a 5 años y supervivencia libre de enfermedad 86.6% vs 81.7% $p < 0.002$, por lo que es el estándar de tratamiento.¹⁶

En ausencia de inmunoterapia se recomiendan los esquemas adicionados con carboplatino.



2.4 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 locoregional 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. 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.¹ 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.^{2,3}

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 oncoplástica, para asegurar el margen negativo.⁴

4. Tratamiento posterior a manejo sistémico neoadyuvante

4.1 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.¹

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 radioopacos, 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, así como en periodo libre de enfermedad, comparada con la mastectomía total.²

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 de resear 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).³

El tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama ha demostrado aumentar la posibilidad (hasta un 75% de las pacientes) de ser elegible para cirugía conservadora en pacientes inicialmente consideradas no candidatas debido al tamaño tumoral relativo al tamaño mamario.

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.⁴

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;⁵ 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.

4.2 Radioterapia

4.2.1 Radioterapia preoperatoria

Se utiliza en personas con subtipos moleculares agresivos como Her2 positivo/triple negativo y en combinación con quimioterapia en caso de progresión local o cuando la resecabilidad es poco probable.⁶ Se utiliza fraccionamiento convencional o hipofraccionamiento moderado. Las series modernas reportan beneficios oncológicos equiparables a la radioterapia postoperatoria. La secuencia ideal consiste en la administración de quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia preoperatoria y posteriormente cirugía en las primeras 6 semanas post radioterapia. Sin embargo, debe emplearse con cautela por el riesgo de fibrosis tisular y vascular excesivas.⁶

4.2.2 Indicaciones de radioterapia postoperatoria

La radioterapia a mama o pared torácica y regiones ganglionares (axilares, supra e infraclavicular y cadena mamaria interna) es un estándar en personas con cáncer de mama localmente avanzado. Debe ofrecerse con base en la etapa clínica al diagnóstico utilizando radioterapia convencional o hipofraccionamiento moderado. En la actualidad la recomendación absoluta de radioterapia postoperatoria es para personas con riesgo alto de recurrencia locoregional como: >4 ganglios positivos (N2), enfermedad T4N0, 1-3 ganglios positivos con tumor medial y biología tumoral desfavorable, personas en etapa clínica III (tumor >5cm y 1 o más ganglios positivos) y márgenes positivos.⁷ Con base en los resultados del estudio BIG 2-04 MRC SUPREMO, la radioterapia a pared torácica en personas de riesgo intermedio (pT2N0 grado 3 o con invasión linfovascular) no ofrece beneficio en supervivencia global o libre de enfermedad, recurrencia local o metástasis a distancia, por lo que, en este caso la radioterapia debe ofrecerse bajo valoración multidisciplinaria. Las personas pT2N1, pT3N0 deberán recibir tratamiento local con base en factores de riesgo.⁸

La irradiación de la cadena mamaria interna debe ofrecerse de forma electiva en caso de tumor primario central >5cm, pT4, actividad voluminosa ganglionar, edad <40 años, tumor en cuadrantes internos, invasión linfovascular, personas con >6 ganglios positivos en nivel I axilar o ganglios positivos con linfadenectomía axilar insuficiente (<10 ganglios). La inclusión de la cadena mamaria interna a los campos de irradiación mejora la supervivencia global, supervivencia libre de metástasis a distancia y mortalidad por cáncer de mama según información reciente.⁹ La radioterapia es imperativa en personas N2-N3 aun cuando se logre respuesta patológica completa en axila (Ver tabla de restricciones dosimétricas en anexos).^{10,11}

4.2.3 Radioterapia en cáncer de mama inflamatorio

Podría utilizarse como modalidad definitiva en combinación con quimioterapia cuando después de la neoadyuvancia no es factible la reseccabilidad con márgenes negativos.¹² Posterior a mastectomía radical el campo de irradiación deberá incluir la pared torácica con empleo de bolus en piel, además de región ganglionar axilar, regiones supra e infraclavicular y cadena mamaria interna.¹³ Posterior a cirugía conservadora, el campo de irradiación deberá incluir la mama con empleo de bolus en piel, además de axila, regiones supra e infraclavicular y cadena mamaria interna con una dosis de 50Gy en 25 fracciones. El beneficio de un *boost* adicional para alcanzar 60Gy o el hiperfraccionamiento con 66Gy (1.5Gy/fracción, dos veces al día) pareciera ser mayor en personas que no logran respuesta patológica completa con neoadyuvancia, márgenes cercanos o positivos, >4 ganglios positivos y personas jóvenes.¹⁴

4.2.4 Interacciones radioterapia-tratamiento sistémico

La terapia multimodal es fundamental para conservar el control loco-regional y la supervivencia de las personas con cáncer de mama, su interacción puede ser determinante de respuesta tumoral y de toxicidad aguda o crónica (**Tabla 2**).¹⁵⁻²¹

Tabla 2. Fármacos y su interacción con radioterapia

Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógenos	Posible la administración concomitante de tamoxifeno con RT, no aumento en toxicidad. La práctica habitual es la prescripción posterior a la radioterapia para facilitar la adherencia a ambos tratamientos
Inhibidores de Aromatasa	Posible la administración concomitante con RT
Degradadores Selectivos de Receptores de Estrógenos	Sin información que apoye el empleo concomitante de fulvestrant con RT y no se recomienda
Antraciclinas	Aumento de toxicidad cutánea aguda y riesgo de toxicidad cardiaca con el empleo de RT concomitante a mama izquierda
Taxanos	Aumento de toxicidad aguda cutánea y pulmonar con el empleo de RT concomitante
Platinos y Capecitabina	Posible la administración concomitante con RT. Seguimiento estrecho por efecto radiosensibilizador significativo

Continúa en la pág. 152

Tabla 2. Fármacos y su interacción con radioterapia

Terapias Anti-Her2	Trastuzumab y pertuzumab pueden emplearse en conjunto con RT. Diversos ensayos han validado el uso de TDM-1 concomitante con radioterapia, reportando toxicidades aceptables como neumonitis inducida por radiación y enfermedad pulmonar intersticial
Inhibidores CDK4/6	El tratamiento concomitante es considerado seguro, sin embargo, requiere un seguimiento hematológico más estrecho, especialmente al inicio del tratamiento
Inhibidores de Tirosina Kinasa	Posible la administración concomitante de lapatinib con RT
Inhibidores VEGF	Posible la administración concomitante de bevacizumab con RT
Anticuerpos anti-CTLA-4 y agentes anti-PD-1/PD-L1	Posible la administración concomitante con RT, aunque se ha observado un efecto inmunogénico mayor con SBRT y mejores respuestas si se administra 3-5 semanas antes de la inmunoterapia
Inhibidores PARP	El estudio fase I RADIOPARP que evaluó la seguridad y tolerabilidad de la combinación de Olaparib con RT en personas con cáncer de mama no reportó toxicidad grado 3 o mayor
Inhibidores PI3K/AKT/mTOR	Contraindicados con cualquier técnica de RT por toxicidad severa

4.2.5 Reirradiación en personas con recurrencia local como único sitio de enfermedad.

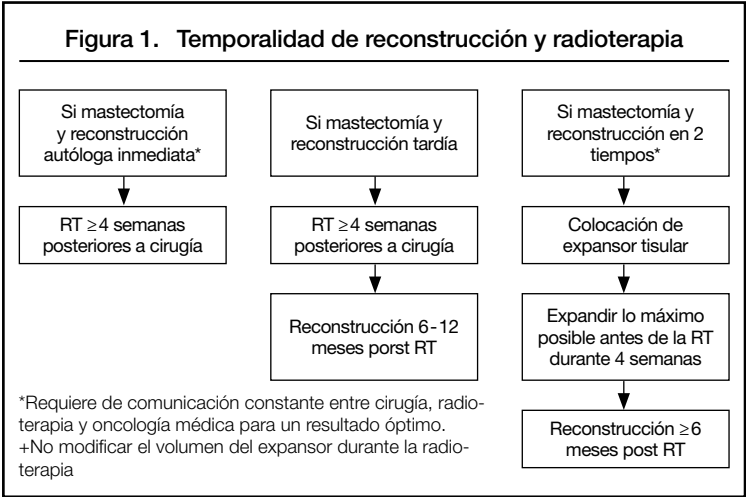
Aproximadamente el 8% de las supervivientes de cáncer de mama desarrollan una recaída mamaria ipsilateral. Posterior a una cirugía conservadora y radioterapia la probabilidad de recurrencia a 10 y 20 años oscila entre 4 -6% y 10-15% respectivamente. La decisión de ofrecer reirradiación debe ser multidisciplinaria tomando en cuenta la extensión de la enfermedad y manejo previo a la zona. La tolerancia del tratamiento previo y la elección de la paciente son pilares de la decisión de tratamiento. En estos casos, existe información que favorece la realización de una segunda cirugía conservadora siempre que sea posible. La braquiterapia es la técnica más estudiada, aunque pueden usarse otras técnicas de radioterapia como conformacional 3D, IMRT; protones a toda la mama o irradiación parcial además de hipertermia.²²⁻²⁴ En personas mastectomizadas con recurrencia local, la reirradiación es una opción terapéutica considerando la dosimetría, técnica de irradiación e intervalo de recurrencia de la enfermedad.²⁵

4.2.6 Radioterapia y embarazo

Esta modalidad terapéutica esta contraindicada en cualquier fase del embarazo. En personas puérperas, la lactancia es factible por la mama contralateral.²⁶

4.2.7 Radioterapia en personas reconstruidas

Se recomienda la reconstrucción autóloga inmediata o reconstrucción en dos tiempos con expansor temporal y posteriormente reconstrucción autóloga. Las personas que recibieron radioterapia preoperatoria deben ser sometidas a una mastectomía con reconstrucción mamaria definitiva al menos 6 meses después de la radioterapia.²⁷ Por otro lado, en caso de radioterapia postmastectomía, se insertará un expansor tisular inmediatamente después de la cirugía y se insuflará al máximo con solución salina. El expansor tisular se mantiene durante la radioterapia sin modificar su volumen y 6 meses después, se realizará una técnica reconstructiva definitiva.²⁸ Cabe mencionar que, de acuerdo con resultados recientes, el hipofraccionamiento moderado es equivalente al convencional en persona reconstruidas (Figura 1).²⁹



4.2.8 Indicaciones de técnicas modernas de radioterapia

En la actualidad las diversas técnicas de irradiación permiten optimizar la dosis en el volumen objetivo y disminuir la cantidad de radiación a tejidos sanos (Tabla 2).³⁰

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

Técnica	Especificaciones
Inspiración Profunda Sostenida	En cáncer de mama Izquierda disminuye los siguientes parámetros: • Dosis máxima y media al corazón.- V30Gy, V10Gy y V5Gy cardiacos (Fraccionamiento convencional) • Dosis máxima y media a ADAI • Dosis media al Pulmón Ipsilateral • V20Gy, V10Gy, V5Gy pulmonar
Técnicas de Intensidad Modulada	Justificada en las siguientes situaciones: • Mama voluminosa con heterogeneidad $\geq 110\%$ • Pectus excavatum, carinatum, tórax en tonel • Cáncer de mama contralateral • Cobertura inapropiada de CTV/PTV con técnica 3D • Restricción en órganos de riesgo no cumplida • Pared torácica delgada después de la mastectomía.
Técnicas Híbridas (3D y VMAT/IMRT)	• Menor radiación dispersa a órganos sanos • Distribución de dosis y homogeneidad superiores • Disminución en las dosis cardíacas
Radioterapia Guiada por Superficie	• Mejora el posicionamiento de volúmenes cercanos a la superficie • Monitorea en tiempo real los movimientos del paciente. Permite el rastreo intrafracción en técnicas de alta precisión como en inspiración profunda sostenida
Bolus	Debe emplearse únicamente en: • Postmastectomía en tumores con afección de piel (T4b, c, d o cualquier ypT4) • Masas inoperables cercanas a la piel o fungantes. • Márgenes superficiales involucrados por CDIS o cáncer invasor • Recurrencias locales en piel

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 (CMM) es una enfermedad heterogénea, con manifestaciones clínicas variables; su tratamiento y eficacia 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.¹⁻⁴

Los objetivos del tratamiento en el cáncer mamario metastásico, son:

- Prolongar el intervalo libre de progresión y la supervivencia global (SG)
- 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:^{1,3}

- 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
- Biomarcadores: Receptores hormonales, *PIK3CA*-*AKT*-*PTEN*, *HER-2* neu, *BRCA 1/2* y *PDL1*
- 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.⁵ También se recomienda evaluar la presencia de variantes patogénicas germinales de *BRCA 1/2*, *PIK3CA* o de la vía *PIK3CA*-*AKT*-*PTEN*, así como la expresión de *PDL 1* (triple negativo).⁶⁻¹⁰ No se recomienda realizar otros biomarcadores de forma rutinaria.

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

- Receptores hormonales positivos y *HER-2* negativo
- *HER-2* positivo y receptores hormonales negativos/positivos
- Triple negativo o receptores hormonales positivos, *HER-2* negativo no candidatas a hormonoterapia

2. Tratamiento sistémico

2.1 Receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo

La elección del tratamiento esta influenciada por diferentes variables tales como: enfermedad de novo (etapa IV de inicio), enfermedad recurrente, crisis visceral o resistencia endocrina, entre otros:

- Resistencia endocrina primaria. 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. Recurrencia durante terapia endocrina adyuvante, después de los dos primeros años, recurrencia después de 12 meses de haber completado hormonoterapia adyuvante o progresión de la enfermedad en el contexto de enfermedad metastásica, posterior a 6 meses de haber iniciado la primera línea.¹

El estándar de tratamiento en mujeres postmenopáusicas con enfermedad metastásica de novo o con resistencia endocrina secundaria es la combinación de un inhibidor de aromatasas (IA) + inhibidor de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib); el único inhibidor CDK4/6 + IA que ha demostrado significancia estadística en SG como terapia de primera línea, es ribociclib.²⁻⁸

En pacientes que reciben tratamiento con iCDK4/6 y tiene falla terapéutica, no se recomienda mantener/continuar el iCDK4/6.

Se recomienda que las pacientes premenopáusicas reciban tratamiento para suprimir la función ovárica y sean tratadas como postmenopáusicas. En pacientes que no aceptan la supresión de la función ovárica, la terapia endocrina de elección es tamoxifeno.

En pacientes con crisis visceral; la quimioterapia o la combinación de IA + ribociclib se consideran opciones de tratamiento.⁹

En pacientes con resistencia endocrina secundaria, (no expuestos a un iCDK4/6 previamente), se recomienda la combinación de fulvestrant + inhibidor de CDK4/6.¹⁰⁻¹³

A la progresión de terapia endocrina + inhibidor de CDK4/6 en primera línea metastásica, se debe evaluar la determinación de mutaciones de *PIK3CA* o de la vía *PIK3CA*, *AKT*, *PTEN*. En tumores con mutación *PIK3CA*, está indicado alpelisib + fulvestrant; en alteraciones de la vía *PIK3CA*-*AKT*-*PTEN* está indicado fulvestrant + capivasertib, ambos trata-

mientos incrementaron en la supervivencia libre de progresión (SLP).¹⁴⁻¹⁵ En ausencia de mutación accionable, se recomienda fulvestrant +/- everolimus.¹⁶

Las pacientes con variantes patogénicas germinales de *BRCA* (*vpgBRCA*) y al menos una línea de tratamiento hormonal previo, se puede considerar el uso de iPARP (olaparib, talazoparib).^{17,18}

No hay un estándar para la secuencia de líneas posteriores de tratamiento endocrino; sin embargo, algunas opciones de tratamiento son: Exemestano + everolimus, tamoxifeno + everolimus o exemestano monodroga, con base en los tratamientos previos.^{19,20} Abemaciclib monodroga es una opción de tratamiento de tercera línea, en pacientes que no han recibido inhibidor CDK4/6 en líneas previas.²¹

En pacientes que progresan rápidamente (menores a seis meses) a la primera línea de tratamiento metastásica, se debe considerar el uso de quimioterapia o inmunoonjugados como trastuzumab deruxtecan o sacituzumab govitecan.

En pacientes previamente tratadas con hormonoterapia y quimioterapia en el contexto de enfermedad metastásica y expresión HER-2 bajo, se puede considerar el uso de trastuzumab-deruxtecan. En el momento actual, se considera inmadura la información acerca del uso de trastuzumab-deruxtecan en poblaciones con tumores HER-2 ultra bajo. Sacituzumab-govitecan puede ser considerado en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivo y HER-2 negativo previamente tratado, como línea subsecuente.^{22,23}

2.2 HER- 2 positivo y receptores hormonales negativos/positivos

2.2.1 Primera línea

- El tratamiento de primera línea para el CMM HER-2 positivo o recurrente, con al menos 12 meses desde la última aplicación de terapia anti HER-2, es la combinación de taxano (docetaxel o paclitaxel) más pertuzumab y trastuzumab. Este esquema ha demostrado beneficio en SG, SLP y tasas de respuesta^{24,25}
- En pacientes que no puedan recibir tratamiento con taxano, se puede evaluar el uso de vinorelbina o eribulina más terapia anti-HER-2^{26,27}
- En caso de recurrencia dentro de los primeros seis meses de haber completado la adyuvancia, está justificado el tratamiento con trastuzumab deruxtecan.²⁸ No se recomienda continuar pertuzumab más allá de la progresión a la primera línea²⁹

2.2.2 Segunda línea

- Trastuzumab deruxtecán ofrece beneficio en SLP y SG, y es actualmente la terapia de segunda línea preferida²⁸
- El manejo de los efectos adversos de trastuzumab deruxtecán es esencial. Los efectos más frecuentes incluyen alopecia, fatiga, náusea, vómito y neutropenia. Debido a su alto potencial emetogénico, se recomienda la premedicación con triple terapia antiemetogénica antes de la infusión
- Debido a la posible aparición de enfermedad intersticial pulmonar asociada, se sugiere realizar tomografía de alta resolución cada 12 semanas como máximo. En caso de neumonitis, debe iniciarse tratamiento con corticoesteroides a altas dosis. Si la neumonitis es de grado 2-4, se suspenderá permanentemente el tratamiento con trastuzumab deruxtecán. En neumonitis de grado 1, puede considerarse reanudar el tratamiento tras la resolución del evento³⁰
- En caso de no contar con trastuzumab deruxtecán en segunda línea, puede utilizarse TDM-1. En pacientes que no pueden recibir trastuzumab deruxtecán o TDM-1, debe considerarse la opción de continuar con trastuzumab en combinación con un agente de quimioterapia³¹

2.2.3 Tercera línea

- El doble bloqueo con trastuzumab y lapatinib, la combinación de capecitabina con lapatinib o quimioterapia más trastuzumab puede ser utilizada en tercera línea y subsecuentes.^{32,33} Se recomienda mantener la terapia anti HER-2, excepto en los casos en que esté contraindicado^{34,35}
- A pesar de que la evidencia sobre secuenciación de inmunos conjugados y mecanismos de resistencia cruzada es limitada, a la progresión de TDM-1 puede indicarse trastuzumab deruxtecán si no se había empleado en líneas previas

2.3 HER-2 positivo y receptores hormonales positivos

El tratamiento de primera línea de elección es taxano en combinación con trastuzumab y pertuzumab. En caso de no progresión a la fase de quimioterapia más terapia anti HER-2, se recomienda continuar con el bloqueo anti HER-2, más terapia endocrina más palbociclib, debido al incremento en la SLP.³⁶

El tratamiento de primera línea con terapia endocrina en combinación con bloqueo anti-HER-2 (trastuzumab + pertuzumab o trastuzumab + lapatinib) es una opción de tratamiento para pacientes posmenopáusicas no elegibles, o que no desean recibir quimioterapia con buen perfil de seguridad e impacto en SLP pero no en SG.^{37,38} Las pacientes preme-

nopáusicas consideradas para recibir terapia endocrina en combinación con anti HER-2, deben recibir supresión de la función ovárica.

2.4 Triple negativo o receptores hormonales positivos, HER-2 negativo no candidatas a hormonoterapia

Las pacientes con cáncer de mama triple negativo deberán de contar con los siguientes biomarcadores: PDL1 (CPS), BRCA, y HER-2 bajo. La elección del tratamiento estará influenciada por el tratamiento sistémico adyuvante previo, intervalo a la recurrencia y el estado funcional. Las pacientes con cáncer de mama y receptores hormonales positivos que han progresado a todas sus opciones de terapia endocrina, son candidatas a tratamiento con quimioterapia o conjugado anticuerpo-fármaco compuesto (ADC).

2.4.1 Pacientes CPS $\geq 10\%$

- El tratamiento estándar para pacientes CPS $\geq 10\%$ es la combinación de pembrolizumab y quimioterapia, ya sea gemcitabina/carboplatino, nab-paclitaxel, o paclitaxel, dado que la combinación impacta de forma positiva en la SG. Las pacientes pudieron haber recibido neo/adyuvancia con antraciclinas, taxanos y/o platino, y no haber progresado dentro de los primeros 6 meses posterior al último ciclo de quimioterapia en adyuvancia.³⁹

2.4.2 BRCA mutado

- Para pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico con mutaciones germinales BRCA (gBRCAm) 1 y 2, el uso de olaparib y/o talozaparib, es una opción de tratamiento en primera,⁴⁰ o segunda línea posterior a uso de quimioterapia, dado que ofrece una alta tasa de respuestas y un mejor perfil de toxicidad, en comparación con la quimioterapia. Los inhibidores de PARP (iPARP) prolongan SLP, sin impacto en SG.⁴¹⁻⁴² En pacientes candidatas a quimioterapia, se recomienda el uso de esquemas basados en sales platinadas.⁴³

2.4.3 Conjugado anticuerpo-fármaco compuesto

- Sacituzumab govitecan es el estándar de tratamiento en segunda línea o subsecuente en pacientes triple negativo (incluyendo HER-2 bajo) con incremento en la SG, libre de progresión y tasa de respuestas.⁴⁴ Otra opción de tratamiento en pacientes con tumores triple negativo y HER-2 bajo previamente tratados, es trastuzumab deruxtecán²²

2.4.4 Bevacizumab y quimioterapia

- El uso de bevacizumab en combinación con paclitaxel, docetaxel, capecitabina u otros agentes de quimioterapia, se ha evaluado tan-

to en primera como segunda línea, ofrece una mejoría en la SLP y tasa de respuestas objetivas, a costo de una mayor toxicidad, y sin impacto en la SG⁴⁵⁻⁴⁷

2.4.5 Pacientes sin biomarcador

- En ausencia de biomarcadores o tratamientos dirigidos (p. ej. ADC o anti-angiogénicos), el uso de quimioterapia monodroga continúa siendo el estándar de tratamiento. Las antraciclinas o taxanos se prefiere en una primera línea, para pacientes previamente expuestas a quimioterapia en enfermedad temprana, eribulina, capecitabina, carboplatino, vinorelvina, nab-paclitaxel, son opción de tratamiento.^{48,49} 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 tratamiento⁵⁰⁻⁵³

2.5 Bisfosfonatos e inhibidores de RANKL en el manejo de metástasis óseas

Tanto los bisfosfonatos como los inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL) permiten disminuir la aparición de eventos óseos relacionados a la enfermedad metastásica ósea, tales como la hipercalcemia maligna, el dolor y el riesgo a fractura, además se emplean como parte del manejo integral de la salud ósea al reducir el desarrollo de osteopenia u osteoporosis secundarias al tratamiento sistémico.⁵⁴⁻⁵⁶

Los pacientes con evidencia radiográfica de metástasis óseas deben recibir tratamiento, ya sea con denosumab (120mg subcutáneo cada 4 semanas)⁵⁷ o con ácido zoledrónico (4mg por vía intravenosa en 15 minutos), cada 3 a 4 semanas.⁵⁸⁻⁶¹

- Actualmente faltan datos de eficacia y seguridad relacionados con la extensión del tratamiento más allá de dos años, pero esto no debería ser una contraindicación para la medicación a largo plazo en la práctica clínica. El tratamiento debe interrumpirse sólo cuando los pacientes no se encuentren en condiciones clínicas adecuadas (mal estado de desempeño físico, deterioro funcional) como para continuar recibiendo terapia sistémica o hayan desarrollado eventos adversos relacionados con el tratamiento.⁶²
- El ácido zoledrónico puede aplicarse cada tres a cuatro semanas o cada tres meses, desde un inicio.⁶¹
- Después de un año de tratamiento y en caso de enfermedad estable, se recomienda la administración de ácido zoledrónico cada

12 semanas durante el segundo año,⁶³ 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 bifosfonatos e inhibidores RANKL son las mismas que en adyuvancia (ver capítulo X, Manejo del cáncer de mama temprano).

3. Enfermedad metastásica a nivel del sistema nervioso central

Las metástasis cerebrales aparecen hasta en el 40% de las pacientes durante el transcurso de la enfermedad metastásica. El cáncer de mama representa la segunda causa de lesiones metastásicas en el cerebro y generalmente están asociadas a tumores con receptores hormonales negativos, HER-2 positivo (mayor incidencia hasta un 50%), pacientes premenopáusicas y con enfermedad metastásica en pulmón y/o hígado.¹ 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.¹⁻⁵

Se recomienda estudio de IRM en todos los pacientes que se presenten con signos o síntomas clínicos de hipertensión intracraneal, convulsiones o déficit neurológico.^{2,3}

El manejo de las metástasis cerebrales incluye el tratamiento local y el tratamiento sistémico, de acuerdo con el subtipo biológico.

Los pacientes sintomáticos deben ser considerados para tratamiento local, independientemente del tratamiento sistémico. Las modalidades de tratamiento incluyen cirugía, radiocirugía o radioterapia holocraneana.

Las indicaciones de la cirugía son limitadas, siendo una opción razonable en lesiones únicas, causa síntomas neurológicos, ausencia de metástasis extracraneales o enfermedad sistémica controlada, efecto de masa 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. La combinación de cirugía seguida de radioterapia mejora la supervivencia y prolonga la independencia funcional en pacientes con metástasis únicas y enfermedad extracraneal, estable o ausente. En el caso de múltiples metástasis cerebrales, el papel de la cirugía es controvertido debido a la alta morbilidad asociada.¹⁻⁴

3.1 Radioterapia

- Radioterapia cerebral total: Continúa siendo fundamental en personas con múltiples metástasis cerebrales y bajo estado funcional, proporcionando alivio sintomático en 70-90% de los casos. El esquema estándar de 30 Gy/10 fracciones es eficaz y seguro⁷
- Radiocirugía estereotáctica (SRS): Permite administrar altas dosis focalizadas en 1-5 sesiones, logrando tasas de control local superiores al 80-90% y una mediana de SLP (PFS) de 6-12 meses. Se recomienda SRS para metástasis únicas o múltiples, sin efecto de masa sintomático, evaluando siempre el volumen total de las lesiones y la dosis al cerebro sano.⁸ Las dosis recomendadas son: 18-24 Gy en 1 fracción para lesiones <11cc, 27 Gy en 3 o 30Gy en 5 fracciones para lesiones de mayor tamaño o cercanas a estructuras críticas

3.1.1 Recomendaciones según situación clínica⁹

- Enfermedad limitada y primario controlado: SRS o cirugía según el tamaño tumoral y el efecto de masa
- Enfermedad diseminada con pocas opciones sistémicas: Radioterapia cerebral total con preservación de hipocampos y memantina.
- Enfermedad cerebral extensa: Radioterapia cerebral total o mejores cuidados de soporte
- Enfermedad recurrente: SRS o reirradiación cerebral total (25Gy en 10 fracciones)

3.2 Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico debe basarse en las características moleculares del tumor. Es importante mencionar que el tratamiento dependerá de si hay progresión extracraneal, o no. Si hay progresión extracraneal, se sugiere cambiar de línea de tratamiento. Si sólo hay progresión intracraneal, se puede considerar continuar con la misma línea de tratamiento y realizar control local de la enfermedad. Para las pacientes HER-2 negativas, con progresión posterior al tratamiento local, se puede considerar el uso de quimioterapia convencional.¹⁰ Abemaciclib ha mostrado beneficio clínico en pacientes con actividad en SNC, en tumores con receptores hormonales positivos.¹¹⁻¹²

En las pacientes con tumores HER-2 positivo, se puede considerar como parte del tratamiento de este grupo a trastuzumab deruxtecán, con tasas de respuesta objetiva del 71% en el estudio DB-12.¹³

3.3 Carcinomatosis meníngea

La carcinomatosis meníngea es un factor de mal pronóstico. Las pacientes con tumores lobulillares o subtipos triple negativo, se encuentran en el mayor riesgo de desarrollar enfermedad meníngea. El abordaje de sospecha de involucro leptomeníngeo requiere: Examen neurológico completo, resonancia magnética craneoespinal y citología del líquido cefalorraquídeo.^{1,2,14}

Esta entidad es una complicación grave y con pronóstico desfavorable; el tiempo de SG es de 4-6 semanas sin tratamiento y hasta 3-6 meses con tratamiento, con quimioterapia intratecal y radioterapia cerebral total cuando causa síntomas.¹⁰ Se puede considerar radioterapia focal en columna para control de síntomas. La irradiación craneoespinal tiene beneficios limitados en algunos escenarios.¹⁴

4. Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

Se conoce que del 6 al 12% de los casos de cáncer de mama se presentan como etapa IV al momento del diagnóstico. Las metástasis también pueden presentarse a lo largo de la evolución de la enfermedad. Las nuevas terapias han permitido que alrededor del 31 % de estos casos sobrevivan a 5 años.¹

El tratamiento del CMM se enfoca en todos sus escenarios posibles hacia un terreno paliativo, e incluye principalmente quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapias blanco; la cirugía solo ha demostrado utilidad en la prevención o tratamiento de síntomas locales.² Sin embargo, en los últimos 20 años, diversos centros internacionales continúan publicando series de casos, metaanálisis y revisiones sistemáticas de pacientes con CMM que experimentaron resección, tanto del primario, como en varios sitios (hígado, cerebro, pulmón), reportando resultados favorables,³ principalmente en aquellas con metástasis al momento del diagnóstico. Por otro lado, la mediana de SG del CMM casi se ha triplicado de 13 meses en 1985, a 33 meses en 2016, gracias al tratamiento multimodal.^{4,5}

Con respecto al tratamiento quirúrgico, 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.⁶

4.1 Resección de enfermedad metastásica

En cuanto a la cirugía de la metástasis, escasos estudios hacen un análisis como el de Yue y colaboradores, que evaluaron en un estudio observacional con respecto a si la cirugía de metástasis únicas tiene beneficio en la sobrevida en paciente con CMM. La sobrevida específica para cáncer de mama y sobrevida global se compararon en 3 modelos, tanto para toda la cohorte (7,665 casos), un subgrupo de pacientes con diferentes órganos metastásicos aislados, y otro subgrupo de pacientes con diferentes subtipos moleculares. El grupo con cirugía mostró una mejor sobrevida específica (HR=0.88, IC 95%, 0.79-0.99, $p=0.04$) y sobrevida global (HR=0.85, IC 95%, 0.76-0.95, $p=0.006$). En el subgrupo por órganos, la sobrevida global tuvo beneficio en los pacientes con metástasis encefálicas y pulmonares (HR=0.59, IC 95%, 0.37-0.95, $p=0.01$; y HR=0.64, IC 95%, 0.45-0.90, $p=0.02$, respectivamente). Adicionalmente, se encontró beneficio en la sobrevida específica para cáncer de mama, en el grupo de metástasis encefálicas (HR=0.61, IC 95%, 0.38-1.00, $p=0.01$), así como en el subtipo Luminal A con metástasis encefálicas (HR 0.36, IC 95%=0.16-0.79, $p=0.04$), y SG (HR=0.37, IC 95%=0.18-0.75, $p=0.03$).⁷

4.2 Metástasis hepáticas

El hígado representa, como único sitio de metástasis a distancia, sólo 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.⁸ 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. 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%.⁹ Un metaanálisis recientemente publicado por Wu y colaboradores, en el que evaluaron el papel de la resección de la metástasis hepática en la sobrevida global al año 1, 3 y 5, en 9 estudios con 1,732 pacientes, en los que 424 (24.5%) se sometieron a cirugía, y 1308 (75.5%) sin cirugía, encontrándose que la sobrevida global fue mayor en el grupo de cirugía (HR: 0.69, IC 95%, 0.59-0.70, $p<0.00001$).¹⁰

Con relación con factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de lograr una la resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para la supervivencia.^{9,11} 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.¹²

4.3 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.¹³

La resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares puede realizarse con morbilidad y mortalidad bajas, ya sea realizada por toracotomía o por cirugía toroscópica 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.¹⁴

Un hallazgo común en la mayoría de los estudios que evalúan el papel de la resección de las metástasis pulmonares, consiste en 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.¹⁵

Otros factores asociados con mejoría de la supervivencia han sido los receptores hormonales positivos, HER-2+ 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.

4.4 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, HER-2 positivo, pacientes premenopáusicas y con enfermedad metastásica en pulmón y/o hígado.¹⁶ 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.¹⁷

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.

4.5 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 varios reportes, en esas pacientes la resección quirúrgica no ha mostrado mejoría en el pronóstico,¹⁸ 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.¹⁹ Menos estudiadas 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. Un sitio menos común de metástasis es la médula espinal, estudiada por Gomes y colaboradores, que en 2024 reportaron un estudio retrospectivo y unicéntrico de 11 casos sometidos a cirugía de la metástasis a dicho sitio, encontrando en efecto que la cirugía disminuye el dolor, además que mejora la funcionalidad y por tanto, la calidad de vida.²⁰

4.6 Resección del tumor primario en enfermedad metastásica

La resección quirúrgica del tumor primario en CMM de novo sigue siendo un tema controversial. Algunos estudios retrospectivos han reportado un beneficio en SG, aunque con sesgo de selección, pues las pacientes operadas suelen ser más jóvenes, con mejor estado funcional y menor carga metastásica. No obstante, otros análisis retrospectivos no han demostrado ventajas significativas.²⁹⁻³¹

Cuatro ensayos prospectivos aleatorizados han evaluado esta estrategia. El MF07-01 mostró una mejora en la mediana de SG a 10 años en el grupo con cirugía (46 vs. 35 meses con terapia sistémica sola), aunque con diferencias basales entre los grupos. Otros tres estudios no encontraron impacto en SG. El estudio BOMET MF1401, en pacientes con enfermedad ósea oligometastásica, mostró una prolongación de SG y reducción de recurrencia locorregional a tres años. Análisis retrospectivos también han sugerido beneficio en subgrupos con factores pronósticos favorables, como edad <55 años, receptores hormonales positivos, HER-2 negativo y metástasis predominantemente óseas.³²⁻³⁶

En 2023, un estudio multicéntrico francés (NCT03275311) evaluó el papel de la cirugía en los primeros 12 meses tras el diagnóstico de CMM. Se incluyeron 1977 pacientes de 18 centros oncológicos, de las cuales 530 fueron operadas. La cirugía se asoció con menor carga metastásica (<3 sitios en 78.2% vs. 90.8%, $p<0.0001$), mayor uso de terapia dirigida a HER-2 (89.1% vs. 69.6%, $p<0.0001$) y radioterapia locorregional (81.7% vs. 32.5%, $p<0.0001$). Se encontró una mejor SG y SLP en el grupo quirúrgico (HR ajustado 0.75, IC 95% 0.81-0.92; HR 0.72, IC 95% 0.63-0.83).⁴⁴

En contraste, un metaanálisis publicado por Villacampa en 2024, con 1,381 pacientes (49.6% cirugía vs. 50.4% sin cirugía), no mostró beneficio en SG (HR 0.93, IC 95% 0.76-1.14) ni en la SLP a distancia (HR 1.14, IC 95% 0.65-1.99). Sin embargo, sí se observó una mejoría en la supervivencia libre de recurrencia local (HR 0.37, IC 95% 0.19-0.74).⁴⁵

Finalmente, un estudio retrospectivo de 1458 pacientes con CMM etapa IV de novo evaluó el impacto de la radioterapia adyuvante tras mastectomía, mostrando mejor SG (HR 0.744, $p=0.001$) y supervivencia cáncer-específica (HR 0.739, $p=0.001$).⁴⁶

La decisión de cirugía debe ser individualizada y discutida en un equipo multidisciplinario, considerando factores clínicos, pronósticos y la integración con terapias sistémicas; basados en la información planteada este consenso recomendando la resección del primario cuando:

- Escenario de enfermedad oligometastásica /limitada (<3 sitios metastásicos)
- Respuesta de sistémica al tratamiento inicial
- Ofertar doble control locorregional
- Considerar subtipos para la decisión

4.7 Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica

Sin lugar a controversias, en este escenario clínico 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 resecables, se puede considerar radioterapia paliativa.⁴⁵

5. Radioterapia en enfermedad metastásica

El tratamiento de la enfermedad metastásica distingue tres grupos, de acuerdo con diferentes características: El primero incluye a personas con buenas condiciones generales, con tumor primario controlado y enfermedad confinada a cinco o menos sitios que de manera más precisa se le

llama escenario oligometastásico. El segundo grupo es el de mal estado funcional o diseminación metastásica extensa. El tercer grupo es el que requiere paliación para control local por sangrado, infección o dolor independientemente de las características ya mencionadas.

5.1 Radioterapia torácica/mamaria en enfermedad metastásica de novo

El manejo de estas personas se centra en la terapia sistémica. No existe un estudio prospectivo que compare cirugía más radioterapia en personas con enfermedad en etapa IV, tampoco existen estudios en donde se compare la cirugía contra la radioterapia. Se han reportado resultados favorables en personas que se someten a radioterapia con o sin cirugía en personas <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.^{1,2}

5.2 Metástasis óseas en enfermedad polimetastásica

La dosis y volumen para irradiar se seleccionan de acuerdo con la intención del tratamiento. El objetivo es controlar síntomas y evolución de la enfermedad. Para metástasis dolorosas no complicadas (sin riesgo de fractura o fractura patológica, sin compresión medular o síndrome de cauda equina), se prefiere el empleo de dosis única de 8Gy, independientemente del tamaño de la lesión. Si posterior a 4 semanas de la radioterapia no ha habido suficiente control del dolor, puede considerarse la reirradiación con 8Gy.³ En caso de metástasis asintomáticas de alto riesgo, la irradiación profiláctica con los esquemas convencionales ha demostrado mejorar la supervivencia global, con disminución en los eventos esqueléticos.⁴ En metástasis óseas complicadas (compresión medular o síndrome de cauda equina) se prefiere la dosis única de 8-10Gy en personas no candidatas a cirugía, así como administración de esquemas convencionales para radioterapia adyuvante.⁴

5.3 Metástasis cerebrales

Se remite a lector al apartado 3 de este capítulo.

5.4 Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en enfermedad oligometastásica

Definida por la presencia de 1-5 lesiones detectables por imagen. En cáncer de mama, las metástasis óseas, pulmonares y hepáticas, son las más comunes. Existen múltiples factores para tomar en cuenta como el inmunofenotipo tumoral, el escenario clínico (oligometastásico de novo, oligo-

progresión, oligopersistencia), el estado funcional de la persona en situación de cáncer, así como los tratamientos sistémicos previos y disponibles.⁵

5.5 SBRT en metástasis óseas y vertebrales

En metástasis óseas no vertebrales, la SBRT es un escenario en investigación.⁶ Las indicaciones de SBRT en columna son KPS >60, con enfermedad metastásica demostrada, lesión única o múltiple (≤ 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 mayor de 6 meses, en casos de reirradiación.^{7,8}

5.6 SBRT en metástasis hepáticas

Indicada en personas 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 > 1000cm³. El tratamiento sistémico debe suspenderse al menos 3 semanas antes del procedimiento y debe reiniciarse 2 semanas después del mismo.⁹

5.7 SBRT en metástasis pulmonares

La SBRT en metástasis pulmonares se asocia con mayor supervivencia en lesiones pequeñas con volumen < 11cc, con una dosis biológica equivalente (BED) ≥ 100 Gy.¹⁰

5.8 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 sintomática.¹¹⁻¹³

XII. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA Y EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

1. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

Al concluir el tratamiento multidisciplinario para el cáncer de mama, habitualmente con cirugía, quimioterapia y radioterapia, inicia la etapa de vigilancia y seguimiento. Los objetivos del seguimiento son:

- Detectar de forma temprana recurrencias a distancia
- Identificar la presencia de cáncer de mama contralateral
- Evaluar y tratar complicaciones relacionadas con el tratamiento (p. ej., osteoporosis) y segundos tumores primarios.
- Motivar a la paciente a continuar terapia endocrina y tratar sus efectos secundarios
- Ofrecer apoyo para la reincorporación a las actividades de la vida cotidiana que se realizaban antes del cáncer
- Evaluar la presencia de menopausia temprana y ofrecer medidas que ayuden a mejorar la calidad de vida
- Evaluar el estado reproductivo y la necesidad de embarazo, para su rápida referencia a un servicio de biología de la reproducción
- Evaluar las necesidades psicológicas y sexuales; valorar el uso de fármacos y la derivación oportuna a los servicios necesarios
- Alentar a la paciente a la adopción de un estilo de vida saludable (actividad física y medidas dietéticas)

Es importante mencionar que el protocolo de seguimiento puede ser individualizado basado en la biología de la enfermedad, etapa clínica y factores de riesgo, así como recursos disponibles y necesidades de cada paciente.

En la **Tabla 1** se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento.

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
Autoexploración mamaria	Mensual
Mamografía +/- ultrasonido mamario	Anual
TAC de tórax, abdomen, PET, centellografía ósea y enzimas hepáticas	Sólo si hay sintomatología específica

Continúa en la pág. 171

Tabla 1. Recomendaciones para el seguimiento

Procedimiento	Frecuencia
Escrutinio de otros tumores (cervicouterino, colorrectal, ovárico, endometrial, etc.)	Seguir guías de detección temprana
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	En cada consulta
Hacer énfasis en el uso de métodos anticonceptivos (de barrera o definitivo)	

2. Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica

El control de los síntomas relacionados con la enfermedad, acompañado de una mejoría en la calidad de vida, son la meta en un paciente con enfermedad metastásica. Se requiere del apoyo multidisciplinario para manejar los eventos adversos de los fármacos, así como una intervención oportuna de algólogos, cirujanos, radio-oncólogos, paliativistas, entre otros.

Cada cambio de línea terapéutica debe ser consensada y ser acompañada de educación al paciente sobre el objetivo terapéutico y manejo de eventos adversos. Se sugiere la implementación de medidas en la que los pacientes reporten los desenlaces clínicos más relevantes para evaluar el ajuste de dosis o suspensión del medicamento; así como evaluación de calidad de vida (Tabla 2).

Tabla 2. Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica

Evaluación	Basal	Quimioterapia	Terapia endocrina
Evaluación de síntomas	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses
Examen físico	Sí	Antes de cada ciclo	Cada 1-3 meses
BH +PFHs, QS	Sí	Cada 2-4 ciclos	Cada 2-6 meses
TAC tórax-abdomen-pelvis	Sí	Cada 4 ciclos	Cada 4-6 meses
PET-CT	Opcional	Opcional	Opciona

Continúa en la pág. 172

Tabla 2. Seguimiento en pacientes con enfermedad metastásica

Evaluación	Basal	Quimioterapia	Terapia endocrina
IRM cráneo	Opcional	De acuerdo a síntomas	De acuerdo con síntomas

XIII. CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES

1. Definición de “paciente joven”

La definición de “paciente joven” para este Consenso, es 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.

2. Diagnóstico y tratamiento recomendado

La edad joven no debe ser, por sí sola, una razón para prescribir terapia más agresiva que las recomendaciones generales.^{1,2}

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 de apoyo educativo (www.jovenyfuerte.com.mx)

2.1 Estudios

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.

2.2 Tratamiento quirúrgico

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,³ el tratamiento con cirugía conservadora de mama y radioterapia no afecta la supervivencia total cuando se compara con el tratamiento quirúrgico con mastectomía, y puede considerarse una opción para este grupo de pacientes.⁴⁻⁶

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%).⁷⁻¹⁰

2.3 Quimioterapia y radioterapia en diferentes casos

Las indicaciones para quimioterapia y radioterapia adyuvante son las mismas que en otras pacientes (ver sección pertinente).¹ 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.¹¹ Dado su sustento científico, la prueba más recomendada en el grupo de pacientes premenopáusicas con ganglios negativos es la de 21 genes (Oncotype Dx).¹¹⁻¹³ No se recomienda el uso de firmas genómicas en pacientes jóvenes con enfermedad ganglionar positiva.¹²⁻¹⁴

Para pacientes jóvenes con cáncer de mama temprano, las indicaciones para el uso de terapia dirigida son las mismas que en pacientes mayores, que incluyen terapia antiHER2 neoadyuvante/adyuvante, pembrolizumab neoadyuvante/adyuvante, iCDK 4/6 adyuvante (abemaciclib /ribociclib) y olaparib adyuvante (ver sección pertinente).¹⁵⁻¹⁹

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 aromatasa 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.^{1,20} Si se utiliza un análogo GnRH en este grupo etario, se prefiere su administración mensual para optimizar la supresión y eficacia ovárica.^{1,21} 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.^{22,23}

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

En el caso de pacientes jóvenes con cáncer de mama metastásico hormon sensible, 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 aromatasa, fulvestrant, inhibidores de ciclinas, everolimus) (ver sección pertinente).²⁴

2.4 Consejería genética

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).^{1,2} 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.¹ 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.

2.5 Asesoramiento en fertilidad y autoconcepción

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.^{25,26} Su empleo en pacientes con receptores hormonales positivos y negativos no confiere riesgo de recurrencia.²⁷ 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.²⁵

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 o sin variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*) que hayan cursado con embarazos tras el diagnóstico de cáncer de mama.²⁸⁻³¹ Los médicos deben discutir caso por caso esta posibilidad con las interesadas en buscar un embarazo y no desalentar su deseo de maternidad.^{1,25,32} Para pacientes portadoras de variantes patogénicas interesadas en un embarazo, se recomienda un asesoramiento genético previo.

Las técnicas de reproducción asistida, como la estimulación ovárica previo al inicio de tratamiento o la fertilización in vitro al término, no parecen tener efecto perjudicial en el pronóstico de mujeres jóvenes con cáncer de mama, independientemente del inmunofenotipo o el tratamiento recibido.³³

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.³² 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.^{34,35} Para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos etapas clínicas II-III, el estudio POSITIVE demostró que la interrupción temporal del tratamiento antihormonal es segura a corto plazo (36 meses), en los desenlaces oncológicos y obstétricos.³⁶ 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.

2.6 Premenopausia y menopausia

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).³⁷

Se recomienda la evaluación intencionada de síntomas de disfunción sexual en mujeres jóvenes con cáncer de mama, por la alta prevalencia y persistencia de síntomas en este grupo de pacientes, así como el impacto psicosocial y en la calidad de vida que conlleva (ver sección pertinente).³⁸

2.7 Asesoramiento psicológico

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.¹

XIV. TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTAS MAYORES

Este consenso considera una edad ≥ 65 años para definir a una persona adulta mayor.¹ En estas pacientes, la edad cronológica no necesariamente refleja la edad fisiológica, y por tanto no debe dictar el tratamiento.² 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.^{2,3}

1. Recomendaciones para valoración geriátrica

Utilizar la herramienta de tamizaje geriátrico G8 (**Tabla 1**), en todas las mujeres ≥ 65 años al iniciar tratamiento. Las pacientes con G8 > 14 puntos no requieren valoraciones adicionales.³⁻⁵

Tabla 1. Cuestionario G8 de tamizaje geriátrico

	Ítems	Respuestas posibles (puntos)
A	¿Ha disminuido la ingesta de alimentos en los últimos tres meses debido a la pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultades para masticar o tragar?	0=ha comido mucho menos
		1=ha comido menos
		2=ha comido igual
B	Pérdida de peso involuntaria en los últimos 3 meses	0=pérdida de peso >3 kg
		1=no lo sabe
		2=pérdida de peso entre 1 y 3 kg
C	Movilidad	3=sin pérdida de peso
		0=en cama o silla de ruedas
		1=capaz de levantarse de la cama/silla, pero no sale a la calle
D	Problemas neuropsicológicos	2=sale a la calle
		0=demencia o depresión graves
		1=demencia leve
E	Índice de masa corporal (IMC) (peso en kg/estatura en m²)	2=sin problemas. psicológicos
		0=IMC <19
		1=IMC entre 19 y <21
F	¿Toma más de tres medicamentos por día?	2=IMC entre 21 y <23
		3=IMC ≥23
		0=sí
G	En comparación con otras personas de su edad. ¿Cómo considera el paciente su estado de salud?	1=no
		0=no tan bueno
		0.5=no sabe
H	Edad	1=igual de bueno
		2=mejor
		0=>85 años
		1=80-85 años
		2=<80 años
Puntaje Total (0-17)		

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**.³⁻⁵

Tabla 2. Valoración geriátrica en cáncer de mama³

Dominio	Herramienta sugerida*
Funcionalidad	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)
Comorbilidad	Índice de Charlson
Depresión	PHQ-2
Cognición	Mini-Cog
Nutrición	Pérdida de peso no intencional >10%
Caídas	≥ 1 caída en los últimos seis meses

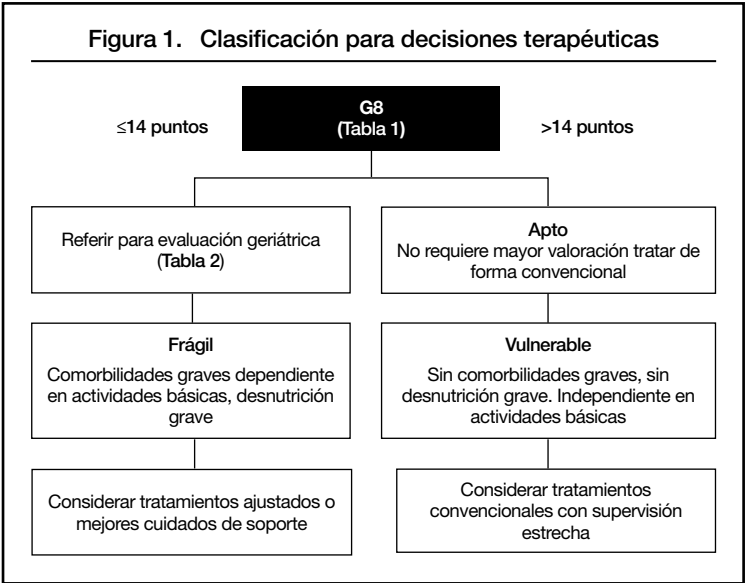
*Las herramientas pueden obtenerse en <http://consensocancermamario.com/>

De acuerdo con la valoración geriátrica, las pacientes pueden clasificarse en tres grupos, que podrán utilizarse para decisiones terapéuticas.⁶ (**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.³⁻⁷

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, así como a individualizar el tratamiento.^{3,8}



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).⁹ Dicha calculadora no debe usarse para determinar qué pacientes pueden o no recibir tratamiento, sino para identificar pacientes con mayor riesgo de toxicidades graves, con el objetivo de instaurar medidas preventivas y de seguimiento estrecho. Otra alternativa es la calculadora CRASH.¹⁰ Otra opción específica para pacientes con cáncer de mama localizado es utilizar la calculadora de toxicidad para cáncer de mama del CARG (CARG-BC).¹¹

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.⁹

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 linfovascular. Esta decisión es válida siempre y cuando se ofrezca terapia endocrina. En pacientes con intolerancia al tratamiento endocrino 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.^{12,13}

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.¹⁴ 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+. El tratamiento endocrino primario puede usarse en pacientes frágiles con tumores RH+ no candidatas a cirugía.¹⁵

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.^{3,5}

XV. CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO Y A LA LACTANCIA

1. Introducción

El cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE) se define como aquel diagnosticado durante el embarazo, parto, puerperio o lactancia hasta el primer año postrnacimiento.¹ En un futuro deberá estudiarse el cáncer de mama durante el embarazo y posterior al parto.² La incidencia estimada es de 1 caso por cada 1,000 embarazos, afectando a 1 de cada 3,000-10,000 mujeres, y actualmente se presenta una tendencia al alza debido a que se pospone la maternidad a edades más avanzadas.^{2,3}

2. Epidemiología

2.1 Incidencia en México

Según datos de la Secretaría de Salud de México, el cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas.⁴ Aunque el cáncer de mama durante el embarazo es raro, su incidencia ha incrementado debido al retraso en la edad del primer embarazo.³ Estudios recientes en México indican que la edad promedio del primer embarazo ha aumentado a 27 años, lo que coincide con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.⁵

2.2 Factores de riesgo

No se han identificado factores de riesgo específicos para el cáncer de mama en el embarazo, ya que los factores de riesgo genéticos y ambientales son similares a los del cáncer de mama ajustado por edad en la población general.⁶ Un estudio mostró que, en 20 mujeres con cáncer de mama asociado al embarazo, al utilizar un panel de 94 genes relacionados con el cáncer, 7 de ellas portaban mutaciones patogénicas en *BRCA1* o *CHEK2*.⁷

3. Presentación durante el embarazo

Las pacientes embarazadas con cáncer de mama pueden presentar síntomas similares a los observados en mujeres no embarazadas, como una lesión palpable o telorrea. Se recomienda enfáticamente que las lesiones sospechosas o palpables que persistan por más de 2 semanas durante el embarazo sean estudiadas, aún conociendo que el 80% de estas serán benignas.⁶

Desafortunadamente, el cáncer de mama durante el embarazo suele presentar afección ganglionar axilar y con un tamaño mayor del tumor primario, debido a un retraso de seis semanas, aproximadamente, para acudir con el médico a partir de la autodetección de síntomas mamarios. Histológicamente, los tumores suelen ser poco diferenciados, con mayor frecuencia de inmunofenotipo triple negativas, y aproximadamente el 30% con sobreexpresión de HER2. El diagnóstico suele retrasarse porque ni la paciente, ni el médico, sospechan malignidad.⁷

4. Diagnóstico

4.1 Desafíos diagnósticos

El diagnóstico temprano del cáncer de mama durante el embarazo es complejo debido a los cambios fisiológicos en las mamas gestantes,

como la hiperplasia glandular y el aumento de la densidad mamaria, que pueden ocultar lesiones tempranas.⁷ Además, existe resistencia tanto de las pacientes, como de los médicos, a realizar estudios de imagen por temor a dañar al feto.

4.2 Métodos diagnósticos

- Exploración clínica: debe ser el primer paso, con énfasis en cualquier lesión palpable o cambio en la mama³
- Ultrasonido mamario: es la modalidad de imagen de elección inicial, ya que no implica radiación ionizante y permite identificar lesiones quísticas o sólidas⁸
- Mastografía: puede realizarse con protección abdominal adecuada; la dosis de radiación es mínima y no representa riesgo significativo para el feto; la dosis que recibe el feto se ha calculado de 0.001-0.01 mGy con la mastografía en dos proyecciones. Puede realizarse con una proyección oblicua mediolateral (MLO) o las dos proyecciones (MLO y cráneo-caudal)⁹
- Biopsia por aguja gruesa: en lesiones con sospecha de malignidad es necesaria para el diagnóstico histológico y puede realizarse con anestesia local sin riesgos mayores. La sensibilidad y especificidad combinadas para la detección de malignidad durante el embarazo son del 80.1% y 88.4%, respectivamente¹⁰

La estadificación debe adaptarse para minimizar la exposición fetal a la radiación, evitando una exposición fetal acumulativa superior a 100 mGy.

Tumores T1-T2 y ganglios clínicamente negativos

- Radiografía de tórax con protección abdominal
- Evaluación de función hepática y renal
- Hemograma completo con diferencial

Tumores T3 o con ganglios clínicamente positivos

- Además de los estudios anteriores, ecografía hepática.
- Consideración de una resonancia magnética (MRI) de columna torácica y lumbar sin contraste

La documentación de metástasis puede alterar el plan de tratamiento y la decisión de la paciente sobre mantener el embarazo. Se debe realizar una consulta con medicina materno-fetal para documentar el desarrollo y la edad gestacional del feto mediante ecografía especializada. Esto también ayudará a planificar el tratamiento sistémico y el momento del parto.⁷

5. Tratamiento

5.1 Consideraciones generales

Es importante considerar que el embarazo no altera la biología ni el comportamiento del cáncer; sin embargo, las complicaciones secundarias del tratamiento oncológico podrían afectar la evolución del embarazo, por lo que el tratamiento y vigilancia de estas pacientes debe efectuarse con un enfoque multidisciplinario. Las estrategias terapéuticas deben basarse en las características de la paciente y el tumor, la etapa clínica, la edad gestacional y las preferencias de la paciente respecto al deseo de continuar con el embarazo. La interrupción del embarazo no ha demostrado mejorar los resultados oncológicos.¹¹

5.2 Cirugía

La cirugía para el cáncer de mama puede realizarse de manera segura en cualquier etapa del embarazo. Los anestésicos actualmente utilizados no tienen efectos teratogénicos conocidos, pero es importante prevenir complicaciones maternas, como hipotensión o hipoxia, que podrían afectar la perfusión placentaria y causar hipoxia fetal; el riesgo de aborto espontáneo es del 1-2% especialmente durante el primer trimestre.

- **Cirugía conservadora:** Es factible si la radioterapia puede posponerse hasta el posparto
- **Mastectomía:** Es la opción común de tratamiento, y la reconstrucción inmediata con implantes protésicos es posible. Las reconstrucciones autólogas deben retrasarse hasta después del parto⁶
- **Ganglio centinela:** No existen datos suficientes para emitir recomendaciones generales sobre el uso de la biopsia de ganglio centinela (BGC) durante el embarazo, por lo que las decisiones deben individualizarse. En caso de realizarla, se indica que no debe llevarse a cabo antes de las 30 semanas de gestación¹²

En cuanto a la técnica de BGC, estudios recientes han demostrado que puede realizarse de manera segura en mujeres embarazadas utilizando trazadores radiactivos como Tc-99m.^{13,14} No se recomienda el uso de colorantes, como el azul patente o azul de metileno, debido al riesgo de reacciones anafilácticas maternas. El uso de verde de indocianina pareciera ser seguro, sin embargo, requiere de mayor evidencia para ser recomendado durante el embarazo.¹⁴

5.3 Quimioterapia

El desarrollo fetal puede afectarse por la enfermedad materna, los procedimientos diagnósticos, el tratamiento oncológico y el estrés materno. Por ello, se debe realizar un monitoreo regular del crecimiento fetal y una evaluación ultrasonográfica con Doppler antes de iniciar la quimioterapia y posterior a cada ciclo de quimioterapia.¹⁵

- **Indicaciones:** Similar a las pacientes no embarazadas, la quimioterapia es parte del tratamiento neoadyuvante o adyuvante, y se debe administrar después de las 12 semanas de gestación y se recomienda suspender la quimioterapia tres semanas antes de la fecha de resolución del embarazo.
- **Riesgos:** La exposición antes de las 12 semanas está asociada con un 21.7% de malformaciones congénitas mayores. La exposición en el segundo y tercer trimestre tiene un riesgo comparable al de la población general (1.3%)
- **Protocolos seguros:** 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida, taxanos (paclitaxel/docetaxel) y carboplatino
- **Contraindicaciones:** metotrexato debe evitarse debido a su teratogenicidad¹⁶

5.4 Terapias dirigidas

- **HER2:** el trastuzumab y pertuzumab está contraindicado durante el embarazo debido al riesgo de oligohidramnios y alteraciones renales y pulmonares fetales. Su uso debe retrasarse hasta después del parto¹⁷
- **Inhibidores de PARP e inmunoterapia:** no se recomiendan durante el embarazo debido a la falta de datos de seguridad.¹⁸
- **Hormonoterapia:** agentes como tamoxifeno están contraindicados debido al riesgo teratogénico¹⁹
- **Anticuerpos conjugados:** los anticuerpos conjugados puede causar teratogenicidad y/o mortalidad embriofetal, por lo que su uso aún no está recomendado²⁰

5.5 Radioterapia

Está contraindicada durante el embarazo. Por lo tanto se deberá posponerse hasta finalizado el embarazo.¹³ Si recibe radioterapia en otras áreas del cuerpo lejos del pecho, generalmente es seguro continuar amamantando.²¹

6. Resolución del embarazo

Se debe priorizar la resolución del embarazo a término (>37 semanas de gestación) siempre que sea posible, para evitar morbilidades neonatales agudas y secuelas relacionadas con la prematuridad.

A menos que existan contraindicaciones obstétricas, se prefiere el parto vaginal, ya que permite reanudar el tratamiento oncológico poco después del parto, o una semana después de realizar una cesárea segura y sin complicaciones.

La placenta puede ser examinada para excluir la presencia de metástasis; sin embargo, en el raro caso de que la placenta muestre metástasis, se recomienda un seguimiento clínico del lactante en un centro oncológico pediátrico. La trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (LMWH) debe considerarse durante el periodo periparto.^{22,23}

7. Lactancia y cáncer de mama

La lactancia materna, además de ser beneficiosa para la salud del recién nacido, tiene un impacto positivo en la madre, incluido un posible efecto protector contra el desarrollo de cáncer de mama. Sin embargo, cuando el cáncer de mama ocurre durante el embarazo o en el periodo postparto, el manejo de la lactancia requiere consideraciones específicas.

Está contraindicada la lactancia mientras se recibe quimioterapia. Una revisión del 2013 detalla el nivel de evidencia para los principales agentes quimioterapéuticos y describe que varios de estos, como la doxorubicina y el cisplatino, tienen una larga vida media y una alta tasa de transferencia del plasma a la leche materna.²³ El carboplatino y el paclitaxel también pasan fácilmente a la leche materna y están asociados con dosis relativas significativas en los lactantes. Se ha documentado neutropenia en lactantes varios días después de la exposición materna a la ciclofosfamida.²⁴

8. Seguimiento de los niños expuestos a quimioterapia in utero

Los niños expuestos intraútero al tratamiento del cáncer de mama, requieren vigilancia de los efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo, además de ofrecer apoyo psicosocial a la familia como parte de atención. Los resultados a largo plazo de niños expuestos a quimioterapia durante el segundo o tercer trimestre, parecen ser tranquilizadores según los informes de seguimiento a los 3 y 6 años de edad.²⁶ Sin embargo, los datos sobre los resultados a más largo plazo son limitados, por lo que se necesita más investigación sobre el crecimiento, el desarrollo neurocognitivo y neuromotor.

En el caso de niños expuestos intraútero a antraciclinas, se recomienda realizar una ecografía cardíaca y un electrocardiograma.²⁶ Asimismo, se debe prestar especial atención a la función auditiva durante la infancia, en los pocos casos expuestos a derivados de platino, ya que tienen un mayor riesgo de pérdida auditiva.²⁵

9. Consideraciones éticas y psicosociales

La toma de decisiones en el cáncer de mama durante el embarazo implica dilemas éticos que afectan tanto a la madre como al feto. Es esencial proporcionar asesoramiento psicológico y apoyo emocional. Las decisiones médicas deberán respetar la autonomía de la paciente y considerar sus valores y deseo, respecto a la interrupción o seguimiento del embarazo.²⁷

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.¹ En el 2023 en EU hubo 2,800 nuevos casos en hombres y 530 muertes.² El riesgo de presentar cáncer de mama en hombres es 1:1000 comparado con 1:8 en mujeres.³

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).⁴⁻⁶

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.^{1,7}

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 variantes patogénicas en genes asociados a cáncer de mama.⁶⁻⁸

Todo hombre con cáncer de mama debe recibir consejería genética. Cerca del 20% de los hombres con cáncer de mama son portadores de variantes patogénicas (al menos el 4% en *BRCA1* y 4-16% en *BRCA2*) en genes asociados a cáncer de mama.^{8,9}

El carcinoma ductal infiltrante es el principal subtipo histológico del cáncer de mama en hombres (90%), dado la ausencia de acinos o lóbulos en el tejido mamario normal. Cerca del 10% se presentan como carcinoma *in situ* y 90% como enfermedad invasora.^{10,11}

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.^{5,11,12} En contraste, algunas series con población mexicana han mostrado una mayor proporción de tumores con receptores hormonales negativos.^{13,14}

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; considerando de manera similar la etapa clínica, la expresión de receptores hormonales y el estado de sobreexpresión o amplificación de HER2 así como las comorbilidades, el estado funcional y las preferencias del paciente.

El tratamiento local recomendado es la mastectomía simple con ganglio centinela o la mastectomía radical modificada dependiendo de la presencia de enfermedad ganglionar clínica. El uso de cirugía conservadora no está recomendado.¹⁻³ 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.⁴

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.^{1,5-7} Los 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.^{1,15} El uso de inhibidores de aromatasa como monoterapia en el tratamiento adyuvante no está recomendado, dado la falta de supresión estrogénica a nivel testicular.¹

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.^{1,8}

El uso de tamoxifeno en hombres con cáncer de mama temprano puede estar asociado a efectos adversos limitantes (eventos tromboembólicos, ganancia ponderal o disfunción sexual), que pueden ocasionar una baja adherencia, suspensión del tratamiento y un mayor riesgo de recurrencia y muerte.^{16,17} No hay evidencia de ensayos clínicos del manejo óptimo de toxicidades asociadas a la tratamiento hormonal en cáncer de mama en hombres, por lo que las recomendaciones actuales de terapia de soporte son extrapoladas de la información disponible en mujeres con cáncer de mama.

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.^{1,9}

El uso de terapia blanco adyuvante en hombres (abemaciclib con tamoxifeno o ribociclib en combinación con agonista de GnRH e inhibidores de aromatasa, para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos con enfermedad ganglionar u olaparib para pacientes con variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2* y alto riesgo de recurrencia), seguirá las mismas indicaciones aprobadas que el cáncer de mama en mujeres.¹⁸

El uso de agentes antirresortivos óseos no se recomienda como estrategia de terapia adyuvante en hombres con cáncer de mama temprano.³

El tratamiento de elección en hombres con cáncer de mama metastásico, con expresión de receptores hormonales positivos y HER2 negativo, es el uso de terapia hormonal (inhibidores de aromatasa en combinación con análogos de GnRH, tamoxifeno o fulvestrant de manera conjunta con un inhibidor de CDK4/CDK6.¹⁰⁻¹⁵ Hoy día, 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 con toxicidad, tolerancia y tratamiento adyuvante previo en caso de enfermedad recurrente, dada la ausencia de estudios prospectivos respecto a eficacia.

Los hombres con enfermedad metastásica con receptores hormonales negativos o tumores refractarios a la terapia hormonal, recibirán quimio-

terapia citotóxica o terapia basada en anticuerpos conjugados 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, de acuerdo con el acceso y disponibilidad de los mismos.^{1,10}

Finalmente, el uso de otros agentes de terapia blanco (inhibidores de mTOR, inhibidores de PI3K, 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.^{1,19-22}

XVII. MANEJO DE HISTOLOGÍAS POCO FRECUENTES

1. Tumor phyllodes

El tumor phyllodes (TP) es una neoplasia fibroepitelial, que representa entre el 0.3-1% de los tumores de mama.¹ Los pacientes portadores de mutaciones en p53,² *BRCA1* o *RB1*³ 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.⁴ 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 torácica⁴ y las lesiones detectadas por mamografía de screening suelen ser más pequeñas.⁵

1.1 Diagnóstico

En estudios de imagen, los TP se asemejan a los fibroadenomas. En el ultrasonido se identifican lesiones redondeadas ovoides 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.⁶ La presencia de márgenes mal definidos, lobulaciones, componentes quísticos, septos hiperecóticos, con alto índice de resistencia, sombra acústica posterior y marcada hipoeogenicidad, sugieren TP *borderline* o maligno.⁷ En la mastografía, se describen lesiones bien circunscritas, con un halo radiolúcido y pueden existir calcificaciones gruesas.⁸ En resonancia magnética, el nódulo aparece como una señal hipointensa en T1 y señal hiper/isointensa en T2.⁸ El uso de radiómica e inteligencia artificial en resonancia y ultrasonido parece mejorar la capacidad de diferenciación entre fibroadenomas y tumores phyllodes; aunque aún no es estándar.^{9,10}

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.¹¹ La biopsia con aguja fina no es recomendable.¹² 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.¹³

Tabla 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para tumor *phyllodes* (2019)

Característica	Benigno	Limítrofe	Maligno (debe incluir todas las características)
Pleomorfismo nuclear estromal	-	-	Marcado
Celularidad estromal	Leve focal o difusa	Moderada, difusa	Aumentada, difusa
Atipia celular estromal	Ausente o leve	Leve - Moderada	Marcada
Mitosis (CAP: campo de alto poder)	<5 / 10 CAP <1.5 / mm ²	5–9 / 10 CAP 2.5 – 5 / mm ²	≥ 10 / CAP >5 / mm ²
Sobrecrecimiento estromal (Ausencia de elementos epiteliales en un campo de bajo poder)	Ausente	Ausente o focal	Presente
Borde	Bien definido	Infiltración focal	Infiltrativo
Elementos heterólogos. (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%.^{14,15} En la serie mexicana más grande de TP, la distribución de los subtipos fue del 72.3% (benigno), 16.2% (limítrofe) y 11.4% (maligno).⁴

Los diagnósticos diferenciales son fibroadenoma, hamartoma, adenoma, lipoma, papilomatosis juvenil, sarcoma, carcinoma y tumores metastásicos.¹

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%.¹⁶ En los TP benignos el margen de resección tiene poco impacto en la recurrencia, se recomienda que la resección sea macroscópicamente completa,^{17,18} los factores que predicen recurrencia son la mitosis y el tamaño tumoral, incluso con más impacto que el tipo de cirugía.¹⁹

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.²⁰⁻²² Los procedimientos oncológicos 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.²³

1.4 Terapia adyuvante

1.4.1 Radioterapia postoperatoria

Hasta el momento, no existen estudios prospectivos aleatorizados sobre RT adyuvante. La evidencia se basa en análisis retrospectivos.^{24,25} 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. La diferencia en la tasa de recurrencia local en RT adyuvante se reporta de

100% vs. 34.3%, p 0.02224 en casos tratados con cirugía conservadora, en casos tratados con mastectomía no hay diferencia; esto se debe más probablemente al comportamiento biológico y volumen del tumor que a un efecto directo del tipo de cirugía.

La literatura publicada es escasa, en la **Tabla 2** se sintetizan las indicaciones para radioterapia en TP.²⁴⁻²⁷

Tabla 2. Recomendaciones para radioterapia en tumor *phylloides*

Subtipo TP	Recomendación Radioterapia
Benigno	• No radioterapia adyuvante
Borderline	En cualquiera de estas condiciones: • Enfermedad recurrente o irresecable
o Maligno	• Se recomienda ofrecer radioterapia postoperatoria • Especialmente en márgenes cercanos o si el tamaño tumoral es mayor a 5cm; utilizando fraccionamiento convencional o de hipofraccionamiento moderado

1.5 Tratamiento sistémico

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.²⁸ El uso de quimioterapia citotóxica con antraciclinas, ifosfamida, cisplatino y etopósido tampoco ha demostrado beneficio en supervivencia libre de enfermedad o global²⁹ en el escenario adyuvante. En la enfermedad sistémica los principios de tratamiento son acorde a Sarcomas de tejidos blandos del Tronco y extremidades.³⁰ En 2024 se publicó un análisis genómico de TP malignos, encontrando mutaciones potencialmente accionables en genes como NTRAK, BRCA, PIK3, BRAF, EGFR, y expresión de PD-L1,³¹ por lo que el uso de secuenciación masiva puede considerarse si existe acceso y reservado al escenario metastásico.

1.6 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;^{4,32} aunque esto probablemente en relación al tamaño tumoral, más que al

subtipo. El Ki67 mayor a 10% se asocia también a mayor recurrencia (9.4% vs 28.7% OR 1.27).³³

1.7 Seguimiento

En TP benigno o *borderline* se recomienda la autoexploración mamaria, educación sobre signos de alarma, además de seguimiento clínico semestral, los primeros dos años y posteriormente anual, con estudios complementarios como ultrasonido, mastografía y/o resonancia magnética anuales.¹⁸

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.^{4,7,29} En TP maligno debe incluirse la vigilancia de enfermedad a distancia. No existe evidencia sobre beneficio de estudios complejos como el PET sobre la TAC, deberá considerarse el acceso.³⁰

El tratamiento de las recurrencias locales consiste en resección con margen negativo y radioterapia a pared torácica posterior a la resección. En pacientes con recurrencia a distancia, debe considerarse la cirugía si es posible y tratamiento sistémico.^{1,31,32}

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%.³³ 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.^{34,35}

Los principios generales de tratamiento loco regional y sistémico son similares al resto de los carcinomas invasores, aunque debe considerarse que el pronóstico es heterogéneo.³⁶ La hormonoterapia está indicada según el estatus de los receptores hormonales de estrógeno y/o progesterona; debido a que la experiencia en receptores de andrógenos es limitada en estas histologías, en esta sección no se considerarán.

Existen tipos que ameritan recomendaciones específicas. Los tumores mucinosos puros son de buen pronóstico³⁷ y tienen un RS (recurrence score – Oncotype Dx) menor a 25 en el 92% de los casos,³⁸ por lo que puede omitirse este estudio 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.³⁹

Los carcinomas mucinosos puros con sobreexpresión de Her2 son extraordinariamente raros y parecen no tener respuesta a terapia blanco.⁴⁰

En algunas histologías con riesgo muy bajo de afección ganglionar puede omitirse la estadificación axilar, sin embargo esta recomendación debe ser individualizada y debe tomar en cuenta el apego de la paciente, la experiencia del centro y la calidad del equipo técnico y humano para seguimiento radiológico que esté disponible.

En las Tablas 3-5 se describen las principales características de estas histologías poco frecuentes, según el pronóstico (bueno, intermedio y malo).

Tabla 3. Estirpes de buen pronóstico y receptores hormonales positivos.

	Carcinoma mucinoso, puros y mixtos ^{33,40,41}	Carcinoma tubular ^{33,34}	Carcinoma cribiforme ^{33,34}	Tumores neuroendocrinos ^{33,42,43}	Carcinoma papilar (intraquístico y sólido) ^{34,44-46}
Frecuencia	1-4% (puros)	<2%	0.1-1%	<1%	0.7 – 1.9%
Edad de presentación	71	60 (27-92)	54-63	60-70	60-70
Grado	Generalmente grado I	Generalmente grado I	Generalmente grado I	Grado I-II	Grado I 40-47%, grado II 40-50%
Actividad proliferativa	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
Receptores hormonales	Generalmente positivos	Generalmente positivos	Generalmente positivos	RE positivo 95% RP positivo 80%	Positivos >80%
HER 2	Generalmente negativo	Generalmente negativo	Negativo	Generalmente negativo	Negativo
Enfermedad ganglionar	<12%	4-17%	10%	Frecuente	3-25%

Continúa en la pág. 196

Tabla 3. Estirpes de buen pronóstico y receptores hormonales positivos.

	Carcinoma mucinoso, puros y mixtos ^{33,40,41}	Carcinoma tubular ^{33,34}	Carcinoma cribriforme ^{33,34}	Tumores neuroendocrinos ^{33,42,43}	Carcinoma papilar (intraquistico y sólido) ^{34, 44-46}
Pronóstico	PLE 5 años				
	85-95%				
	SV 5 años				
	94-98%	PLE 5 años			
	SV 10 años	94%	Mejor que CI		
	89-94%	SV 5 años	NST		
Tratamiento quirúrgico	SV 15 años	88%			
	85%				
	SV 20 años				
	81%				
Quimioterapia	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado
	Poco beneficio	Poco beneficio	Controvertido en variantes mixtas	Recomendado	Poco beneficio
Hormonoterapia	Recomendado	Recomendado	Controvertido en variantes mixtas	Recomendado	Recomendado

Continúa en la pág. 197

Tabla 3. Estirpes de buen pronóstico y receptores hormonales positivos.

	Carcinoma mucinoso, puros y mixtos ^{23,40,41}	Carcinoma tubular ^{33,34}	Carcinoma cribiforme ^{33,34}	Tumores neuroendocrinos ^{33,42,43}	Carcinoma papilar (intraquístico y sólido) ^{34,44-46}
Radioterapia ²⁶⁻³⁷	Se recomienda RT en carcinoma mucinoso puro después de CC para reducir el riesgo de muerte por cáncer de mama.	La RT adyuvante se asocia a un mejor pronóstico.	El manejo actual se basa en el carcinoma ductal invasor.	Se debe considerar QTRT adyuvante en personas seleccionadas con enfermedad localmente avanzada (T3-T4, márgenes quirúrgicos positivos y/o afectación de los ganglios linfáticos).	Recomendado

RE: receptores de estrógeno; RP: receptores de progesterona; RH: receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona); PLE: período libre de enfermedad; SV: supervivencia.

Tabla 4. Estirpes de buen pronóstico. Receptores hormonales generalmente negativos

	Carcinoma adenoides quístico ^{33,47}	Carcinoma secreto ^{43,48}	Carcinoma de células altas de polaridad reversa ^{33,49,50}	Cistoadenocarcinoma mucinoso ³³	Carcinoma con diferenciación apocrina
Frecuencia	Histología similar al de glándulas salivales <1%	<-0.2%	<0.1%	<0.1%	0.3 – 4%

Continúa en la pág. 198

Tabla 4. Estirpes de buen pronóstico. Receptores hormonales generalmente negativos

	Carcinoma adenoideo quistico ^{33,47}	Carcinoma secretor ^{33,48}	Carcinoma de células altas de polaridad reversa ^{33,49,50}	Cistoadenocarcinoma mucinoso ³³	Carcinoma con diferenciación apocrina
Edad presentación	58-66	25-40	39-89 (media 64 años)	41-96 (mediana 61 años)	52-61
Grado	I y II en 65%	Generalmente grado I y II	Generalmente grado I	Generalmente grado I	Grado II (50-56%)
Actividad proliferativa	Bajo	Baja. Ausencia de atipia nuclear, ausencia de alto índice mitótico	Bajo Expresión Ki67 ~20%	Bajo	Alta
Receptores hormonales	RE negativo 73%, RP negativo 81%	Generalmente negativos	Generalmente negativos	Generalmente negativos	RE, RP Negativo AR positivo
HER 2	Positivo 2.3%	Negativo	Negativo	Generalmente negativo	Positivo 30-60%
Afección ganglionar	3.9%	20-30%	<10%	Muy raro	21-26%
Pronóstico	Bueno SG 5a 90% SLE 5 años ~66%	Recurrencias tardías 12-20 años después	Bueno	Bueno	Similar o discretamente mejor que CI NST

Continúa en la pág. 199

Tabla 4. Estirpes de buen pronóstico. Receptores hormonales generalmente negativos

	Carcinoma adenoideo quistico ^{33,47}	Carcinoma secretor ^{33,48}	Carcinoma de células altas de polaridad reversa ^{33,49,50}	Cistoadenocarcinoma mucinoso ³³	Carcinoma con diferenciación apocrina
Tratamiento quirúrgico	Estándar. Puede omitirse la estadificación axilar, decisión individualizada.	estándar	Estándar	Estándar. Puede omitirse la estadificación axilar, decisión individualizada.	Estándar
Quimioterapia	Beneficio incierto	Beneficio incierto	Beneficio incierto	Beneficio incierto	Estándar según RH
Hormono terapia	Beneficio incierto	Recomendado*	Recomendado*	Recomendado*	Estándar según RH
Radioterapia ²⁶⁻³⁷	Se recomienda ofrecer radioterapia postoperatoria.	Beneficio incierto			
	El beneficio es mayor en el subgrupo de alto riesgo (edad mayor a 60, mayor grado histológico y T2-4).	Recomendado en cirugía conservadora	Beneficio incierto	Beneficio incierto	Estándar

RIE: receptores de estrógeno; RP: receptores de progesterona; SV: supervivencia.
* Recomendado en receptores hormonales positivos (estrógeno y/o progesterona).

Tabla 5. Estirpes de mal pronóstico

	Carcinoma metaplásico **33,51-53	Carcinoma neuroendocrino 33,42,43,54-56	Carcinoma micropapilar invasor ⁵⁷
Frecuencia	0.2-0.6%	Células pequeñas: 0.1% Células grandes: <0.1%	Puro: 0.9-2%
Edad de presentación	46-61	43-70	52.5
Grado	Generalmente grado III	Grado III	Grado II-III en 75%
Actividad proliferativa	Alta. Ki67 y p53 elevados	Alta	Alta
Receptores hormonales	RH negativos 70-100%	RE positivos 30-50% RP positivos <30%	RE positivos 61-100% RP positivos 46-86% TN en 15-20%
HER 2	Generalmente negativo	Negativo	Positivo en 50%
Afección ganglionar	<30%. Alta capacidad para metastatizar	~40%	66-100%
Pronóstico	SV 5 años 63% SV de 8 meses posterior a recurrencia	Peor que carcinoma invasor NST	Recurrencias locales 22-71% a 30 meses
Tratamiento quirúrgico	Recomendado. Generalmente mastectomía por ser tumores de gran tamaño	Estándar	Estándar
Citotóxicos	Poco beneficio. Doxorubicina, ifosfamida	Antraciclinas o taxanos	
Hormonoterapia	Recomendado en RH positivos	Recomendado en RH positivos	Recomendado en RH positivos
Otro tratamiento sistémico	Puede usarse inmunoterapia (TN) o TKI	En estudio antiangiogénicos e inhibidores mTOR	Puede considerarse inmunoterapia en TN

Continúa en la pág. 201

Tabla 5. Estirpes de mal pronóstico

	Carcinoma metaplásico **33,51-53	Carcinoma neuroendocrino 33,42,43,54-56	Carcinoma micropapilar invasor ⁵⁷
	Se recomienda		
Radioterapia ²⁶⁻³⁷	ofrecer radioterapia postoperatoria	Recomendado	Recomendado

** Grupo heterogéneo que incluye tumores con diferenciación escamosa o mesenquimal, en general son de mal pronóstico y de fenotipo triple negativo.
RH: receptores hormonales (estrógeno y/o progesterona); RE: receptores de estrógeno;
RP: receptores de progesterona; PLE: periodo libre de enfermedad; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; MAPK: mitogen-activated protein kinase.

3. Cáncer primario oculto de mama

El cáncer primario oculto de mama (COM) es una condición clínica poco frecuente, en la que se presentan metastasis a ganglios axilares sin un tumor primario identificable en la mama (T0, N1-3) con una incidencia de 0.3-1%.⁵⁸ La etiología resulta incierta, sin embargo se han postulado al menos tres teorías: una de ellas es que el tumor surge en el tejido mamario ectópico presente en la axila en algunas mujeres, otra es que el COM surge a partir de un microcarcinoma invasor, que no es evidente en los estudios de imagen ni encontrado en el estudio histopatológico, y finalmente, que surge a partir de la involución del tumor primario.⁵⁹

Para su diagnóstico es necesario un estudio exhaustivo para la búsqueda del primario y en caso de no encontrar la lesión en mama con los estudios convencionales como la mastografía y el ultrasonido, es indispensable el uso de estudios dinámicos como la resonancia magnética de mama, con lo que se obtiene una sensibilidad del 99.4% y permite la identificación de la lesión primaria hasta en 70 -75% de los pacientes que previamente se pensaba en un COM.^{60,61}

El COM puede incluir los 3 inmunofenotipos principales del carcinoma invasor de la mama: receptores hormonales positivos, triple negativo y HER 2 sobreexpresado, este último representando el 13.6% de los casos de COM.⁶¹

El tratamiento óptimo es controversial. La mastectomía radical modificada fue el tratamiento inicial desde 1909, sin embargo, hasta en un tercio de las pacientes que se someten a esta intervención no tendrán evidencia histopatológica de carcinoma en los cortes seriados.⁵⁸ Con el uso mas amplio de la resonancia magnética y otros estudios de imagen, la preservación mamaria con irradiación total a la mama, acompañada

de linfadenectomía axilar ha sido usada como el tratamiento definitivo. Basado en metaanálisis, existe evidencia que demuestra que la preservación mamaria con irradiación total a la mama es equivalente en términos de supervivencia a la mastectomía radical modificada, convirtiendo en el tratamiento óptimo para este tipo de pacientes, incluso N2 o N3.⁶²⁻⁶⁵

En los últimos años se ha visto una mayor tendencia al tratamiento sistémico neoadyuvante dirigido de acuerdo con el inmunofenotipo tumoral, con el objetivo de obtener respuestas clínicas y patológicas completas y evitar la linfadenectomía axilar incluso en pacientes N1. Con este abordaje se han observado respuestas patológicas completas en hasta 40% de los casos, con lo que se puede desescalar el manejo quirúrgico de la axila.⁶⁶ La biopsia de ganglio centinela (BGC) es posible en pacientes con COM que son sometidas a neoadyuvancia basado en los estudios clásicos de ganglio centinela posterior a tratamiento sistémico, aunque la proporción de pacientes con T0 fue subrepresentada.⁶⁷⁻⁶⁹ No obstante, existe una tendencia en el incremento de esta técnica particularmente en pacientes con inmunofenotipo HER2 sobreexpresado o triple negativo, sin existir diferencia en la supervivencia en comparación de pacientes a las que se le realiza la linfadenectomía axilar.^{63,70,71}

La supervivencia global a 5 años del COM varía del 60 a 100% y existen varios estudios que han reportado que esta presentación tiene un pronóstico más favorable en comparación con las etapas clínicas II.^{72,73}

XVIII. EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA

1. Toxicidades sistémicas de importancia clínica a corto, mediano y largo plazo

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

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 β , detectada en el ecocardiograma con disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI)(68). Esta toxicidad es dosis dependiente y aumenta considerablemente cuando las dosis acumuladas de doxorubicina superan 400mg/m² y de 900mg/m² para epirubicina. 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.²

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/m², 5% con 400mg/m² e incremento drástico del riesgo a partir de 550mg/m² de doxorubicina)
- Historia de radiación a mediastino
- Combinación con otros agentes cardiotóxicos

Las características clínicas asociadas a la cardiotoxicidad por antraciclinas incluyen:

- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Palpitaciones
- Arritmias
- Elevación de biomarcadores como troponinas, péptido natriurético (BNP)

La falla cardiaca 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%.³

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 cardiaca
- No exceder la dosis recomendada de antraciclinas
- Evitar el uso concomitante de agentes cardiotóxicos
- Considerar el uso de esquemas de quimioterapia sin antraciclinas, en pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad
- Considerar el monitoreo seriado con FEVI o strain, dependiendo de los factores de riesgo de la paciente

- No usar rutinariamente agentes cardioprotectores (IECAS, ARA II, estatinas, ácido acetilsalicílico), sólo 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 rara y en general, se considera reversible. Su fisiopatología no es del todo comprendida, pero se relaciona con el daño causado por el bloqueo anti-HER2 a nivel de los miocitos cardíacos y no es dosis dependiente. 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.^{4,5}

El manejo con betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina puede mejorar la FEVI, sin embargo, no se recomienda de manera rutinaria.⁶

Recomendaciones:

- Ecocardiograma, MUGA o 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 FE (<40% o una caída $\geq 10\%$ 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; se presentan entre 5 a 7 años después del tratamiento. El riesgo de neoplasias mieloides asociado a taxanos no está completamente definido, dada la relativamente reciente introducción de estos fármacos.⁷

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 el riesgo se incrementa 7.6 veces si son tratadas con quimioterapia y radioterapia.⁸

La presentación clínica de las neoplasias mieloides asociadas a tratamiento es variable, aunque la mayoría presentan manifestaciones que asemejan leucemias agudas o síndrome mielodisplásico, con signos y síntomas asociados a pancitopenia. Es crucial sospechar esta entidad en pacientes con exposición previa a agentes citotóxicos (particularmente antraciclinas y ciclofosfamida), que presenten manifestaciones clínicas y de laboratorio compatibles con síndromes leucémicos, como pancitopenia, leucocitosis, blastos o células inmaduras en sangre periférica o médula ósea.⁹

Finalmente, con la reciente aprobación por la FDA de los inhibidores PARP en el tratamiento adyuvante para pacientes con variante patogénica *BRCA1/2* germinal, se ha reportado el riesgo de desarrollar síndrome mielodisplásico en este grupo de pacientes. Si bien los reportes de este evento adverso son <1%, se requiere de un seguimiento mayor a largo plazo.¹⁰

1.3 Neuropatía inducida por quimioterapia

La neuropatía es una complicación frecuente en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia, principalmente con taxanos, siendo ésta una causa importante en el deterioro 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.¹¹ Sus manifestaciones clínicas son principalmente sensitivos (disestesias, parestesias, etc.), y en casos severos puede ser incapacitante y/o permanente. Actualmente no existe un método preventivo eficaz, y las opciones terapéuticas tienen beneficio limitado.^{12,13}

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

Recomendaciones y 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 duloxetine ha demostrado en estudios pequeños que la dosis de 30mg al día por 1 semana y aumentó 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 platinos¹⁴

- 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 EL cansancio que ocasionan¹⁵
- Opioides en casos severos
- Antidepresivos: Nortriptilina, venlafaxina y fluoxetina carecen de evidencia en pacientes con neuropatía asociada con el uso de taxanos¹⁶
- Acupuntura ha tenido datos limitados, pero no se descarta la posibilidad de beneficio para algunos pacientes seleccionados¹⁷
- 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.¹⁸ 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:

- Implementación de 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)¹⁹
- Para pacientes que no se encuentren en condición de ejercitarse, se sugiere caminata u otra terapia física
- Terapias cognitivas y psicosociales, como técnicas de relajación, grupos de apoyo, etc²⁰
- Intervenciones mente-cuerpo, como 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^{21,22}

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, sensación de confusión, lentitud mental, dificultad para concentrarse, etc. En la actualidad no existen intervenciones comprobadas para la prevención y el manejo de las alteraciones cognitivas; las guías internacionales no proponen lineamientos específicos. En pacientes con deterioro cognitivo persistente, la evaluación neurocognitiva resulta fundamental.^{23,24}

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 neuropsicólogo²⁵

1.6 Síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico

La prevalencia de síntomas climatéricos inducidos por la quimioterapia y el tratamiento hormonal (bochornos y sudoraciones nocturnas, sequedad y atrofia vaginal, incontinencia, dispareunia, insomnio, irritabilidad, artralgias, fatiga), varía de acuerdo a muchos factores incluyendo la edad, el tipo de tratamiento endócrino, el estado menopáusico de las pacientes y el número de ciclos de quimioterapia administrados. Estos síntomas pueden tener una incidencia tan alta como un 80% para síntomas vasomotores.^{26,27}

1.6.1 Síntomas de privación hormonal

La reducción de los niveles de estrógenos secundaria a la terapia endocrina y otros tratamientos oncológicos, puede desencadenar una amplia gama de síntomas que afectan diversos sistemas. Es fundamental evaluar de manera integral estos cambios, ya que pueden impactar significativamente la calidad de vida de las pacientes.

- Sistema nervioso central: Los síntomas vasomotores, como bochornos y sudoraciones nocturnas, son frecuentes, además de alteraciones en el estado de ánimo como ansiedad y depresión, trastornos del sueño, cambios cognitivos y cefalea

- Piel y tegumentos: La piel se adelgaza y pierde elasticidad, con disminución de la hidratación y mayor fragilidad. También puede observarse caída del cabello
- Peso y metabolismo: Es frecuente la tendencia al aumento de peso, con redistribución de la grasa hacia el abdomen y un incremento del perímetro de cintura, lo que se asocia a mayor riesgo metabólico.
- Aparato urogenital: La atrofia urogenital se manifiesta con sequedad vaginal, ardor vulvar, disuria, aumento en la frecuencia y urgencia urinaria, así como infecciones recurrentes del tracto urinario
- Sistema músculo-esquelético: La privación hormonal puede contribuir al dolor articular y la pérdida de masa muscular (sarcopenia), lo que afecta la movilidad y funcionalidad de las pacientes

1.6.2 Recomendaciones generales en el tratamiento de síntomas menopáusicos

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, estado de los receptores, etc.). Aunque la evidencia es inconclusa, se considera que el uso de THR afecta adversamente el pronóstico de las pacientes, aumentando las posibilidades de recurrencia por cáncer de mama.²⁸ Con base en lo anterior, el presente consenso considera que el uso de THR está contraindicado en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, particularmente aquellas con tumores que expresan receptores hormonales.

Otras recomendaciones a considerar que pueden disminuir la severidad de los síntomas son:

- Suspensión de tabaquismo y limitar la ingesta de alcohol
- Control de peso y ejercicio físico
- Respiración pausada, relajación muscular, meditación, yoga, terapia cognitivo-conductual, hipnosis y acupuntura²⁹
- 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 tamoxifeno.³⁰
- El fezolinetant ha demostrado reducir la frecuencia e intensidad de los síntomas vasomotores, mejorando la calidad de vida y los trastornos del sueño
- 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

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. Se dispone de métodos exitosos de criopreservación y de protocolos de estimulación y protección ovárica. Se tiene evidencia de que la goserelina administrada de manera simultánea con la quimioterapia, ayuda a preservar la función ovárica.³³ Una revisión más detallada de este tema se puede encontrar en la sección sobre el cáncer de mama en mujeres jóvenes (ver Capítulo XIII. Cáncer de mama en mujeres jóvenes). 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.³⁴ Este tema también se aborda de manera más detallada en el Capítulo XIII. Cáncer de mama en mujeres jóvenes.

1.8 Eventos musculoesqueléticos

El uso de inhibidores de aromatasa se asocia a riesgo de sintomatología musculoesquelética que incluye mialgias, artralgias, rigidez articular, síndrome de túnel del carpo, llegando a estar presentes en hasta un 60% de las pacientes.³⁵ Estos eventos pueden ser severos hasta en un tercio de las pacientes y se asocian a suspensión del tratamiento en un 10 a 20% de los casos.³⁶ La fisiopatología de estas manifestaciones no está completamente elucidada, pero se relaciona con la alteración en la homeostasis ósea y articular mediada por la depleción de estrógenos. Los factores de riesgo no están completamente definidos, pero incluyen antecedentes de enfermedades reumatológicas, obesidad, edad avanzada y el uso de anastrozol como tratamiento.³⁷

Recomendaciones:

- Fomentar la práctica de ejercicio regular adaptado a las necesidades de cada paciente, acompañado de un programa de rehabilitación física individualizado
- Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para el control del dolor, según tolerancia y necesidad clínica
- Considerar acupuntura como opción complementaria para el alivio de síntomas
- La duloxetina ha demostrado en estudios clínicos una mejoría significativa en el dolor tras 12 semanas de tratamiento³⁸
- Evaluar el cambio de terapia endocrina a tamoxifeno en pacientes con síntomas musculoesqueléticos persistentes

- En casos seleccionados, se puede optar por una suspensión temporal del inhibidor de aromatasas durante 2 a 8 semanas o cambiar a un inhibidor de aromatasas diferente, lo cual ha mostrado ser efectivo en la mejoría de los síntomas³⁹

1.9 Síndrome genitourinario y disfunción sexual

La mayoría de las mujeres que reciben o recibieron tratamiento contra cáncer de mama tienen disfunción sexual. 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.³⁸ La prevalencia puede ser tan alta como de un 100% manifestándose con deseo sexual bajo, dispareunia, resequeidad vaginal y anorgasmia.⁴¹

Se recomienda que parte de la evaluación rutinaria incluya la determinación de la presencia de síntomas de disfunción sexual, en mujeres con cáncer de mama, por la alta prevalencia y persistencia de síntomas en este grupo de pacientes, así como el impacto psicosocial y en la calidad de vida que conlleva. Esta evaluación debe realizarse de manera sistemática durante y después del tratamiento, para la integración temprana de intervenciones personalizadas.⁴² En la evaluación integral se debe determinar la gravedad de los síntomas y la presencia de signos de la atrofia vulvovaginal, así como el grado de malestar, para individualizar el tratamiento. El objetivo es aliviar los síntomas y revertir los cambios atróficos que surgen por la privación hormonal.

Recomendaciones para el tratamiento de síndrome genitourinario y disfunción sexual, incluye:

- Adoptar estrategias no farmacológicas, como suspender el tabaquismo, controlar el peso, mantener niveles adecuados de calcio y vitamina D, limitar el alcohol, aumentar la actividad física y optimizar el manejo de comorbilidades como diabetes e hipertensión, ya que éstas pueden agravar la atrofia genital
- Se recomienda el uso de terapia no hormonal para el manejo de la sequedad vaginal y la dispareunia. Entre las opciones se incluyen lubricantes vaginales a base de agua, humectantes vaginales, ácido hialurónico, geles reguladores de pH, humectantes con policarbofil, probióticos orales y/o vaginales, y polinucleótidos. Se recomienda su aplicación al menos dos veces por semana, preferentemente por la noche, ya que su eficacia es gradual y puede requerir un uso prolongado.⁴³ En casos de dispareunia, pueden emplearse lu-

bricantes y geles con lidocaína, para reducir las molestias hasta en un 90% de las veces⁴⁴

- Otras medidas no farmacológicas son el uso de dilatadores vaginales, ejercicios vaginales y láser vaginal, mostrando este último método resultados prometedores, pero inciertos a largo plazo⁴³
- La educación sobre sexualidad, asesoría psicológica y terapia de pareja pueden contribuir a mejorar la libido, y a reducir la ansiedad relacionada con la intimidad⁴²
- La evidencia sobre el uso de estrógenos vaginales en pacientes con cáncer de mama es controversial. En mujeres en tratamiento con tamoxifeno, no se ha demostrado un aumento en el riesgo de recurrencia, aunque puede haber una elevación leve en los niveles séricos de estradiol. En pacientes posmenopáusicas en tratamiento con inhibidores de aromataza, algunos estudios sugieren que su uso a corto plazo es seguro, mientras que exposiciones prolongadas podrían aumentar el riesgo de recurrencia sin afectar la mortalidad⁴⁵. Los agentes más utilizados son estrógenos conjugados y estriol, en crema, óvulos o anillo vaginal. Se recomienda que su uso sea por el menor tiempo posible, hasta la resolución de los síntomas, con una discontinuación paulatina y bajo supervisión médica⁴⁶
- Algunas opciones farmacológicas para mejorar la libido y la función sexual incluyen flibanserina y bremelanotida para el deseo sexual hipoactivo, bupropión para disfunción sexual relacionada con antidepresivos, e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en casos seleccionados. El tratamiento debe ser individualizado según el perfil de cada paciente, e indicado por un médico con experiencia con el uso de estos fármacos^{47,48}
- Las hormonas comercializadas actualmente como bio idénticas y naturales no son más seguras que las hormonas utilizadas en la terapia hormonal tradicional. No hay evidencia de que sean más eficaces. No se recomienda su uso bajo ninguna circunstancia en pacientes con cáncer de mama al tener efectos potencialmente deletéreos.

1.10 Incremento ponderal

Mantener un peso adecuado desempeña un papel crucial en el seguimiento y pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. La obesidad y el aumento de peso se han vinculado con un peor pronóstico de la enfermedad e, incluso, con una reducción en la eficacia de la hormonoterapia adyuvante, debido a que el incremento del índice de masa corporal puede interferir con la supresión ovárica, al favorecer la síntesis de estrógenos en el tejido graso. La estrategia más eficaz es un enfoque multidisciplinario que incluya actividad física regular, cambios sostenidos en los hábitos de vida, una dieta equilibrada y terapia cognitivo-conductual.⁴⁹ El uso de medicamentos como la semaglutida, puede ayudar en casos de obesi-

dad, sin embargo no existen datos a largo plazo en sobrevivientes de cáncer de mama. El uso de estos medicamentos se recomienda basado en sus indicaciones actuales, bajo supervisión médica y acompañado de vigilancia nutricional y actividad física.

1.11 Diarrea asociada a tratamiento

La diarrea es un evento adverso comúnmente asociado al uso de quimioterapia y diversas terapias dirigidas, en pacientes con cáncer de mama. En particular, agentes como neratinib, abemaciclib, pertuzumab y capecitabina se han relacionado significativamente con este efecto secundario. Aunque la toxicidad grado 3 o 4 es menos frecuente, los casos de diarrea severa pueden deteriorar considerablemente la calidad de vida y, en escenarios extremos, representar un riesgo vital.⁵⁰ Si bien los mecanismos patogénicos de diarrea son diferentes entre estos medicamentos (daño a la mucosa intestinal, aumento de motilidad intestinal, alteración en las bombas de sodio), las medidas para disminuir la diarrea son compartidas y se debe considerar la prevención de diarrea, cuando se prescriben agentes como el neratinib.⁵¹ La educación a las pacientes sobre el manejo con agentes antidiarreicos es fundamental para un adecuado control.

Recomendaciones generales:

- Educación proactiva: Informar a las pacientes sobre la importancia de reconocer síntomas tempranos de diarrea y buscar atención oportuna
- Prevención: Considerar el uso profiláctico de loperamida en agentes de alto riesgo como el neratinib
- Monitoreo continuo: Realizar seguimiento periódico de síntomas gastrointestinales y marcadores de función renal y electrolítica, especialmente en pacientes de alto riesgo

Tratamiento:

- Diarrea no complicada (sin fiebre, sin dolor abdominal intenso o sangrado): Tratamiento ambulatorio con hidratación oral, dieta astringente, 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 descartar infección por *C. difficile*. Se debe valorar reducción de dosis o suspensión del tratamiento

1.12 Eventos adversos inmuno-relacionados

El uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) ha revolucionado el tratamiento del cáncer, y su uso es frecuente en pacientes con cáncer de mama triple negativo. Su uso está asociado con eventos

adversos inmuno-relacionados (EAI), que representan una activación descontrolada del sistema inmune. La incidencia y severidad de estos eventos es variable, reportándose cualquier grado de toxicidad entre 15% y 90% en ensayos clínicos. Específicamente en cáncer de mama, la incidencia puede alcanzar hasta un 40%, mientras que las toxicidades de grado 3 o superiores ocurren en aproximadamente el 12%.⁵²

1.12.1 Manifestaciones clínicas

La aparición de los eventos adversos inmuno-relacionados durante el tratamiento con inmunoterapia es variable y depende del tipo específico de toxicidad. Estos pueden manifestarse desde la segunda semana de iniciado el tratamiento, hasta semanas o incluso meses después de su finalización, lo que resalta la necesidad de un monitoreo continuo y prolongado. Los EAI incluyen una amplia gama de toxicidades, que afectan múltiples sistemas:

- Dermatológicas: Rash maculopapular, prurito y en algunos casos dermatitis exfoliativa
- Gastrointestinales: Diarrea, colitis inmuno-mediada (que puede incluir ulceración y perforación)
- Endocrinológicas: Hipofisitis, hipotiroidismo o hipertiroidismo, insuficiencia adrenal y diabetes mellitus tipo 1 de nueva aparición.
- Pulmonares: Neumonitis inmuno-mediada
- Hepáticas: Elevaciones en transaminasas e inflamación hepática.
- Menos frecuentes: Miocarditis, nefritis, neuropatías y eventos hematológicos, como anemia hemolítica o trombocitopenia

1.12.2 Monitoreo

Es fundamental realizar pruebas periódicas de función tiroidea y adrenal cada 4 a 6 semanas durante el tratamiento. La evaluación regular de los síntomas y la implementación de estudios específicos (como TAC para neumonitis o endoscopias para colitis), son esenciales para detectar y manejar complicaciones de manera temprana.⁵³

Para su diagnóstico, es importante la sospecha clínica y en ciertos casos se debe suspender el ICI y usar inmuno-reguladores (glucocorticoides, micofenolato de mofetilo, antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, etc.) para el tratamiento de EAI. Es importante el monitoreo de síntomas y de pruebas de función tiroidea y adrenal durante el tratamiento cada 4 a 6 semanas.⁵⁴ La incorporación de un equipo multidisciplinario (reumatólogos, neumólogos, endocrinólogos, gastroenterólogos, etc.) es indispensable para la atención apropiada de los EAI. La reintroducción de un ICI en caso de EA, que amerita suspensión de inmunoterapia, debe ser

individualizado en base a la respuesta a inmuno-reguladores, la severidad del evento y las opciones de tratamiento disponibles.⁵⁵

1.13 Anti-resortivos óseos

La deprivación estrogénica se asocia con pérdida acelerada de densidad mineral ósea y un incremento en el riesgo de fractura, sobre todo en usuarias de inhibidores de aromataasa. Todas las pacientes en tratamiento con inhibidores de aromataasa deben ser evaluadas para identificar riesgos de osteoporosis y se debe realizar densitometría ósea basal. Debe sugerirse la eliminación del tabaquismo, la implementación de ejercicio de resistencia y la suplementación adecuada de calcio y vitamina D. Asimismo, debe considerarse el inicio de tratamientos anti-resortivos con T score igual o menor a -2.0.⁵⁶

- 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 anti-resortivos óseos es bien tolerada, su uso puede llevar 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 anti-resortivos y en caso de deficiencia, realizar sustitución. La monitorización del calcio y vitamina D durante el tratamiento es recomendada⁵⁷
- Osteonecrosis de mandíbula: Su incidencia es variable, pero se ha descrito en 1-2% de incidencia, 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 anti-resortivos óseos. En caso de presentarse osteonecrosis de mandíbula, la paciente deberá recibir analgesia, colutorios, antibióticos y debridaciones.⁵⁸ La mejor estrategia es la prevención y de manera ideal todas las pacientes deben tener evaluación dental previa al inicio de tratamiento con antirresortivos óseos. De necesitarse cirugía dentoalveolar, es recomendado que se realice antes de iniciar el tratamiento con denosumab o zoledronato
- Fracturas atípicas. Presentes hasta un 1.8% de las pacientes que reciben denosumab o ácido zoledrónico. Estas fracturas son reportadas como fracturas subtrocantericas y diafisarias del fémur, las cuales pueden ocurrir después de trauma mínimo o sin éste^{59,60}

1.14 Neutropenia asociada a Inhibidores de ciclinas 4/6

La neutropenia es el evento adverso hematológico más común asociado al uso de inhibidores de ciclinas 4/6 hasta en un 85% de las pacientes, sien-

do originado por su efecto citostático sobre el ciclo celular.⁶¹ Sin embargo, el riesgo de neutropenia febril es significativamente menor al observado con quimioterapia, lo que resalta la naturaleza distinta de esta toxicidad.⁶²

El manejo de la neutropenia asociada a estos agentes no incluye el uso rutinario de factores estimulantes de colonias, ya que la suspensión temporal del inhibidor de ciclinas 4/6, suele resultar en una recuperación rápida de los niveles de neutrófilos. En casos de neutropenia grave o recurrente, la estrategia de manejo consiste en la reducción de la dosis del inhibidor.⁶³

El monitoreo regular del recuento de neutrófilos durante el tratamiento es esencial para identificar y manejar de manera oportuna este evento adverso, minimizando interrupciones innecesarias y preservando la eficacia terapéutica del tratamiento.

1.15 Eventos trombóticos

Se estima que las pacientes con cáncer de mama tienen un riesgo 8 a 9 veces mayor de desarrollar eventos trombóticos (ET) dentro del primer año posterior al diagnóstico a comparación con controles, y la presencia de trombosis se ha vinculado con un incremento de hasta 3 veces en el riesgo de mortalidad. Los eventos trombóticos pueden presentarse como trombosis venosa profunda (dolor, edema y eritema en extremidades) o tromboembolismo pulmonar (disnea, dolor torácico, taquicardia, hipoxemia), pudiendo ser asintomáticos o incluso potencialmente fatales, en casos graves.⁶⁴

Factores de riesgo:

- Factores del paciente: Edad avanzada, obesidad, antecedentes de trombosis, inmovilidad prolongada, comorbilidades como diabetes o enfermedad cardiovascular, sexo masculino y raza negra
- Factores del cáncer: Estado avanzado de la enfermedad, expresión de receptores hormonales positivos y hospitalización prolongada.
- Factores del tratamiento: Cirugía oncológica y reconstructiva, uso de tamoxifeno e inhibidores de ciclinas (hasta un 8% de las pacientes en estudios de la vida real, pueden desarrollar ET,⁶⁵ quimioterapia, uso de eritropoyetina, catéteres venosos centrales⁶⁶

Prevención y manejo:

- Estrategias de prevención:
 - En cirugía oncológica o reconstructiva, se recomienda trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), en pacientes de alto riesgo y movilización temprana postoperatoria⁶⁴

- Evaluar el riesgo trombotico con escalas como la de Khorrana y considerar trombopprofilaxis en pacientes con factores de riesgo adicionales
 - Trombopprofilaxis primaria: En pacientes con alto riesgo, considerar anticoagulaci3n profiláctica con HBPM o inhibidores directos del factor Xa en situaciones específcas
- Monitoreo estrecho: En pacientes bajo tratamiento hormonal, terapia con CDK4/6, uso de eritropoyetina o postoperatorio, evaluar sntomas de trombosis y ajustar medidas preventivas segun el riesgo individual⁶⁵
- Tratamiento. En caso de ET, la anticoagulaci3n con HBPM seguido de rivaroxabán o apixabán es la primera línea, considerando la seguridad en pacientes con trombocitopenia o alto riesgo de sangrado. El tiempo de anticoagulaci3n debe ser individualizado y se recomienda la valoraci3n por hematología y/o angiología

1.16 Hiperglicemia inducida por inhibidores de PI3K

El uso de inhibidores de PI3K ha adquirido una relevancia creciente en el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, particularmente en pacientes con mutaciones activadoras en la vía PI3K. Estos agentes (everolimus, alpelisib, capivasertib), al combinarse con terapia endocrina, han demostrado una mejora significativa en la supervivencia libre de progresi3n, posicionándose como una opci3n terapéutica clave en este subgrupo de pacientes.⁶⁶

Los reportes indican que la hiperglucemia de cualquier grado oscila entre el 16.3% y el 63%, mientras que los eventos grado 3 o mayores fluctúan entre el 2.3% y el 38%, destacándose alpelisib como el agente con mayor proporci3n de casos severos.^{67,68} La hiperglucemia es uno de los eventos adversos más comunes relacionados con los inhibidores de PI3K, debido a su impacto directo en la homeostasis de la glucosa, produciendo rápidamente resistencia a la insulina.⁶⁹ Este efecto adverso es dosis dependiente, puede desarrollarse tempranamente, generalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento, y varía en severidad desde hiperglucemia leve, hasta casos graves que requieren hospitalizaci3n.⁷⁰

Las manifestaciones clínicas de la hiperglucemia asociada a inhibidores de PI3K, pueden variar desde una hiperglucemia asintomática, detectada únicamente en pruebas de laboratorio, hasta sntomas más severos como poliuria, polidipsia, fatiga e, incluso, cetoacidosis diabética en casos extremos. Los factores de riesgo incluyen la presencia de diabetes mellitus preexistente o alteraciones en el metabolismo de la glucosa, edad mayor en el paciente, un índice de masa corporal elevado y el uso concomitante de corticosteroides u otros agentes que puedan exacerbar la hiperglucemia.

mia.⁷¹ Aunque la mayoría de los ensayos clínicos excluyeron a pacientes con diabetes mellitus preexistente, en la práctica clínica real, el tratamiento puede considerarse en casos con control glucémico óptimo, siempre que se asegure un monitoreo cuidadoso.

Prevención, monitoreo e intervenciones iniciales:

- Evaluar la glucosa plasmática en ayuno y la hemoglobina glucosilada (HbA1c) antes de iniciar el tratamiento
- Monitorización regular de glucosa durante las primeras semanas de terapia
- Implementar cambios en el estilo de vida: Dieta adecuada y ejercicio.
- Se recomienda referir oportunamente a endocrinología a pacientes mayores de 65 años, con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), HbA1c entre 5.7-6.4% y uso de medicamentos que aumentan la glucosa, debido a su alto riesgo de hiperglucemia
- Es crucial contar con una valoración por endocrinología, antes de considerar el uso de inhibidores de PI3K, como alpelisib, en pacientes con diabetes tipo 2 o HbA1c entre 6.5% y <8.0%⁷¹

Recomendaciones y tratamiento de hiperglucemia inducida por inhibidores de PI3K:

- Uso de metformina profiláctica en pacientes con alto riesgo de desarrollo de hiperglucemia a dosis de 2000 - 2500mg al día
- Considerar metformina como primera línea en hiperglucemia leve a moderada
- Considerar inhibidores de SGLT2, tiazolidinedionas o agonistas de GLP-1 en pacientes con hiperglucemia más severa o persistente, según tolerancia y perfil clínico⁷²
- Insulina en casos de hiperglucemia refractaria, severa o cetoacidosis diabética
- Reducción de la dosis en hiperglucemia refractaria a tratamiento o interrupción temporal del inhibidor de PI3K en casos graves, según la evaluación clínica⁷¹

1.17 Rash cutáneo asociado a inhibidores PI3K

La vía PI3K desempeña un papel crucial en la homeostasis de la piel, incluida la barrera epidérmica, la regeneración de folículos pilosos y la cicatrización. Las células productoras de histamina y eosinófilos pueden contribuir al desarrollo de erupciones en pacientes tratados con alpelisib, las cuales suelen ser maculopapulares, pruriginosas y consistentemente relacionadas con una reacción de hipersensibilidad.⁷³

Tabla 1. Recomendaciones y tratamiento de
 hiperglucemia inducida por inhibidores de PI3K

Grado / Definición	Síntomas clínicos	Recomendaciones
Grado 1 Glucosa en sangre en ayunas > LSN (límite superior normal) hasta 160mg/dL.	Asintomático o con síntomas mínimos	Cambios en el estilo de vida: dieta y ejercicio regular Metformina como primer agente hipoglucemiante en pacientes sin contraindicación Monitorizar los niveles de glucosa en sangre regularmente
Grado 2 Glucosa en sangre en ayunas >160mg/dL hasta 250mg/dL.	Poliuria, polidipsia, fatiga leve	Ajustar dieta, actividad física. Considerar añadir un segundo agente hipoglucemiante, como tiazolidinedionas o inhibidores de SGLT2, en función de la evaluación clínica Monitorear estrechamente la evolución de los niveles de glucosa Referir a endocrinología para ajuste del tratamiento
Grado 3 Glucosa en sangre en ayunas >250mg/dL hasta 500mg/dL; intervención médica indicada	Poliuria, polidipsia, fatiga severa, pérdida de peso no intencional	Suspender temporalmente (hold) el inhibidor de PI3K hasta que los niveles de glucosa se controlen (<160mg/dL) Iniciar insulina o intensificar tratamiento hipoglucemiante. Referir a endocrinología para ajuste del tratamiento
Grado 4 Glucosa en sangre en ayunas >500mg/dL; intervención médica urgente indicada	Deshidratación severa, letargo, confusión, cetoacidosis diabética (CAD).	Hospitalización inmediata. Manejo con insulina intravenosa, corrección de líquidos y electrolitos

La incidencia de rash varía dependiendo del inhibidor utilizado, con tasas reportadas de cualquier grado entre el 25% - 40%, con reporte de eventos grado 3 de menos del 10% de los casos.^{67,68} El rash asociado a inhibidores de PI3K puede estar influido por antecedentes de alergias cutáneas, predisposición genética, uso de medicamentos sensibilizantes y exposición prolongada a estos fármacos anti PI3K.⁷⁴

Prevención:

- Higiene adecuada de la piel con productos suaves y emolientes
- Uso regular de protector solar para prevenir la fotosensibilidad

- Considerar antihistamínicos profilácticos en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas

Tratamiento:

Se sugiere el uso de antihistamínicos no sedantes (por ejemplo Loratadina) para la prevención de rash asociado a tratamiento.

- Grados 1-2: Iniciar tratamiento con antihistamínicos no sedantes. En caso de prurito persistente, considerar combinarlos con antihistamínicos sedantes. Aplicar corticosteroides tópicos de baja a mediana potencia según la severidad del rash. Si la superficie corporal afectada es >10%, realizar valoración por dermatología y evaluar el uso de corticosteroides orales en casos necesarios
- Grado 3: Iniciar tratamiento con corticosteroides orales sistémicos (prednisona 0.5–1 mg/kg/día). Suspender temporalmente el inhibidor de PI3K, hasta que el rash mejore a grado 1. Solicitar valoración urgente por dermatología para manejo especializado
- Grado 4: Suspender de forma definitiva el tratamiento con inhibidor de PI3K. Iniciar tratamiento con corticosteroides sistémicos de forma inmediata. Referir al paciente para manejo intensivo por dermatología y, de ser necesario, otros especialistas

1.18 Neumonitis asociada a tratamiento sistémico

La neumonitis se define como una inflamación no infecciosa del parénquima pulmonar inducida por medicamentos. Su incidencia varía dependiendo del tipo de tratamiento oncológico. Por ejemplo, el uso de trastuzumab-deruxtecan se ha asociado a tasas de neumonitis que oscilan entre un 5-15%,⁷⁵ mientras que con los ICIs se han reportado tasas de 2-5%.⁷⁶ Los inhibidores de ciclinas 4/6, el everolimus y ciertos agentes quimioterapéuticos también han sido asociados con este evento adverso, aunque con una frecuencia en general de 1-3%.⁷⁷

La presentación clínica de la neumonitis puede ser variable, desde casos asintomáticos detectados en imágenes, hasta cuadros graves con insuficiencia respiratoria. Los síntomas incluyen:

- Disnea progresiva
- Tos seca persistente
- Hipoxemia en casos avanzados
- En las imágenes torácicas (tomografía computarizada), se pueden observar patrones de opacidades en vidrio esmerilado, consolidaciones parcheadas, o infiltrados intersticiales difusos⁷⁸

Los factores de riesgo para desarrollar neumonitis asociada a tratamiento sistémico incluyen antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o fibrosis pulmonar, tabaquismo activo o previo, exposición previa a radioterapia torácica y edad avanzada, pero es importante mencionar que la penumonitis puede desarrollarse en pacientes sin factores de riesgo.⁷⁹

Recomendaciones para la prevención y monitoreo:

- Evaluar función pulmonar basal mediante espirometría, oximetría y monitoreo regular de síntomas respiratorios
- Realizar tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) previo al tratamiento, si se sospecha riesgo elevado y monitoreo mediante TCAR cada 9-12 semanas (realizarla antes si se considera clínicamente adecuado)
- En caso de sospecha, el uso de cultivos y laboratorios adicionales, para descartar otras etiologías de neumonitis
- No se recomienda realizar biopsia pulmonar de forma rutinaria para diagnosticar neumonitis asociada a tratamiento sistémico. Sin embargo, en casos específicos, la biopsia puede ser útil para descartar otras entidades relacionadas⁸⁰

Tabla 2. Manejo por grado de severidad:⁸¹

Grado	Características	Recomendaciones
1	Asintomático, cambios radiológicos únicamente	• Suspender el tratamiento sistémico y reevaluar para su reintroducción futura. • Valoración por neumología. • Monitoreo clínico frecuente (evaluación de síntomas y SO2) cada 2-7 días. • Realización de TCAR cada 1 – 2 semanas. Considerar esteroides sistémicos.
2	Síntomas leves a moderados, sin hipoxemia	• Suspender el tratamiento oncológico (en general no se recomienda reintroducción futura del tratamiento particularmente cuando la neumonitis está asociada al uso de trastuzumab deruxtecan, pero deberá individualizarse por paciente). • Iniciar corticosteroides sistémicos (prednisona 1 mg/kg/día). • Monitoreo clínico frecuente (evaluación de síntomas y SO2) cada 2 – 7 días. • Realización de TCAR cada 1 - 2 semanas. • Descartar etiologías adicionales.

Continúa en la pág. 221

Tabla 2. Manejo por grado de severidad:⁸¹

Grado	Características	Recomendaciones
3	Síntomas severos, hipoxemia o compromiso significativo de la función respiratoria	• Suspender el tratamiento sistémico y evaluación urgente por neumología. • Hospitalización o transferir a cuidados intensivos para manejo avanzado y descartar otras etiologías / realización de TCAR. • Iniciar corticosteroides sistémicos (prednisona 1-2mg/kg/día o metilprednisolona IV 500 – 1000mg/día por 3 días).
4	Insuficiencia respiratoria o riesgo vital	• En caso de no mejoría con esteroides, considerar el uso de otros agentes inmunosupresivos (Infliximab o micofenolato).

2. Toxicidad por radioterapia

El empleo de radioterapia conformacional 3D con planeación basada en volúmenes, el apego estricto a las dosis de tolerancia de cada órgano cercano a la zona de irradiación y la educación al paciente, es obligatorio. 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.⁸²⁻⁸⁴

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.^{85,86}

2.1 Toxicidad aguda

- **Fatiga:** Es mayor a la mitad del tratamiento y permanece así hasta 4-8 semanas posteriores al término de la RT⁸⁷
- **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 la radioterapia⁸⁸
- **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 estrecho⁸⁹⁻⁹¹

- Toxicidad por fenitoína en personas con metástasis cerebrales: El síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica) es una toxicodermia poco frecuente y rápidamente progresiva que, aunque poco frecuente, puede presentarse cuando la radioterapia se asocia con fenitoína. Se recomienda el uso de valproato de magnesio como tratamiento anticonvulsivo, en concomitancia con radioterapia, para reducir riesgos de una complicación potencialmente mortal⁹²

2.2 Toxicidad subaguda y crónica

- 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 ésta, con seguimiento semestral, durante los siguientes 5 años⁹³
- Neumonitis: La toxicidad pulmonar se produce en 1%-5% de pacientes con cáncer de mama que reciben radioterapia. Se recomienda cumplir las dosis de referencia dependiendo del fraccionamiento utilizado (pulmón ipsilateral V20 menor a 20% en fraccionamiento convencional y V16 <15% en hipofraccionamiento moderado). 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 neumopatía^{94,95}
- Toxicidad cardíaca y cardioprotección: 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.⁹⁶ El riesgo de toxicidad tardía guarda relación con la dosis recibida y se puede manifestar con cardiopatía isquémica con una latencia de 10 años. Énfasis añadido en el empleo de técnicas modernas y cumplimiento estricto a las recomendaciones dosimétricas, que permiten disminuir la dosis media al corazón (recomendada <3.5Gy, V25<5%)^{97,98}
- Linfedema: El riesgo aumenta significativamente en personas que se someten a linfadenectomía axilar y radioterapia a pared torácica o linfadenectomía axilar y radioterapia a pared torácica y ganglios regionales.¹⁰⁰ Para mayores detalles acerca del manejo y el abordaje para pacientes que desarrollan linfedema, este tema se aborda de manera extensa en Capítulo XXII. Rehabilitación física de la paciente con cáncer de mama

- Plexopatía: Las manifestaciones se presentan entre 1-4 años posteriores al término de tratamiento^{101,102}
- 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).¹⁰³ 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). El riesgo de cáncer de pulmón se incrementa con el tabaquismo (0.3% versus 4%), y la dosis media al pulmón tiene una relación lineal para desarrollar cáncer de pulmón¹⁰⁴

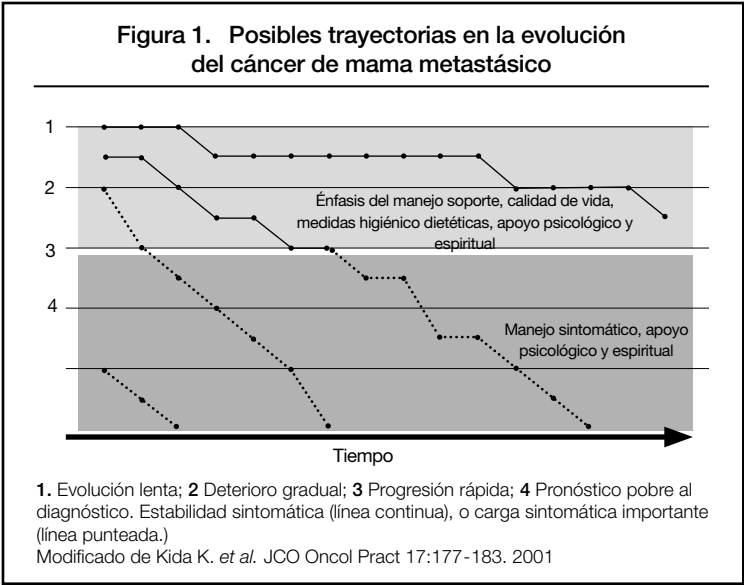
XIX. INTEGRACIÓN DE CUIDADOS DE SOPORTE Y PALIATIVOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO

1. Introducción

El cáncer y sus tratamientos ocasionan síntomas que impactan la calidad de vida de las pacientes y sus familias.¹⁻⁴ Las pacientes con cáncer de mama pueden presentar síntomas físicos, psicológicos y espirituales.^{5,6}

Las prioridades de soporte o cuidados paliativos de las personas con cáncer de mama avanzado varían a lo largo de la enfermedad, con cambios sintomáticos rápidamente progresivos, o bien, síntomas estables por largos periodos (**Figura 1**).⁷ 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.^{6,8}

Los cuidados paliativos consisten en 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.⁹ 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, y los costos de atención.¹⁰ 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.^{5,11,12}

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).

- 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.

Continúa en la pág. 225

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

-
- 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 and 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, usando instrumentos validados. Un buen control sintomático mejora la confianza de las personas con cáncer y sus familias.

Es esencial evaluar ocho aspectos básicos:

1. Aspectos físicos del cuidado (síntomas)
2. Aspectos psicológicos y psiquiátricos
3. Aspectos sociales
4. Aspectos espirituales, religiosos y existenciales
5. Aspectos culturales de la atención
6. Cuidado del paciente que se aproxima al final de la vida
7. Aspectos éticos de la atención
8. 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.² 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.³⁻⁶ La discusión de la evaluación oncológica-paliativa integral debe incluir la revisión de riesgos y beneficios del tratamiento y el pronóstico, además de asegurar que pacientes y cuidadores comprendan 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**).^{4,7}

3. Manejo de síntomas por el oncólogo

Los síntomas que presentan las personas con cáncer de mama se acentúan en la etapa avanzada y cerca del final de la vida, ocasionando mayor dependencia y aumentando el sufrimiento. Otros síntomas asociados a compresión medular, metástasis cerebrales, óseas, linfedema y anemia, impactan también negativamente en la calidad de vida.^{2,3}

3.1 Dolor

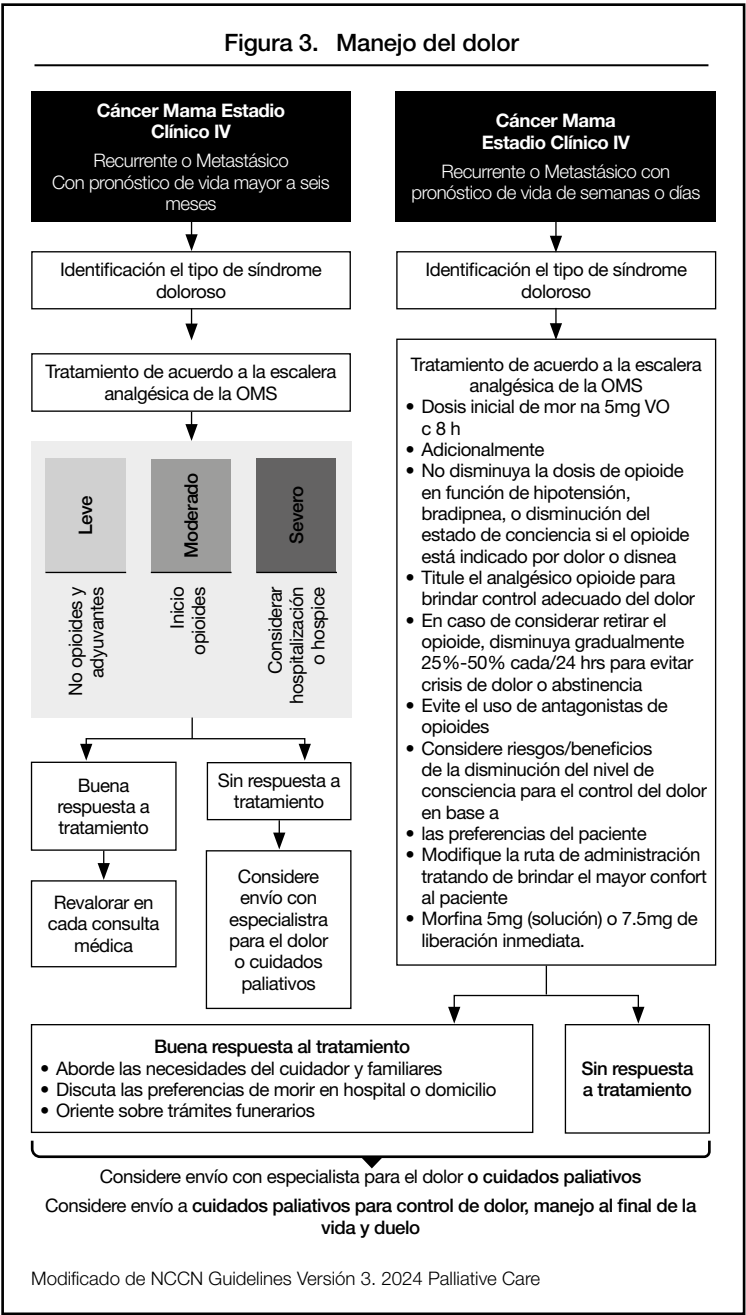
Presente hasta en el 70% de las personas con cáncer de mama avanzado debido a la progresión de la enfermedad.⁴⁻⁶ Su manejo requiere un enfoque que incluya las terapias antitumorales, terapia analgésica y atención psicológica. La causa más frecuente de dolor está relacionada con la presencia de metástasis 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 conozca las opciones farmacológicas para manejo del dolor severo, particularmente los opioides potentes (**Figura 3**). Enfatizamos la importancia de consultar a especialistas en dolor y cuidados paliativos de forma temprana para manejar el dolor.⁵ Las recomendaciones para integrar a las personas con cáncer de mama y sus cuidadores en el manejo del dolor incluyen:

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

Figura 2. Papel del oncólogo en cuidados paliativos.

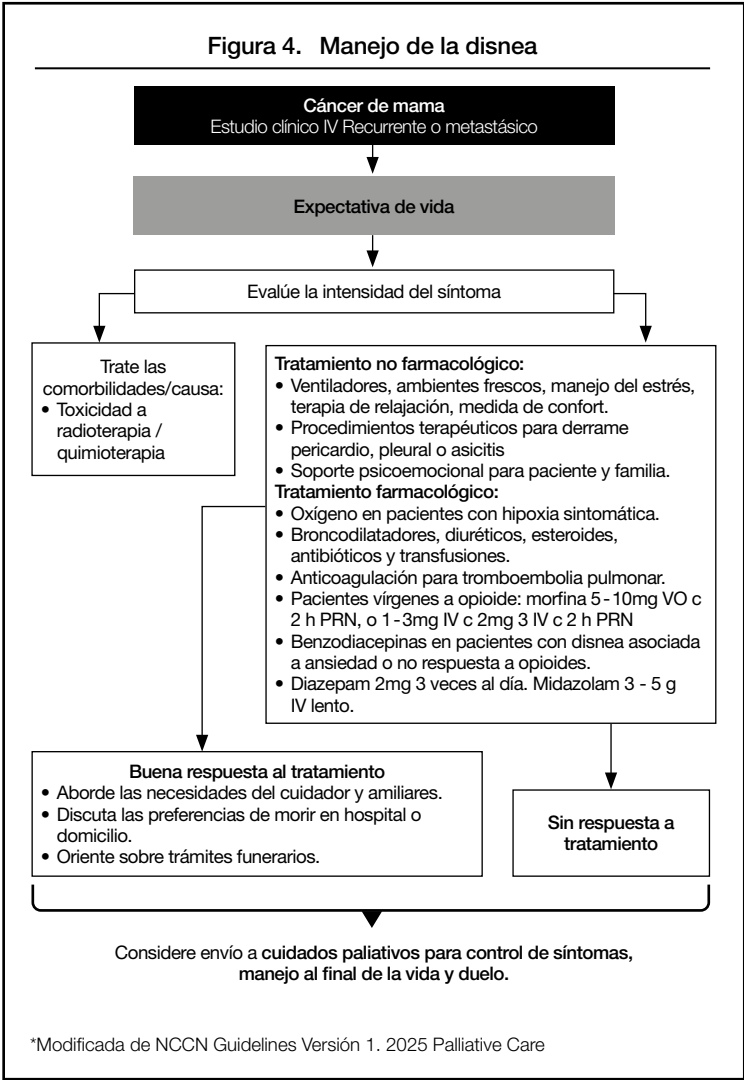


Figura 3. Manejo del dolor



3.2 Disnea

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 (**Figura 4**).⁴⁻⁶



3.3 Fatiga

Frecuente en pacientes recibiendo tratamiento y en supervivientes. La evaluación de este síntoma debe descartar factores potencialmente tratables como la anemia, disfunción tiroidea, dolor, depresión e insomnio.

3.4 Anorexia

Frecuente en pacientes con cáncer avanzado, 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

Complicación neuropsiquiátrica más frecuente en 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. Puede ser hiperactivo o hipoactivo, siendo este último más frecuente y subdiagnosticado. Existen diferentes instrumentos de tamizaje para su evaluación, siendo el más simple, el método de evaluación de confusión (CAM).

4. 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 integral de las metas de tratamiento a corto y largo plazo. En la práctica clínica, rara vez los síntomas ocurren por separado, habitualmente se presentan en grupos que comparten mecanismos subyacentes comunes en términos de severidad, creando un efecto sinérgico.

El presente capítulo no abarca la totalidad de síntomas que pueden ocurrir en las personas con cáncer de mama avanzado; sin embargo, intenta brindar 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. Indicaciones para estudios moleculares

Del 5 al 10% de los cánceres de mama se asocian a un síndrome hereditario y el 25 al 40% de estas pacientes son menores de 35 años.^{1,2} 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*, *BRIP1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D* y *NBS1*).²⁻⁶ 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. 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 a 20 años de presentar cáncer de mama contralateral es de hasta 40% y 25% para portadoras de VP en *BRCA1* y *BRCA2*, respectivamente. El riesgo acumulado a los 80 años de desarrollar cáncer de ovario es de hasta 58% con VP en *BRCA1* y hasta 29% con VP en *BRCA2*.⁷⁻⁹ 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.⁴ Es esencial que el personal de salud identifique a pacientes con alto riesgo de padecer cáncer hereditario.

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 y está indicado realizar el estudio molecular a la población de riesgo (Tabla 1).^{6,7} 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, interpretación errada de las pruebas, y consecuencias económicas.⁹

Tabla 1. Criterios de la National Comprehensive Cancer Network versión 2.2025

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.
Historia personal de cáncer a edad menor o igual a 50 años
Diagnostico a cualquier edad:
• Indicaciones terapéuticas (cáncer metastásico, HER2-). (inhibidores de PARP).
• Tumor triple negativo.
• Tumores primarios múltiples (sincrónicos o metacrónicos).

Continúa en la pág. 232

**Tabla 1. Criterios de la National Comprehensive
Cancer Network versión 2.2025**

• Cáncer de mama lobulillar con historia personal o familiar de cáncer gástrico difuso. • Varón con cáncer de mama. • Ascendencia judía Askenazi.
Historia familiar:
• ≥ 1 familiar cercano con: cáncer de mama ≤ 50 años • Hombre con cáncer de mama. • Cáncer de ovario epitelial (incluidos de trompas y de peritoneo) • Cáncer de páncreas. • Cáncer de próstata metastásico, de alto o muy alto riesgo. • ≥ 3 diagnósticos de cáncer de mama en el paciente y / o familiares cercanos (1º, 2º o 3er grado). • ≥ 3 familiares cercanos con 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 están limitados por 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.⁶⁻¹⁰ Los genes que debe incluir un panel dependerá de la historia personal, familiar, preferencias de los pacientes y acceso a los mismos. Los genes con una fuerte recomendación de ser incluidos en el panel son *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*. Otros genes de alto riesgo como *CDH1*, *PTEN*, *STK11* y *TP53* se asocian a síndromes específicos y por su prevalencia baja en la población, si la historia personal o familiar no son sugerentes pueden no incluirse. Genes de riesgo moderado o con menor impacto en el manejo médico son *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *NF1* pueden considerarse adicionalmente. 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. En menores de 18 años, las pruebas genéticas generalmente no se recomiendan cuando los resultados no impactan el manejo médico, aunque puede solicitarse cuando se sospechen VP en *TP53* o *NF1*.¹⁰

El fenotipo tumoral triple negativo se relaciona principalmente con variantes patogénicas en *BRCA 1* en hasta 20% de los casos.¹¹⁻¹³ En población mexicana un 30-40% de los casos puede tener una delección fundadora en *BRCA1* que consiste en la pérdida de los exones 9 al 12, por lo que debe buscarse intencionadamente.¹⁴

2. Seguimiento de paciente portador de VP de genes de alto riesgo

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;⁸ 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 mamario y examen clínico mamario anual a partir de los 35 años. Se debe considerar 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) especialmente en portadores de VP en *BRCA2*.

3. Quimioprevención y otros procedimientos en pacientes con VP de genes de alto riesgo

La quimioprevención con tamoxifeno e inhibidores de la aromataasa,¹⁵ la mastectomía reductora de riesgo y la combinación de mastectomía/ooforectomía - salpingectomía,^{1,16} 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 del cáncer mamario).

XXI. ASPECTOS PSICO-ONCOLÓGICOS DEL CÁNCER MAMARIO

El diagnóstico de cáncer mamario posee un significado amenazador para la paciente y se presenta como un riesgo prematuro de muerte. Este efecto dependerá de una variedad de factores como la edad, la situación socioeconómica, antecedentes de problemas de salud mental previos, el afrontamiento ante la enfermedad y el nivel de apoyo social.

1. Evaluación psicológica

Dentro de los problemas psicológicos más prevalentes en pacientes con cáncer de mama está 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”.¹

En este grupo de pacientes el distrés, depresión y ansiedad constituyen los problemas de salud mental más prevalentes. Estas afectaciones están asociadas a problemas de sueño, dolor y fatiga, principalmente en pacientes con cáncer metastásico.² Es fundamental el diagnóstico oportuno y tratamiento psicosocial de estos problemas de salud mental, así como la evaluación del tipo de afrontamiento, ya que puede influir en la comunicación médico-paciente, el autocuidado, la adhesión terapéutica y la calidad de vida. Pueden presentarse efectos en la sexualidad, afectación cognitiva, alteraciones en la imagen corporal, problemas de relación de pareja, en el cuidado de los hijos, estigmatización y percepción de discriminación.

En las mujeres jóvenes pueden existir preocupaciones sobre la fertilidad futura, por lo que se deben brindar estrategias de afrontamiento adaptativo, fomentar la autoestima y facilitar la asistencia a grupos de apoyo o asociaciones para compartir experiencias comunes.^{3,4}

En sobrevivientes pueden presentarse sintomatología ansiosa, miedo a la recurrencia, menor función ejecutiva, alteraciones en la memoria de trabajo y problemas de concentración.

Se ha identificado que los cuidadores (as) primarios (as) de este grupo de pacientes presentan afectaciones psicosociales como ansiedad, depresión, sobrecarga y menos conductas de autocuidado. Además, se ha reportado que el cáncer impacta significativamente en la relación de pareja. Las 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.⁵ La **Tabla 1** muestra los aspectos de evaluación y tratamiento.

Tabla 1. Evaluación y tratamiento psico-oncológico

Objetivo	Instrumento	Periodo de tratamiento	Alternativas terapéuticas
Pacientes con cáncer de mama			
Evaluar el nivel de malestar emocional, síntomas de depresión y ansiedad	• Termómetro de Distrés. • Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9).⁶ • Escala de Ansiedad Generalizada (GAD-7)⁶	• Diagnóstico • Periodo de tratamiento	• Psico-educación • Terapia cognitivo conductual

Continúa en la pág. 235

Tabla 1. Evaluación y tratamiento psico-oncológico

Objetivo	Instrumento	Periodo de tratamiento	Alternativas terapéuticas
Pacientes con cáncer de mama			
Evaluar el miedo a la recurrencia	• Escala de Preocupaciones Acerca del Cáncer (CARS)⁷	• Periodo de seguimiento	• Terapia cognitivo conductual.
Dignidad y necesidades existenciales	• Inventario de Dignidad del Paciente (PDI)	• Tratamiento paliativo	• Terapia de dignidad
Parejas y cuidadores primarios informales de las pacientes			
Conocer el grado de ajuste (acuerdo) que consideran las parejas dentro de su relación	• Escala de Ajuste Diádico	• Diagnóstico • Inicio de tratamiento • Periodo de tratamiento	• Información • Psico-educación • Terapia cognitivo conductual.
Evaluar el nivel de sobrecarga y afrontamiento asociado al cuidado de la paciente	• Escala de evaluación de Desgaste de Zarit⁸ • Inventario de Afrontamiento COPE breve⁹	• Periodo de tratamiento • Tratamiento paliativo	• Psico-educación • Terapia cognitivo conductual.

Las escalas pueden consultarse en el siguiente link:

2. Terapia psicológica

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es la alternativa terapéutica para población oncológica que presenta afectaciones psicológicas. El objetivo de esta terapia es modificar las cogniciones y conductas que complican

los problemas de salud corrigiendo patrones de pensamiento y creencias desadaptativas, mejorando los recursos de afrontamiento y promoviendo la autorregulación emocional.

Los objetivos de la TCC incluyen: 1) abordaje de problemas psicológicos asociados al diagnóstico, tratamiento, periodo de seguimiento, y 2) manejo de efectos secundarios del tratamiento como náusea, vómito, dolor, insomnio, incontinencia y disfunción sexual.

Estas pacientes pueden beneficiarse de diferentes formas de intervención psicológica profesional, incluyendo:

- Intervenciones educativo-informativas (consejería)
- Intervenciones psicoterapéuticas individuales (conductuales, cognitivas, dinámicas)
- Intervenciones mediadas por procesos psicológicos en grupo¹⁰

La TCC es eficaz para mejorar el control de algunos síntomas, el estado afectivo relacionado con situaciones concretas y el afrontamiento a la enfermedad.¹⁰

Otra alternativa es la consejería en pacientes que presentan síntomas psicológicos de leves a moderados. Finalmente, en pacientes con cáncer avanzado y en cuidados paliativos, la terapia de dignidad ha mostrado efectos positivos en el bienestar emocional.

3. Autocuidado

El fomento del autocuidado puede mejorar aspectos de alfabetización en salud, autoimagen, 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 profesional en psicooncología es clave para propiciar conductas adaptativas durante y posterior al tratamiento oncológico.

XXII. REHABILITACIÓN FÍSICA DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA

1. Introducción

El cáncer de mama y su tratamiento pueden impactar la funcionalidad física. Los procedimientos quirúrgicos (con o sin disección ganglionar axilar), terapia sistémica (quimioterapia, terapia de reemplazo hormonal, inmunoterapia y terapias dirigidas) y radioterapia, se asocian a complicaciones como infecciones (celulitis, erisipela, linfangitis, entre otras), seroma, hematoma, alteración en la biomecánica musculoesquelética, síndrome de la cuerda axilar, dolor fantasma, dolor neuropático, fatiga y linfedema.

La rehabilitación física oncológica tiene como objetivo principal valorar, evaluar y tratar las secuelas físicas que los tratamientos oncológicos pueden generar en los pacientes. Estas secuelas, que pueden manifestarse en cualquier fase de la enfermedad, incluyen la pérdida de funcionalidad, limitaciones en el desempeño físico, reducción de la independencia y deterioro de la calidad de vida.

La rehabilitación física en pacientes oncológicos se desarrolla a través de tres etapas fundamentales:

- Preventiva: Diseñada para reducir el impacto y la severidad de discapacidades anticipadas
- Restaurativa: Enfocada en recuperar el estado premórbido, promoviendo la funcionalidad sin discapacidades significativas
- De soporte: Ayuda a las pacientes a superar las dificultades derivadas de la enfermedad y su tratamiento, ofreciendo herramientas para fomentar una sensación de control y adaptarse a las nuevas circunstancias

El ejercicio físico, el yoga y técnicas como la liberación miofascial han demostrado beneficios en la movilidad del hombro, el dolor y la fatiga. Un enfoque individualizado basado en las necesidades específicas de cada paciente es crucial para optimizar los resultados y mejorar la calidad de vida a corto y largo plazo.¹

2. Síndrome de la cuerda axilar (SCA)

El SCA afecta aproximadamente al 30% de las pacientes, especialmente mujeres jóvenes y delgadas que han tenido entre 1 y 3 ganglios linfáticos retirados.^{2,3} Se caracteriza por bandas rígidas y dolorosas que se extienden desde la axila al brazo, limitando el movimiento y provocando dolor.⁴

El SCA aparece frecuentemente en las primeras semanas⁵ y su tratamiento incluye terapia manual y el drenaje linfático.^{6,7} La radioterapia axilar puede agravar la morbilidad, predisponiendo a fibrosis y linfedema.^{3,8,9}

3. Movilidad del hombro y prevención de complicaciones postquirúrgicas

En personas tratadas con intención curativa debe brindarse capacitación sobre manejo de la cicatriz y movilización de fascia una vez retirados los puntos y drenajes. Esto puede reducir adherencias en planos profundos, mejorar la flexibilidad y movilidad, disminuir el grosor de la cicatriz y piel sana circundante, y 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 postquirúrgico, mediante flexión y extensión del hombro con el codo flexionado a 90°. No deben hacerse movimientos de abducción del 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.

4. Linfedema

El linfedema se caracteriza por un aumento anormal de líquido linfático en el espacio intersticial, lo que provoca un incremento progresivo del volumen en una extremidad o región corporal, acompañado de disminución en la capacidad funcional e inmunológica, aumento de peso y cambios morfológicos. Las personas sometidas a disección axilar tienen un mayor riesgo de desarrollar linfedema, especialmente si se extirpa un gran número de ganglios linfáticos o se combina con radioterapia. Factores como el sobrepeso y la obesidad incrementan este riesgo e impactan negativamente en los resultados del tratamiento, exacerbando las complicaciones funcionales y estéticas asociadas.¹⁰⁻¹³ Instaurar una rehabilitación oportuna es fundamental.¹⁴

El linfedema tiene como complicaciones:¹⁵

- 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

4.1 Etapas del linfedema

Etapa 0: de latencia. Sin datos clínicos de linfedema.

Etapa I: reversible. Aumento evidente de volumen. Puede mejorar con medidas posturales como elevación, pero no detiene su progresión. Consistencia tisular blanda.

Etapa II: espontáneamente irreversible. El volumen del miembro se incrementa significativamente. Fibrosis linfática (zonas de mayor estancamiento). El volumen no mejora con medidas posturales y presenta una consistencia tisular duro-elástica.

Etapa III: linfoestática. El volumen del miembro aumenta significativamente. Consistencia tisular dura, acompañada de pliegues cutáneos, fibrosis linfática (zonas de mayor estancamiento). Susceptible a infecciones y limitación funcional severa.

4.2 Manejo del linfedema

Se recomienda apegarse a una serie de cuidados para optimizar la funcionalidad y capacidad linfática:

- Aplicar termoterapia o crioterapia en el cuadrante afectado.
- Evitar masajes en el cuadrante afectado
- Evitar saunas, vapores y tinas calientes.
- Uso de diuréticos solamente por indicación médica.
- Progresión guiada en levantamiento de objetos pesados

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 actividades de esfuerzo en el hogar y en el ámbito laboral.

El tratamiento indicado para linfedema es la terapia descongestionante compleja (TDC)^{16,17} o tratamiento físico combinado (TFCL),¹ que es la combinación de técnicas secuenciales para permeabilizar el drenaje linfático adecuado y la liberación de fibrosis.

Aunque el linfedema no tiene cura, este tratamiento puede reducirlo y controlarlo.

Los 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 multicapas o dispositivos inelásticos con velcro y prendas de compresión médica
- Ejercicios mioinfoquínéticos¹
- Vendaje neuromuscular (no indispensable)
- Presoterapia secuencial (no indispensable)

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

El vendaje neuromuscular con la técnica adecuada y respetando la anatomía linfática se coloca con la intención de estimular el drenaje linfático (TDC); gracias a la elasticidad y adhesivo en S del vendaje, fisiológicamente estimula los receptores aferentes, ejerciendo un cambio de presión intersticial complementando favorablemente la intervención.²

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. Siempre aplicar el DLM antes de la presoterapia.

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.³ 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;⁴ alteración de la imagen corporal, y disminución de la libido.⁵

5. 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.^{11,12}

La intención de la terapia de rehabilitación en pacientes con enfermedad avanzada es por lo tanto mantener la autosuficiencia el mayor tiempo posi-

ble, 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 Y DE OTROS GRUPOS VULNERABLES

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 cada individuo, al tiempo que se tenga el mismo acceso a los recursos, así como la misma capacidad de participar en los aspectos de la sociedad. La equidad de género también implica abordar y desafiar las normas, además de los estereotipos sociales y culturales, que refuerzan tanto la discriminación, como la desigualdad.

La equidad de género para los pacientes con cáncer de mama se refiere a garantizar que las personas reciban un trato justo, a la vez que 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, de manera accesible 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 tanto estudios de investigación como 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 más recursos en todos los aspectos sociales, psicológicos y culturales del cáncer de mama, que pueden diferir según el género.

2. Atención a grupos vulnerables

De acuerdo a la encuesta nacional de salud (ENSANUT 2018-19), el 18.7% de la población no tiene acceso a los servicios de salud.¹ 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.¹ 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.² El concepto de trato adecuado (o digno) se refiere a la dimensión interpersonal de la atención y se fundamenta en los derechos humanos.³

Swami⁴ 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 son objeto de 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 comprobados en su eficacia.⁵ En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha lanzado la Iniciativa Mundial contra el Cáncer de Mama, que tiene como objetivo reducir en un 2.5% anual, la mortalidad mundial por esa enfermedad, con lo cual entre 2020 y 2040 se evitarían 2.5 millones de muertes por cáncer de mama en todo el mundo. En caso de cumplirse ese objetivo, para 2030 se evitarían el 25% de las muertes por cáncer de mama entre las mujeres menores de 70 años, y para 2040 esa proporción sería del 40%. Los tres pilares para alcanzar ese objetivo son: la promoción de la salud para una detección precoz, el diagnóstico oportuno y la gestión integral del cáncer de mama.⁶

Un punto clave para alcanzar este objetivo es la educación para mejorar su conocimiento de los signos y síntomas del cáncer de mama 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
- Fomentar los tres pilares de la OMS: promoción de la salud, diagnóstico oportuno y abordaje integral del cáncer de mama
- Aumentar el acceso a las pruebas de detección del cáncer de mama con referencia pronta a los centros especializados.
- Incrementar la disponibilidad de atención especializada del cáncer en áreas desatendidas
- Mejorar la navegación del paciente, especialmente en poblaciones vulnerables
- Resolver las barreras culturales y lingüísticas, a través de brindar servicios de traducción, así como 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, para mejorar la comprensión sobre el mismo e impactar favorablemente en las poblaciones vulnerables, además de que se 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.¹

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 por 100,000 individuos/año y 5.9 por 100,000 individuos en población de hombres transgénero.⁸

Hasta el momento no se ha reportado una mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres trans, sin embargo si una incidencia mayor que en hombres cisgénero.⁷⁻¹⁰

La edad media al diagnóstico de cáncer de mama en población transgénero oscila entre 47-51 años (menor que en la población general).⁷⁻¹¹

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 o que su uso esté contraindicado por esta razón.¹²⁻¹⁴

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.⁸⁻¹² 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:¹²

- 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 menor de 5 años.^{8,12}

Para los hombres trans sin mastectomía total se recomienda mastografía anual a partir de los 40 años de edad (un tamizaje similar a mujeres cisgénero).^{8,9}

En caso de tener tejido residual mamario que no pueda ser evaluado por mastografía, se puede considerar el uso de ultrasonido o resonancia magnética.⁸

En hombres transgénero con tejido mamario y edad >30 años, se recomienda la realización de mastografía o ultrasonido o resonancia magnética, en caso de:¹²

- 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 mayor a 20% de padecer cáncer de mama.⁸

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.¹³ En relación al fenotipo, la mitad de los casos tuvieron receptores hormonales positivos.¹⁴

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 (American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Transgender Breast Cancer Screening 2021).
 - El tratamiento debe ser extrapolado a la población cisgénero. En caso de uso de terapia hormonal para afirmación de género se deberá considerar el probable impacto de esta terapia en el riesgo de recurrencia o progresión (de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama), siempre tomando en cuenta las preferencias del paciente para la toma de decisiones.¹⁵

Finalmente, es fundamental que los materiales de información otorgados a la población acerca de los programas de tamizaje, diagnóstico y tratamiento sean siempre inclusivos.

Referencias

I. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

1. The Global Cancer Observatory, Globocan 2022. International Agency for Cancer Research. Global Trends in Cancer.
2. Rodríguez-Cuevas SA, Guisa-Hohenstein F, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca R, Capurso-García M, Ruvalcaba-Limón E, Ramírez-Bollas J, Rodríguez-Flores G, Madero-Preciado L, Serratos-Garduño E. Resultados del primer programa de detección oportuna de cáncer de mama en México mediante pesquisa con mastografía. *Gac Mex Oncol*. 2009;8(3):83-96.
3. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Anuario de morbilidad 2015.
4. Rodríguez-Cuevas SA, Macías CG, Franceschi D, Labastida S. 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.
5. Grajales-Alvarez R, Gutiérrez-Mata A, Pichardo-Piña C, Gutiérrez-De la Barrera M, Dip-Borunda K. Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer in a Mexican Population. *JCO Glob Oncol*. 2024 Feb;10:e2300233. doi: 10.1200/GO.23.00233.
6. Unger-Saldaña K, Bandala-Jacques A, Huerta-Gutiérrez R, Zamora-Muñoz S, Hernández-Ávila JE, Cabrera-Galeana P, Mohar A, Lajous M. Breast cancer survival in Mexico between 2007 and 2016 in women without social security: a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Jun 24;23:100541. doi: 10.1016/j.lana.2023.100541.
7. Soto-Perez-de-Celis E, Chavarri-Guerra Y. National and regional breast cancer incidence and mortality trends in Mexico 2001-2011: Analysis of a population-based database. *Cancer Epidemiol*. 2016 Apr;41:24-33. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.007.

II. FACTORES DE RIESGO E INTERVENCIONES EDUCATIVAS

1. DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Lippincott Williams & Wilkins; 2023.
2. Reynoso-Noverón N, Villarreal-Garza C, Soto-Perez-de-Celis E, Arce-Salinas C, Matus-Santos J, Ramírez-Ugalde MT, Alvarado-Miranda A, Cabrera-Galeana P, Meneses-García A, Lara-Medina F, Bargalló-Rocha E, Mohar A. Clinical and Epidemiological Profile of Breast Cancer in Mexico: Results of the Seguro Popular. *J Glob Oncol*. 2017 Dec;3(6):757-764. doi: 10.1200/JGO.2016.007377. Epub 2017 Feb 8.
3. Elme A, Utriainen M, Kellokumpu-Lehtinen P, Palva T, Luoto R, Nikander R, Huovinen R, Kautiainen H, Järvenpää S, Penttinen HM, Vehmanen L, Jääskeläinen AS, Ruohola J, Blomqvist C, Saarto T. Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. *Anticancer Res*. 2013 Apr;33(4):1595-602.
4. Sanft T, Day A, Peterson L, Rodriguez MA, Ansbach S, Armenian S, Baker KS, Ballinger T, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Dickinson K, Fairman NP, Friedman DL, Goldman M, Henry NL, Hill-Kayser C, Hudson M, Khakpour N, Koura D, McDonough AL, Melisko M, Mooney K, Moore HCF, Moryl N, Neuman H, O'Connor T, Overholser L, Paskett ED, Patel C, Pirl W, Porpiglia A, Ruddy KJ, Schapira L, Shockney L, Smith S, Syrjala KL, Tevaarwerk A, Yang EH, Zee P, McMillian NR, Freedman-Cass DA. NCCN Guidelines® Insights: Survivorship, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022 Oct;20(10):1080-1090. doi: 10.6004/jnccn.2022.0052. PMID: 36240847.
5. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, Ferlay J, Miranda JJ, Romieu I, Dikshit R, Forman D, Soerjomataram I. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):36-46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71123-4. Epub 2014 Nov 26.
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;22(10):1249-56.

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. Consultado 10 de diciembre de 2022. Disponible en: https://www.cosa.org.au/media/1064/cosa_report_cca-ideal-oncology-curriculum_2007.pdf
11. Lineamiento Técnico para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama en México. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Primera Edición, octubre 2024.
12. Leon-Rodríguez E, Molina-Calzada C, Rivera-Franco MM, Campos-Castro A. Breast self-exam and patient interval associate with advanced breast cancer and treatment delay in Mexican women. Clin Transl Oncol. Oct 2017;19(10):1276-1282. doi:10.1007/s12094-017-1666-6

III. PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

1. Freedman AN, Yu B, Gail MH, Costantino JP, Graubard BI, Vogel VG, Anderson GL, McCaskill-Stevens W. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. J Clin Oncol. 2011 Jun 10;29(17):2327-33. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0258. Epub 2011 May 2. Erratum in: J Clin Oncol. 2013 Nov 10;31(32):4167.
2. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Bisschop CN, Monnikhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Berentzen TL, Overvad K, Tjønneland A, Romieu I, Rinaldi S, Chajes V, Gunter MJ, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Mesrine S, Chang-Claude J, Kaaks R, Boeing H, Aleksandrova K, Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, Palli D, Agnoli C, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Braaten T, Borch KB, Lund E, Menéndez V, Sánchez MJ, Navarro C, Barricarte A, Amiano P, Sund M, Andersson A, Borgquist S, Olsson A, Khaw KT, Wareham N, Travis RC, Riboli E, Peeters PH, May AM. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. Int J Cancer. 2014 Dec 15;135(12):2887-99. doi: 10.1002/ijc.28926.
3. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. CA Cancer J Clin 2008;58:347-371.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. Lancet 2002;360:187-195
5. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koehlin A, Boniol M, Boyle P, Autier P. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer. 2016 Jan;52:138-54. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.063. Epub 2015 Dec 11.
6. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N Engl J Med. 2017 Dec 7;377(23):2228-2239. doi: 10.1056/NEJMoa1700732.
7. Farvid MS, Chen WY, Michels KB, Cho E, Willett WC, Eliassen AH. Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population based cohort study. BMJ. 2016 May 11;353:i2343. doi: 10.1136/bmj.i2343.
8. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N. 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 Nov 16;97(22):1652-62. doi: 10.1093/jnci/dji372. PMID: 16288118.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2025 [Internet]. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025.
10. King MC, Wiegand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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.
11. 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>
12. Visvanathan K, Hurler P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, Davidson NE, Decensi A, Fabian C, Ford L, Garber J, Katapodi M, Kramer B, Morrow M, Parker B, Runowicz C, Vogel VG 3rd, Wade JL, Lippman SM. 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. Epub 2013 Jul 8. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(34):4383.
 13. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Lyons J, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran MS, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli ML, Ward JH, Kumar R, Shead DA. 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.
 14. Nelson HD, Smith ME, Griffin JC, Fu R. 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.
 15. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; 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.
 16. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. 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
 17. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators. 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.
 18. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. 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. Epub 2010 Apr 19.
 19. DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, Taverniti C, Pacquola MG, Falcini F, Gulisano M, Digennaro M, Cariello A, Cagossi K, Pinotti G, Lazzeroni M, Serrano D, Branchi D, Campora S, Petrerà M, Buttiron Webber T, Boni L, Bonanni B. 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. Epub 2019 Apr 11.
 20. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, McTiernan A, Robbins J, Johnson KC, Martin LW, Winquist E, Sarto GE, Garber JE, Fabian CJ, Pujol P, Maunsell E, Farmer P, Gelmon KA, Tu D, Richardson H; NCIC CTG MAP.3 Study Investigators. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2381-91. doi: 10.1056/NEJMoa1103507. Epub 2011 Jun 4. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1361.

IV. DIAGNÓSTICO TEMPRANO. EVALUACIÓN DE LA MAMA POR IMAGEN

1. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Bohm-Velez M, Pisano ED, Jong RA, Evans WP, Morton MJ, Mahoney MC, Larsen LH, Barr RG, Farria DM, Marques HS, Boparai K. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299: 2151–2163.

2. Yuan WH, Hsu HC, Chen YY, Wu CH. Supplemental breast cancer-screening ultrasonography in women with dense breasts: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2020 Aug;123(4):673-688. doi: 10.1038/s41416-020-0928-1. Epub 2020 Jun 12.
3. Cárdenas Sánchez J, Bargalló Rocha JE, Cervantes Sánchez G, Arce Salinas C, Bautista Piña V, Chávez MacGregor M, Flores Balcázar CH, Lara Tamburrino MC, Lluch Hernández A, Maffuz Aziz A, Pérez Sánchez VM, Poitevin Chacón A, Salas González E, Soto Pérez de Celis E, Torrecillas Torres L, Valero Castillo V, Villaseñor Navarro Y. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 10ª rev. Colima: Consenso Cáncer Mamario; 2023. Disponible en: http://consensocancer-mamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_10aRev2023a.PDF
4. Secretaría de Salud. Lineamiento Técnico para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama en México. México: Secretaría de Salud; 2024. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/cnegr/documentos/lineamiento-tecnico-para-la-prevencion-diagnostico-tratamiento-control-y-vigilancia-epidemiologica-del-cancer-de-mama-en-mexico>,
5. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, Helvie MA, Moy L, Monsees B, Kopans DB, Eby PR, Sickles EA. Breast cancer screening for average-risk women: recommendations from the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol*. 2017 Sep;14(9):1137-43. doi: 10.1016/j.jacr.2017.06.001.
6. 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>.
7. 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. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM_229_SSA1_2002.pdf
8. American College of Radiology. ACR-AAPM-SIIM technical standard for electronic practice of medical imaging [Internet]. Reston (VA): American College of Radiology; 2022 [cited 2023 Feb 17]. p. 1-23. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/elec-practice-medimad.pdf>
9. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J, Zhang B, Payne J, Doyle G, Ahmad R. Estudio pancanadiense sobre detección mamográfica y mortalidad por cáncer de mama. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Nov;106(11):dju261. doi: 10.1093/jnci/dju261.
10. Rodríguez-Suárez I, Cruz-Cruz VM, Barreda-Escalante R. Tamizaje de cáncer de mama: lo que el médico radiólogo debería saber. *An Radiol Mex*. 2022;21(3):220-7. doi: 10.24875/ARM.21000067.
11. JNiel BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukeins JS. Screening for Breast Cancer. *Radiol Clin North Am*. 2017 Nov;55(6):1145-1162. doi: 10.1016/j.rcl.2017.06.004. PMID: 28991557.
12. 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.
13. Buchberger W, Geiger-Gritsch S, Knapp R, Gautsch K, Oberaigner W. 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. Epub 2018 Jan 31.
14. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, Durando M, Tosto S, Monetti F, Airaldi S, Bignotti B, Nori J, Bagni A, Signori A, Sormani MP, Houssami N. Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 1;34(16):1882-1888. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4147. Epub 2016 Mar 9.
15. Witten M, Parker CC. Screening Mammography: Recommendations and Controversies. *Surg Clin North Am*. 2018 Aug;98(4):667-75.
16. Engmann NJ, Scott CG, Jensen MR, Winham S, Miglioretti DL, Ma L, Brandt K, Mahmoudzadeh A, Whaley DH, Hruska C, Wu F, Norman AD, Hiatt RA, Heine J, Shepherd J, Pankratz VS, Vachon CM, Kerlikowske K. Combined effect of volumetric breast density and body mass index on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug;177(1):165-173. doi: 10.1007/s10549-019-05283-z. Epub 2019 May 25.
17. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, Izadi M, Jebsen IN, Jahr G, Krager M, Niklasen LT, Hofvind S, Gur D. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013 Apr;267(1):47-56. doi: 10.1148/radiol.12121373. Epub 2013 Jan 7.

18. Carbonaro LA, Di Leo G, Clauser P, Trimboli RM, Verardi N, Fedeli MP, Girometti R, Tafà A, Bruscoli P, Saguatti G, Bazzocchi M, Sardanelli F. Impact on the recall rate of digital breast tomosynthesis as an adjunct to digital mammography in the screening setting. A double reading experience and review of the literature. *Eur J Radiol*. 2016 Apr;85(4):808-14. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.01.004. Epub 2016 Jan 16.
19. Rafferty EA, Durand MA, Conant EF, Copit DS, Friedewald SM, Plecha DM, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis and digital mammography in dense and nondense breasts. *JAMA*. 2016; 315: 1784-6.
20. Schunemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast cancer screening and diagnosis: a synopsis of the European breast guidelines. *Ann Intern Med*. 2020; 172: 46-56.
21. Chong A, Weinstein SP, McDonald ES, Conant EF. Digital Breast Tomosynthesis: Concepts and Clinical Practice. *Radiology*. 2019 Jul;292(1):1-14. doi: 10.1148/radiol.2019180760. Epub 2019 May 14. PMID: 31084476; PMCID: PMC6604796.
22. Patel BK, Covington M, Pizzitola VJ, Lorans R, Giurescu M, Eversman W, Lewin J. 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):1395-1400. doi: 10.2214/AJR.17.18802. Epub 2018 Mar 23.
23. Loizidou K, Elia R, Pitris C. Computer-aided breast cancer detection and classification in mammography: A comprehensive review. *Comput Biol Med*. 2023 Feb;153:106554. doi: 10.1016/j.compbiomed.2023.106554. Epub 2023 Jan 13.
24. de Vries CF, Colosimo SJ, Staff RT, Dymiter JA, Yearsley J, Dinneen D, Boyle M, Harrison DJ, Anderson LA, Lip G; iCAIRD Radiology Collaboration. Impact of Different Mammography Systems on Artificial Intelligence Performance in Breast Cancer Screening. *Radiol Artif Intell*. 2023 Mar 22;5(3):e220146. doi: 10.1148/ryai.220146.
25. Tadavarthi Y, Vey B, Krupinski E, Prater A, Gichoya J, Safdar N, Trivedi H. The State of Radiology AI: Considerations for Purchase Decisions and Current Market Offerings. *Radiol Artif Intell*. 2020 Nov 11;2(6):e200004. doi: 10.1148/ryai.2020200004.
26. Rodriguez-Ruiz A, Lång K, Gubern-Merida A, Broeders M, Gennaro G, Clauser P, Helbich TH, Chevalier M, Tan T, Mertelmeier T, Wallis MG, Andersson I, Zackrisson S, Mann RM, Sechopoulos I. Stand-alone artificial intelligence for breast cancer detection in mammography: comparison with 101 radiologists. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Sep 1;111(9):916-22. doi: 10.1093/jnci/djy222.
27. Dembrower K, Crippa A, Colón E, Eklund M, Strand F; ScreenTrustCAD Trial Consortium. Artificial intelligence for breast cancer detection in screening mammography in Sweden: a prospective, population-based, paired-reader, non-inferiority study. *Lancet Digit Health*. 2023 Oct;5(10):e703-e711. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00153-X. Epub 2023 Sep 8. Erratum in: *Lancet Digit Health*. 2023 Oct;5(10):e646. doi: 10.1016/S2589-7500(23)00181-4.
28. Geis JR, Brady AP, Wu CC, Spencer J, Ranschaert E, Jaremko JL, Langer SG, Kitts AB, Birch J, Shields WF, van den Hoven van Genderen R, Kotter E, Gichoya JW, Cook TS, Morgan MB, Tang A, Safdar NM, Kohli M. Ethics of Artificial Intelligence in Radiology: Summary of the Joint European and North American Multisociety Statement. *J Am Coll Radiol*. 2019 Nov;16(11):1516-1521. doi: 10.1016/j.jacr.2019.07.028. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31585696.
29. Jaremko JL, Azar M, Bromwich R, Lum A, Alicia Cheong LH, Gibert M, Laviolette F, Gray B, Reinhold C, Cicero M, Chong J, Shaw J, Rybicki FJ, Hurrell C, Lee E, Tang A; Canadian Association of Radiologists (CAR) Artificial Intelligence Working Group. Canadian Association of Radiologists White Paper on Ethical and Legal Issues Related to Artificial Intelligence in Radiology. *Can Assoc Radiol J*. 2019 May;70(2):107-118. doi: 10.1016/j.carj.2019.03.001. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30962048.
30. Etsuji Nakai, Yumi Miyagi, Kazuhiro Suzuki, Alessandro Scoccia Pappagallo, Hiroki Kayama, Takehito Matsuba, Lin Yang, Shawn Xu, Christopher Kelly, Ryan Najafi, Timo Kohlberger, Daniel Golden, Akib Uddin, Yusuke Nakamura, Yumi Kokubu, Yoko Takahashi, Takayuki Ueno, Masahiko Oguchi, Shinji Ohno, Joseph R Ledsam, Artificial intelligence as a second reader for screening mammography, *Radiology Advances*, 1(2): July 2024, uma011, <https://doi.org/10.1093/radadv/uma011>.
31. Kim EK. Changes in cancer detection and false-positive recall in mammography using artificial intelligence: a retrospective, multireader study. *Lancet Digit Health*. 2020 Mar;2(3):e138-e148. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30003-0. Epub 2020 Feb 6. PMID: 33334578.

32. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafi H, Back T, Chesus M, Corrado GS, Darzi A, Etemadi M, García-Vicente F, Gilbert FJ, Halling-Brown M, Hassabis D, Jansen S, Karthikesalingam A, Kelly CJ, King D, Ledsam JR, Melnick D, Mostofi H, Peng L, Reicher JJ, Romera-Paredes B, Sidebottom R, Suleyman M, Tse D, Young KC, De Fauw J, Shetty S. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020 Jan;577(7788):89-94. doi: 10.1038/s41586-019-1799-6.
33. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Nature*. 2020 Oct;586(7829):E19. doi: 10.1038/s41586-020-2679-9. PMID: 31894144.
34. Potnis KC, Ross JS, Aneja S, Gross CP, Richman IB. Artificial Intelligence in Breast Cancer Screening: Evaluation of FDA Device Regulation and Future Recommendations. *JAMA Intern Med*. 2022;182(12):1306–1312. doi:10.1001/jamainternmed.2022.4969
35. Piperno G, Frei EH, Moshitzky M. Breast cancer screening by impedance measurements. *Front Med Biol Eng*. 1990;2(2):111-7. PMID: 2271409.
36. Rezaeizad Gatabi Z, Mirhoseini M, Khajeali N, Rezaeizad Gatabi I, Dabbaghianamiri M, Dorri S. The Accuracy of Electrical Impedance Tomography for Breast Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast J*. 2022 May 26;2022:8565490. doi: 10.1155/2022/8565490. PMID: 35711881; PMCID: PMC9186524.
37. Tsofin YA. MEIK v.5.6 electrical impedance mammograph [Internet]. Moscow: SIM-technika; 2025 Jan [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://impedance.com.ru/product/electrical-impedance-mammograph/meik/>
38. Murillo-Ortiz B, Hernández-Ramírez A, Rivera-Villanueva T, Suárez-García D, Murguía-Pérez M, Martínez-Garza S, Rodríguez-Penín A, Romero-Coripuna R, López-Partida XM. Monofrequency electrical impedance mammography (EIM) diagnostic system in breast cancer screening. *BMC Cancer*. 2020 Sep 14;20(1):876. doi: 10.1186/s12885-020-07283-5.
39. Hoffman RL. Thermography in the detection of breast malignancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;98(5):681–6. doi: 10.1016/0002-9378(67)90181-0.
40. Goñi-Arana A, Pérez-Martin J, Díez FJ. Breast thermography: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):295. doi: 10.1186/s13643-024-02708-9.
41. Bhimani F, Zhang J, Shah L, McEvoy M, Gupta A, Pastoriza J, Shihabi A, Feldman S. Can the Clinical Utility of iBreastExam, a Novel Device, Aid in Optimizing Breast Cancer Diagnosis? A Systematic Review. *JCO Glob Oncol*. 2023 Sep;9:e2300149. doi: 10.1200/GO.23.00149.
42. Sung JS, Stamler S, Brooks J, Kaplan J, Huang T, Dershow DD, Lee CH, Morris EA, Comstock CE. 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. doi: 10.1148/radiol.2016151419. Epub 2016 Apr 20.
43. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, McKessar M, Blome S, Noakes J. Sydney breast imaging accuracy study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. *Am J Roentgenol* 2003;180:935–940.
44. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: Use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123–134.
45. 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.
46. 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. 5th ed. Virginia: Reston; 2013.
47. Marino MA, Avendano D, Zapata P, Riedl CC, Pinker K. Lymph Node Imaging in Patients with Primary Breast Cancer: Concurrent Diagnostic Tools. *Oncologist*. 2020 Feb;25(2):e231-e242. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0427. Epub 2019 Oct 14. PMID: 32043792; PMCID: PMC7011661.
48. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, Bassett RL Jr, Hunt KK. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Sep;191(3):646-52. doi: 10.2214/AJR.07.2460. PMID: 18716089.
49. JEcanow JS, Abe H, Newstead GM, Ecanow DB, Jeske JM. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1589-612. doi: 10.1148/rg.336125060.

50. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P. Axillary surgery in breast cancer: an updated historical perspective. *Semin Oncol*. 2020;47(6):341–352.
51. Rao R, Lilley L, Andrews V et al. Axillary staging by percutaneous biopsy: Sensitivity of fine-needle aspiration versus core needle biopsy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1170–1175.
52. Guo R, Lu G, Qin B, Fei B. Ultrasound Imaging Technologies for Breast Cancer Detection and Management: A Review. *Ultrasound Med Biol*. 2018 Jan;44(1):37–70. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.09.012. Epub 2017 Oct 26.
53. Lee SH, Chang JM, Kim WH, Bae MS, Seo M, Koo HR, Chu AJ, Gweon HM, Cho N, Moon WK. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):61–9. doi: 10.1148/radiol.14132443. Epub 2014 Jun 19.
54. Barr RG, Zhang Z. Shear-wave elastography of the breast: value of a quality measure and comparison with strain elastography. *Radiology*. 2015 Apr;275(1):45–53. doi: 10.1148/radiol.14132404. Epub 2014 Nov 24.
55. Lee SH, Chang JM, Kim WH, Bae MS, Seo M, Koo HR, Chu AJ, Gweon HM, Cho N, Moon WK. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):61–9. doi: 10.1148/radiol.14132443. Epub 2014 Jun 19.
56. Butler RS, Hooley RJ. Screening Breast Ultrasound: Update After 10 Years of Breast Density Notification Laws. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jun;214(6):1424–1435. doi: 10.2214/AJR.19.22275. Epub 2020 Mar 17.
57. Berg WA, Voutsis A. Screening Breast Ultrasound Using Handheld or Automated Technique in Women with Dense Breasts. *J Breast Imaging*. 2019 Dec 5;1(4):283–296. doi: 10.1093/jbi/wbz055.
58. Jeh SK, Kim SH, Choi JJ, Jung SS, Choe BJ, Park S, Park MS. Comparison of automated breast ultrasonography to handheld ultrasonography in detecting and diagnosing breast lesions. *Acta Radiol*. 2016 Feb;57(2):162–9. doi: 10.1177/0284185115574872. Epub 2015 Mar 11.
59. Caproni N, Marchisio F, Pecchi A, Canossi B, Battista R, D'Alimonte P, Torricelli P. Contrast-enhanced ultrasound in the characterisation of breast masses: utility of quantitative analysis in comparison with MRI. *Eur Radiol*. 2010 Jun;20(6):1384–95. doi: 10.1007/s00330-009-1690-1. Epub 2009 Dec 22. P
60. Duijm LE, Guit GL, Zaat JO, Koomen AR, Willebrand D. Sensitivity, specificity and predictive values of breast imaging in the detection of cancer. *Br J Cancer*. 1997;76(3):377–81. doi: 10.1038/bjc.1997.393.
61. Kaiser WA. Breast Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques. USA. Elsevier. 2007. 228–235.
62. 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.
63. Schoub P. Understanding indications and defining guidelines for breast magnetic resonance imaging. *S Afr J Rad*. 2018;22(2), a1353. Available from: <https://doi.org/10.4102/sajr.v22i2.1353>
64. Noreña-Rengifo BD, Sanín-Ramírez MP, Adrada BE, Luengas AB, Martínez de Vega V, Guirguis MS, Saldarriaga-Urbe C. MRI for Evaluation of Complications of Breast Augmentation. *Radiographics*. 2022 Jul-Aug;42(4):929–946. doi: 10.1148/rg.210096. Epub 2022 May 13.
65. Clauser P, Mann R, Athanasiou A, Prosch H, Pinker K, Dietzel M, Helbig TH, Fuchsjäger M, Camps-Herrero J, Sardanelli F, Forrai G, Baltzer PAT. A survey by the European Society of Breast Imaging on the utilisation of breast MRI in clinical practice. *Eur Radiol*. 2018 May;28(5):1909–1918. doi: 10.1007/s00330-017-5121-4. Epub 2017 Nov 22.
66. Martínez Cutillas DMJ, Fuster Such DC, Borrás Fernández DM, Guzmán Aroca DF. Protocolo abreviado de RM para el cribado de cáncer de mama. *Seram*. 2022;1(1). Available from: <https://www.piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/9169>
67. Habib Rahbar, Savannah C. Partridge, Multiparametric MR Imaging of Breast Cancer, *Magnetic Resonance Imaging Clin N Am*. 2016, Volume 24, (1),223–238 <https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.08.012>.
68. Kataoka M, Honda M, Agawa H, Ohashi A, Sakaguchi R, Hashimoto H, Iima M, Takada M, Nakamoto Y. Ultrafast dynamic contrast-enhanced MRI of the breast: from theory to practice. *J Magn Reson Imaging*. 2023 Dec 12. doi: 10.1002/jmri.29082.
69. Dromain C, Thibault F, Muller S, Rimareix F, Delaloge S, Tardivon A, Baileyguier C. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol*. 2011 Mar;21(3):565–74. doi: 10.1007/s00330-010-1944-y. Epub 2010 Sep 14.

70. Tardivel AM, Balleyguier C, Dunant A, Delaloge S, Mazouni C, Mathieu MC, Dromain C. Added Value of Contrast-Enhanced Spectral Mammography in Postscreening Assessment. *Breast J.* 2016 Sep;22(5):520-8. doi: 10.1111/tbj.12627. Epub 2016 Jun 27.
71. Jochelson MS, Lobbes MBI. Contrast-enhanced Mammography: State of the Art. *Radiology.* 2021 Apr;299(1):36-48. doi: 10.1148/radiol.2021201948. Epub 2021 Mar 2.
72. Iglesias López Á, Bouzón Alejandro A, Abelairas López L, Mosquera Osés JJ, Varela Romero JR, Vega Chaves A. Precisión diagnóstica de la mamografía con contraste vs RM en la evaluación de la respuesta del cáncer de mama tratado con quimioterapia neoadyuvante. *Rev Senol Patol Mamar.* 2023;36(1):100415. doi: 10.1016/j.senol.2022.04.001.
73. Lee-Felker SA, Tekchandani L, Thomas M, Gupta E, Andrews-Tang D, Roth A, Sayre J, Rahbar G. Newly diagnosed breast cancer: comparison of contrast-enhanced spectral mammography and breast MR imaging in the evaluation of extent of disease. *Radiology.* 2017 Nov;285(2):389-400. doi: 10.1148/radiol.2017161592.
74. Ofri A, Moore K. Occult breast cancer: Where are we at? *Breast.* 2020 Dec;54:211-215. doi: 10.1016/j.breast.2020.10.012. Epub 2020 Oct 27.
75. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Lee CS, Destounis SV. Breast Cancer Screening for Women at Higher-Than-Average Risk: Updated Recommendations From the ACR. *J Am Coll Radiol.* 2023 Sep;20(9):902-914. doi: 10.1016/j.jacr.2023.04.002. Epub 2023 May 5.
76. Neira V P, Aguirre B. Rotura de implante mamario: hallazgos en imágenes. *Rev Med Clin Condes.* 2010;21(1):139-41.
77. Kunduri J, Miller J, Gordon O, Rickard M. False negative contrast enhanced mammography. *Breast.* 2024;74:103630. doi: 10.1016/j.breast.2023.103630.
78. Hruska CB, Corion C, de Geus-Oei LF, Adrada BE, Fowler AM, Hunt KN, Kappadath SC, Pilkington P, Pereira Arias-Bouda LM, Rauch GM. SNMMI procedure standard / EANM practice guideline for molecular breast imaging with dedicated gamma-cameras. *J Nucl Med Technol.* 2022 Jun;50(2):103-10.
79. American College of Radiology. ACR practice parameter for the performance of molecular breast imaging (MBI) using a dedicated gamma camera. 2017. Available from: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/MBI.pdf?la=en>.
80. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 4.2022. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2022 Jun 21.
81. Salvadori J, Odille F, Verger A, Olivier P, Karcher G, Marie PY, Imbert L. 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. doi: 10.1186/s40658-020-0281-8.
82. Miyake KK, Kataoka M, Ishimori T, Matsumoto Y, Torii M, Takada M, Satoh Y, Kubota K, Satake H, Yakami M, Isoda H, Ikeda DM, Toi M, Nakamoto Y. 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. doi: 10.3390/diagnostics11071267.
83. Glass SB, Shah ZA. Clinical utility of positron emission mammography. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2013 Jul;26(3):314-9. doi: 10.1080/08998280.2013.11928996.
84. Kalles V, Zografos GC, Provatopoulou X, Koulocheri D, Gounaris A. The current status of positron emission mammography in breast cancer diagnosis. *Breast Cancer.* 2013 Apr;20(2):123-30. doi: 10.1007/s12282-012-0433-3. Epub 2012 Dec 13.
85. Satoh Y, Kawamoto M, Kubota K, Murakami K, Hosono M, Senda M, Sasaki M, Momose T, Ito K, Okamura T, Oda K, Kuge Y, Sakurai M, Tateishi U, Fujibayashi Y, Magata Y, Yoshida T, Waki A, Kato K, Hashimoto T, Uchiyama M, Kinuya S, Higashi T, Magata Y, Machitori A, Maruno H, Minamimoto R, Yoshinaga K. Clinical practice guidelines for high-resolution breast PET, 2019 edition. *Ann Nucl Med.* 2021 Mar;35(3):406-414. doi: 10.1007/s12149-021-01582-y. Epub 2021 Jan 25.

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. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):500-515. doi: 10.1148/radiol.2020192534. Epub 2020 Apr 21.
3. Man V, Luk WP, Fung LH, Kwong A. The role of pre-operative axillary ultrasound in assessment of axillary tumor burden in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Nov;196(2):245-254. doi: 10.1007/s10549-022-06699-w. Epub 2022 Sep 22
4. Gippioni M, Fregatti P, Garlaschi A, Murelli F, Margarino C, Depaoli F, Baccini P, Gallo M, Friedman D. Axillary ultrasound and Fine-Needle Aspiration Cytology in the preoperative staging of axillary node metastasis in breast cancer patients. *Breast*. 2016 Dec;30:146-150. doi: 10.1016/j.breast.2016.09.009. Epub 2016 Oct 10.
5. Jozsa F, Ahmed M, Baker R, Douek M. Is sentinel node biopsy necessary in the radiologically negative axilla in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug;177(1):1-4. doi: 10.1007/s10549-019-05299-5. Epub 2019 May 31.
6. Loonis AT, Chesebro AL, Bay CP, Portnow LH, Weiss A, Chikarmane SA, Giess CS. Positive predictive value of axillary lymph node cortical thickness and nodal, clinical, and tumor characteristics in newly diagnosed breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 Feb;203(3):511-521. doi: 10.1007/s10549-023-07155-z. Epub 2023 Nov 10.
7. Zhang F, Zhang J, Meng QX, Zhang X. Ultrasound combined with fine needle aspiration cytology for the assessment of axillary lymph nodes in patients with early stage breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(7):e9855. doi: 10.1097/MD.0000000000009855.
8. Shah AD, Mehta AK, Talati N, Brem R, Margolies LR. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? *Clin Imaging*. 2018 Nov-Dec;52:123-136. doi: 10.1016/j.clinimag.2018.07.003. Epub 2018 Jul 6.
9. Adepoju L, Qu W, Kazan V, Nazzal M, Williams M, Sferra J. 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. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.02.008. Epub 2014 Apr 24.
10. Pozzi G, Castellano I, D'Anna MR, De Matteis A, Milanesio L, Durando M, Ferrando PM, Bergamasco L, Ala A. B3-lesions of the breast: Risk of malignancy after vacuum-assisted breast biopsy versus core needle biopsy diagnosis. *Breast J*. 2019 Nov;25(6):1308-1309. doi: 10.1111/tbj.13476. Epub 2019 Jul 23.
11. Willers N, Neven P, Floris G, Colpaert C, Oldenburger E, Han S, Van Ongeval C, Smeets A, Duhoux FP, Wildiers H, Denolf P, Laudus N, Dequeker E, De Brabander I, Van Damme N, De Schutter H. The Upgrade Risk of B3 Lesions to (Pre)Invasive Breast Cancer After Diagnosis on Core Needle or Vacuum Assisted Biopsy. A Belgian National Cohort Study. *Clin Breast Cancer*. 2023 Jun;23(4):e273-e280. doi: 10.1016/j.clbc.2023.03.006. Epub 2023 Mar 22.
12. Harbhajanka A, Gilmore HL, Calhoun BC. High-risk and selected benign breast lesions diagnosed on core needle biopsy: Evidence for and against immediate surgical excision. *Mod Pathol*. 2022 Nov;35(11):1500-1508. doi: 10.1038/s41379-022-01092-w. Epub 2022 Jun 2.
13. Hayes MK. Update on preoperative breast localization. *Radiol Clin North Am*. 2017 May;55(3):591-603. doi: 10.1016/j.rcl.2016.12.012.
14. Chinese Society of Breast Surgery, Chinese Surgical Society of Chinese Medical Association. [Consensus statements and clinical practice for image-guided percutaneous placement of breast tissue marker clip(2020)]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2020 Mar 1;58(3):165-169. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2020.03.002.
15. Ahmed M, Douek M. Sentinel node and occult lesion localization (SNOLL): a systematic review. *Breast*. 2013 Dec;22(6):1034-40. doi: 10.1016/j.breast.2013.09.007. Epub 2013 Oct 15.
16. Cebrecos I, Sánchez-Izquierdo N, Ganau S, Mensión E, Perissinotti A, Úbeda B, Bargalló X, Alonso I, Vidal-Sicart S. 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.
17. Valdés Olmos RA, Orsini F, Giammarile F, Vidal-Sicart S, Mariani G. Radioguided surgery: novel applications. In: Strauss HW, Mariani G, Volterrani D, Larson SM, editors. *Nuclear oncology*. Cham: Springer; 2017.
18. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Gunay EC, Yucel E, Duce MN. Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):1003-7. doi: 10.1590/s1807-59322011000600014. PMID: 21808866; PMCID: PMC3129952.

19. Ferreira HHJ, Daruich de Souza C, Rostelato MECM. Radioactive Seed Localization for Conservative Surgery of Nonpalpable Breast Cancer: Recommendations for Technology Implantation Program. *Int J Surg Protoc.* 2022 Nov 15;26(1):94-106. doi: 10.29337/ijsp.182.
20. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, van Tinteren H, Sonke GS, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MJ. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015 Feb;261(2):378-82. doi: 10.1097/SLA.0000000000000558.

VI. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

1. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul;25(7):1783-1785. doi: 10.1245/s10434-018-6486-6. Epub 2018 Apr 18. PMID: 29671136. 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.
2. Tan PH, Ellis IO, Allison K. The World Health Organization (WHO) Classification of Breast Tumours. 5th Ed. World Health Organization; 2019.
3. Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. Version: 4.10.0.0 Protocol Posting Date: June 2024
4. 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.
5. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol.* 2015 Feb;26(2):259-71. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
6. Dieci MV, Radosevic-Robin N, Fineberg S, van den Eynden G, Ternes N, Penault-Llorca F, Pruneri G, D'Alfonso TM, Demaria S, Castaneda C, Sanchez J, Badve S, Michiels S, Bossuyt V, Rojo F, Singh B, Nielsen T, Viale G, Kim SR, Hewitt S, Wienert S, Loibl S, Rimm D, Symmans F, Denkert C, Adams S, Loi S, Salgado R; International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. 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 Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018 Oct;52(Pt 2):16-25. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29024776.
7. Yang X, Rao J, Yang W, Shui R. Evaluation of the Predictive and Prognostic Values of Stromal Tumor-Infiltrating Lymphocytes in HER2-Positive Breast Cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. *Target Oncol.* 2018 Dec;13(6):757-767. doi: 10.1007/s11523-018-0602-1.
8. Loi S, Michiels S, Adams S, Loibl S, Budczies J, Denkert C, Salgado R. 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. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.007. Epub 2021 Jul 24.
9. Adams S, Gatti-Mays ME, Kalinsky K, Korde LA, Sharon E, Amiri-Kordestani L, Bear H, McArthur HL, Frank E, Perlmutter J, Page DB, Vincent B, Hayes JF, Gulley JL, Litton JK, Hortobagyi GN, Chia S, Krop I, White J, Sparano J, Disis ML, Mittendorf EA. Current Landscape of Immunotherapy in Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol.* 2019 Aug 1;5(8):1205-1214. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.7147. PMID: 30973611; PMCID: PMC452050.
10. Valenza C, Taurelli Salimbeni B, Santoro C, Trapani D, Antonarelli G, Curigliano G. Tumor Infiltrating Lymphocytes across Breast Cancer Subtypes: Current Issues for Biomarker Assessment. *Cancers (Basel).* 2023 Jan 26;15(3):767. doi: 10.3390/cancers15030767.
11. Ciarka A, Piatek M, Peksa R, Kunc M, Senkus E. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Significance across Molecular Subtypes. *Biomedicines.* 2024 Mar 29;12(4):763. doi: 10.3390/biomedicines12040763.
12. Pruneri G, Lazzeroni M, Bagnardi V, Tiburzio GB, Rotmensz N, DeCensi A, Guerrieri-Gonzaga A, Vingiani A, Curigliano G, Zurrada S, Bassi F, Salgado R, Van den Eynden G, Loi S, Denkert C, Bonanni B, Viale G. The prevalence and clinical relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Oncol.* 2017 ;28(2):321-328.
13. Laenkholm AV, Callagy G, Balancin M, Bartlett JMS, Sotiriou C, Marchio C, Kok M, Dos Anjos CH, Salgado R. Incorporation of TILs in daily breast cancer care: how much evidence can we bear? *Virchows Arch.* 2022 Jan;480(1):147-162. doi: 10.1007/s00428-022-03276-w. Epub 2022 Jan 19.

14. Li S, Zhang Y, Zhang P, Xue S, Chen Y, Sun L, Yang R. Predictive and prognostic values of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Breast*. 2022 Dec;66:97-109. doi: 10.1016/j.breast.2022.10.001. Epub 2022 Oct 5.
15. Loi S, Michiels S, Adams S, Lobl S, Budczies J, Denkert C, Salgado R. 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. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.007. Epub 2021 Jul 24.
16. Ma X, Yang X, Yang W, Shui R. Prognostic value of extranodal extension in axillary lymph node-positive breast cancer. *Sci Rep*. 2021 May 5;11(1):9534. doi: 10.1038/s41598-021-88716-4.
17. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, Assad L, Poniecka A, Hennessy B, Green M, Buzdar AU, Singletary SE, Hortobagyi GN, Pusztai L. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-22. doi: 10.1200/JCO.2007.10.6823. Epub 2007 Sep 4.
18. Symmans WF, Wei C, Gould R, Yu X, Zhang Y, Liu M, Walls A, Bousamra A, Ramineni M, Sinn B, Hunt K, Buchholz TA, Valero V, Buzdar AU, Yang W, Brewster AM, Moulder S, Pusztai L, Hatzis C, Hortobagyi GN. Long-Term Prognostic Risk After Neoadjuvant Chemotherapy Associated With Residual Cancer Burden and Breast Cancer Subtype. *J Clin Oncol*. 2017 Apr 1;35(10):1049-1060. doi: 10.1200/JCO.2015.63.1010. Epub 2017 Jan 30.
19. Provenzano E, Bossuyt V, Viale G, Cameron D, Badve S, Denkert C, MacGrogan G, Penault-Llorca F, Boughey J, Curigliano G, Dixon JM, Esserman L, Fastner G, Kuehn T, Peintinger F, von Minckwitz G, White J, Yang W, Symmans WF; Residual Disease Characterization Working Group of the Breast International Group-North American Breast Cancer Group Collaboration. Standardization of pathologic evaluation and reporting of postneoadjuvant specimens in clinical trials of breast cancer: recommendations from an international working group. *Mod Pathol*. 2015 Sep;28(9):1185-201. doi: 10.1038/modpathol.2015.74. Epub 2015 Jul 24.
20. Mrkonjic M, Berman HK, Done SJ, Youngson B, Mulligan AM. Breast specimen handling and reporting in the post-neoadjuvant setting: challenges and advances. *J Clin Pathol*. 2019 Feb;72(2):120-132. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205598.
21. Bossuyt V. Processing and Reporting of Breast Specimens in the Neoadjuvant Setting. *Surg Pathol Clin*. 2018 Mar;11(1):213-230. doi: 10.1016/j.path.2017.09.010. Epub 2017 Dec 11.
22. Sahoo S, Krings G, Chen YY, Carter JM, Chen B, Guo H, Hibshoosh H, Reisenbichler E, Fan F, Wei S, Khazai L, Balassanian R, Klein ME, Shad S, Venters SJ, Borowsky AD, Symmans WF, Ocal IT. Standardizing Pathologic Evaluation of Breast Carcinoma After Neoadjuvant Chemotherapy. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 May 1;147(5):591-603. doi: 10.5858/arpa.2022-0021-EP.
23. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer*. 2007;14(4):350-3. doi: 10.2325/jbcs.14.350.
24. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Villarreal-Colin P, Bargalló-Rocha E, Ramírez-Ugalde MT, Muñoz-Gonzalez D, Zeichner-Gancz I. Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico. *Med Oncol*. 2010 Jun;27(2):233-6. doi: 10.1007/s12032-009-9197-9. Epub 2009 Mar 19.
25. Cserni G. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007 Jan;16(1):17-34. doi: 10.1016/j.soc.2006.10.002.
26. Reintgen M, Kerivan L, Reintgen E, et al. Breast lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Clin Breast Cancer*. 2016;16:155-65.
27. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 May;144(5):545-563. doi: 10.5858/arpa.2019-0904-SA. Epub 2020 Jan 13.
28. Buesa R, Peshkov M. How much formalin is enough to fix tissues? *Ann Diag Path* 2012;16:202-209.
29. Seol H, Lee HJ, Choi Y, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Pathol*. 2012;25:938-48.
30. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol*. 2008;21:S8-S15.

31. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast. Version: 1.5.0.1 Protocol Posting Date: March 2023
32. Antonio C. Wolff et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol*.2023
33. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997–4013. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
34. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, Pescia C, Sajjadi E, Cursano G, De Camilli E, Pala O, Mazzarol G, Venetis K, Guerini-Rocco E, Curigliano G, Viale G, Fusco N. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch*. 2024 Jan;484(1):3–14. doi: 10.1007/s00428-023-03656-w. Epub 2023 Sep 28.
35. Mariausilia Franchina, Cristina Pizzimenti, et al. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer: An Effort to Define New Neoplastic Subtypes. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 14; 24 (16): 12795.
36. Nicolò E, Boscolo Bielo L, Curigliano G, Tarantino P. The HER2-low revolution in breast oncology: steps forward and emerging challenges. *Ther Adv Med Oncol*. 2023 Feb 9;15:17588359231152842. doi: 10.1177/17588359231152842.
37. Rüschoff J, Friedrich M, Nagelmeier I, Kirchner M, Andresen LM, Salomon K, Portier B, Sredni ST, Schildhaus HU, Jasani B, Grzelinski M, Viale G. Comparison of HercepTest™ mAb pharmDx (Dako Omnis, GE001) with Ventana PATHWAY anti-HER-2/neu (4B5) in breast cancer: correlation with HER2 amplification and HER2 low status. *Virchows Arch*. 2022 Nov;481(5):685–694. doi: 10.1007/s00428-022-03378-5. Epub 2022 Aug 16.
38. Marchiò C, Annaratone L, Marques A, Casorzo L, Berrino E, Sapino A. Evolving concepts in HER2 evaluation in breast cancer: Heterogeneity, HER2-low carcinomas and beyond. *Semin Cancer Biol*. 2021 Jul;72:123–135. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.02.016. Epub 2020 Feb 26.
39. 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.
40. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017;49(2):166–71.
41. Jang MH, Kim HJ, Chung YR, Lee Y, Park SY. A comparison of Ki-67 counting methods in luminal Breast Cancer: The Average Method vs. the Hot Spot Method. *PLoS One*. 2017 Feb 10;12(2):e0172031. doi: 10.1371/journal.pone.0172031.
42. The Royal College of Pathologists. Guidelines on staffing and workload for histopathology and cytopathology departments [Internet]. 4th ed. London: The Royal College of Pathologists; 2015 [cited 2025 Apr 10]. Available from: https://www.rcpath.org/static/aaae5525-894f-472c-ae2dfa281829e3d1/g107_guidelinesstaffingworkload_sep15.pdf
43. 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%2020200801>
44. Raab SS, Grzybicki DM. Anatomic Pathology Workload and Error. *Am J Clin Pathol*. 2006 Jun; 125(6):809–12.
45. 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.
46. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747–52. doi: 10.1038/35021093.
47. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology*. 2008 Jan;52(1):67–81. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02894.x.
48. Marchiò C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. *Diag Histopathol*. 2008;14:202–13.

49. Geyer FC, Marchio C, Reiss-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology*. 2009;41:77-88.
50. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, Dabbs DJ. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol*. 2009;2(5):444-55. Epub 2009 Feb 9.
51. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake-Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, Villarreal-Garza C, González-Angulo AM, Bargalló E, Aguilar JL, Mohar A, Arrieta Ó. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*. 2011 Aug 15;117(16):3658-69. doi: 10.1002/cncr.25961. Epub 2011 Mar 8.
52. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(8):482-8. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2011/gom118d.pdf>
53. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2206-23. doi: 10.1093/annonc/mdt303. Epub 2013 Aug 4.
54. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv221. Epub 2015 May 4.
55. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.
56. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, Birnbaum D. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer*. 2008 Jul 1;123(1):236-40. doi: 10.1002/ijc.23518.
57. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, Hernandez-Boussard T, Livasy C, Cowan D, Dressler L, Akslen LA, Ragaz J, Gown AM, Gilks CB, van de Rijn M, Perou CM. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5367-74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220.
58. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*. 2011;16(suppl 1):61-70.
59. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietersen JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011 Jul;121(7):2750-67. doi: 10.1172/JCI45014.
60. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol*. 2010;4:192-208.
61. Zhong F, Bi R, Yu B, Cheng Y, Xu X, Shui R, Yang W. Carcinoma arising in microglandular adenosis of the breast: triple negative phenotype with variable morphology. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Aug 15;7(9):6149-56.
62. Salarieh, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis. A review of literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:1397-99.
63. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol*. 2010;4:192-208. doi: 10.1016/j.molonc.2010.04.004.
64. Tan PH, Ellis IO, Allison K. The World Health Organization (WHO) Classification of Breast Tumours. 5th Ed. World Health Organization; 2019. <https://publications.iarc.fr/581>.
65. Cimino-Mathews A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. *Mod Pathol*. 2021 Jan;34(Suppl 1):62-77. doi: 10.1038/s41379-020-00697-3.
66. Tan BY, Lim EH, Tan PH. Special Histologic Type and Rare Breast Tumors - Diagnostic Review and Clinical-Pathological Implications. *Surg Pathol Clin*. 2022 Mar;15(1):29-55. doi: 10.1016/j.path.2021.11.003.
67. Cima L, Kaya H, Marchiò C, Nishimura R, Wen HY, Fabbri VP, Foschini MP. Triple-negative breast carcinomas of low malignant potential: review on diagnostic criteria and differential diagnoses. *Virchows Arch*. 2022 Jan;480(1):109-126. doi: 10.1007/s00428-021-03174-7.

68. Wei S. Update on selective special types of breast neoplasms: Focusing on controversies, differential diagnosis, and molecular genetic advances. *Semin Diagn Pathol.* 2022 Sep;39(5):367-379. doi: 10.1053/j.semdp.2022.03.001.
69. Thomas A, Reis-Filho JS, Geyer CE Jr, Wen HY. Rare subtypes of triple negative breast cancer: Current understanding and future directions. *NPJ Breast Cancer.* 2023 Jun 23;9(1):55. doi: 10.1038/s41523-023-00554-x.
70. Vieira, A. F., y Schmitt, F. An Update on Breast Cancer Multigene Prognostic Tests-Emergent Clinical Biomarkers. *Frontiers in medicine,* 5, 248. 2018.
71. Lester SC, Bose S, Chen YY, Connolly JL, de Baca ME, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Kleer C, O'Malley FP, Page DL, Smith BL, Weaver DL, Winer E; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Jan;133(1):15-25. doi: 10.5858/133.1.15.
72. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, Amin MB, Bose S. 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 Jan;133(1):26-30. doi: 10.5858/133.1.26.
73. Kuba MG, Brogi E. Update on lobular lesions of the breast. *Histopathology.* 2023 Jan;82(1):36-52. doi: 10.1111/his.14829.
74. Kulka J, Madaras L, Floris G, Lax SF. Papillary lesions of the breast. *Virchows Arch.* 2022 Jan;480(1):65-84. doi: 10.1007/s00428-021-03182-7.
75. Wang Y, Song EC. Papillary neoplasm of the breast – a review and update. *Hum Pathol Rep.* 2021 Nov;26:300581. doi: 10.1016/j.hpr.2021.300581.
76. World Health Organization Classification of Tumors of the Breast. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2019.
77. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast: a review. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Jun;133(6):893-907. doi: 10.5858/133.6.893.
78. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Lee AH, Reis-Filho JS, Ellis IO. 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 Mar;31(3):417-26. doi: 10.1097/01.pas.0000213368.41251.b9.
79. Lyapichev KA, Piña-Oviedo S, Medeiros LJ, Evans MG, Liu H, Miranda AR, Hunt KK, Clemens MW, Stewart JM, Amin MB, Quesada AE, Chai SM, Di Napoli A, Yoga A, Dave SK, Wistuba II, Wu Y, Bueso-Ramos CE, Schlette EJ, Ferrufino-Schmidt MC, Loghavi S, Khoury JD, Young KH, Miranda RN. A proposal for pathologic processing of breast implant capsules in patients with suspected breast implant anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol.* 2020 Mar;33(3):367-379. doi: 10.1038/s41379-019-0337-2. Epub 2019 Aug 5.
80. Jaffe ES, Ashar BS, Clemens MW, Feldman AL, Gaulard P, Miranda RN, Sohani AR, Stenzel T, Yoon SW. Best Practices Guideline for the Pathologic Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 1;38(10):1102-1111. doi: 10.1200/JCO.19.02778. Epub 2020 Feb 11.
81. Ofri A, Moore K. Occult breast cancer: Where are we at? *Breast.* 2020 Dec;54:211-215. doi: 10.1016/j.breast.2020.10.012. Epub 2020 Oct 27.
82. Beauchamp K, Moran B, O'Brien T. Carcinoma of unknown primary (CUP): an update for histopathologists. *Cancers and Metastasis Reviews.* 2023, Jan; 42:1189-1200
83. Ai D, Yao J, Yang F, Huo L, Chen H, Lu W, Soto LMS, Jiang M, Raso MG, Wang S, Bell D, Liu J, Wang H, Tan D, Torres-Cabala C, Gan Q, Wu Y, Albarracín C, Hung MC, Meric-Bernstam F, Wistuba II, Prieto VG, Sahin AA, Ding Q. TRPS1: a highly sensitive and specific marker for breast carcinoma, especially for triple-negative breast cancer. *Mod Pathol.* 2021 Apr;34(4):710-719. doi: 10.1038/s41379-020-00692-8. Epub 2020 Oct 3.
84. Cimino-Mathews A. Novel uses of immunohistochemistry in breast pathology: interpretation and pitfalls. *Mod Pathol.* 2021 Jan;34(Suppl 1):62-77. doi: 10.1038/s41379-020-00697-3. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33110239.
85. Nelson ER, Sharma R, Argani P, Cimino-Mathews A. Utility of Sox10 labeling in metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol.* 2017 Sep;67:205-210. doi: 10.1016/j.humpath.2017.08.011. Epub 2017 Aug 23.

86. Wang DD, Jiang LH, Zhang J, Chen X, Zhou HL, Zhong SL, Zhang HD. Androgen receptor expression and clinical characteristics in breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2024 Sep 11;22(1):243. doi: 10.1186/s12957-024-03525-z.
87. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochemaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for Diagnosis of Metastatic Carcinomas of Unknown Primary Site. *Cancers (Basel)*. 2018 Apr 5;10(4):108. doi: 10.3390/cancers10040108. PMID: 29621151; PMCID: PMC5923363.
88. Qi Wu, Shan Zhu. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 17), pp: 27990-27996
89. Ghosh M, Naik R, Lingaraju SM, Susheela SP, Patil S, Srinivasachar GK, Thungappa SC, Murugan K, Jayappa SB, Bhattacharjee S, Rao N, Bandimegal M, Krishnappa R, Poppareddy SH, Raghavendrachar KC, Shivakumar Y, Nagesh S, Kodandapani R, Rajan A, Bahadur U, Agrawal P, Ramaswamy V, Nanjiah TB, Kunigal S, Katragadda S, Manjunath A, Ram A, Ajai Kumar BS. Landscape of clinically actionable mutations in breast cancer 'A cohort study'. *Transl Oncol*. 2021 Jan;14(1):100877. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100877. Epub 2020 Oct 21.
90. Daly GR, Naidoo S, Alabdulrahman M, McGrath J, Dowling GP, AlRawashdeh MM, Hill ADK, Varešlija D, Young L. Screening and Testing for Homologous Recombination Repair Deficiency (HRD) in Breast Cancer: an Overview of the Current Global Landscape. *Curr Oncol Rep*. 2024 Aug;26(8):890-903. doi: 10.1007/s11912-024-01560-3. Epub 2024 Jun 1.

VII. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA. TNM

1. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, Meyer L, Gress DM, Byrd DR, Winchester DP. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28094848.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. Version 1.2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
3. O'Sullivan B, Brierley JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock RE, Vermorken JB, Huang SH, editors. *UICC Manual of Clinical Oncology*. 9th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2025

VIII. CÁNCER DE MAMA IN SITU

1. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: evolving perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2000 Apr;26(2):103-25. doi: 10.1053/ctrv.1999.0149.
2. Hanna WM, Parra-Herran C, Lu F, Mulligan AM, Nofech-Mozes S. Ductal carcinoma in situ of the breast: an update for the pathologist in the era of individualized risk assessment and tailored therapies. *Mod Pathol*. 2019;32(7):896-915. doi:10.1038/s41379-019-0204-1.
3. Delaloge S, Khan SA, Wesseling J, Whelan T. Ductal carcinoma in situ of the breast: finding the balance between overtreatment and undertreatment. *Lancet*. 2024;403(10445):2734-2746. doi:10.1016/S0140-6736(24)00425-2.
4. Schnitt SJ. Diagnosis of ductal carcinoma in situ in an era of de-escalation of therapy. *Mod Pathol*. 2021;34(Suppl 1):1-7. doi:10.1038/s41379-020-00665-x.
5. Bijker N, Donker M, Wesseling J, den Heeten GJ, Rutgers EJT. Is DCIS breast cancer, and how do I treat it? *Curr Treat Options Oncol*. 2012;14(1):75-87. doi:10.1007/s11864-012-0217-1.
6. Hudson-Phillips S, Cox K, Patel P, Al Sarakbi W. Paget's disease of the breast: diagnosis and management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2023;84(1):1-8. doi:10.12968/hmed.2022.0439.
7. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson B, Bailey J, Burstein HJ, Chen N, Chew H, Dang C, Elias AD, Giordano SH, Goetz MP, Jankowitz RC, Javid SH, Krishnamurthy J, Leitch AM, Lyons J, McCloskey S, McShane M, Mortimer J, Patel SA, Rosenberger LH, Rugo HS, Santa-Maria C, Schneider BP, Smith ML, Soliman H, Stringer-Reasor EM, Telli ML, Wei M, Wisinski KB, Yeung KT, Young JS, Schonfeld R, Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Jul;22(5):331-357. doi: 10.6004/jnccn.2024.0035.
8. Buchheit JT, Schacht D, Kulkarni SA. Update on management of ductal carcinoma in situ. *Clin Breast Cancer*. 2024;24(4):292-300. doi:10.1016/j.clbc.2023.12.010.

9. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, Houssami N. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Nov;23(12):3811-3821. doi: 10.1245/s10434-016-5446-2.
10. van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES, Verschuur E, Lane J, Jonkers J, Rea DW, Wesseling J; PRECISION team. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer*. 2019 Aug;121(4):285-292. doi: 10.1038/s41416-019-0478-6. Epub 2019 Jul 9.
11. Wright JL. Impact of tamoxifen only after breast conservation surgery for "good risk" duct carcinoma in situ: Results from the NRG Oncology/RTOG 9804 and ECOG-ACRIN E5194 trials. Presented at: 2024 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2024 Dec; San Antonio, TX. Abstract GS2-02.
12. Krug D, Banys-Paluchowski M, Brucker SY, Denkert C, Ditsch N, Fasching PA, et al. Radiotherapy statements of the 18th St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference-a German expert perspective. *Strahlenther Onkol*. 2024;200(6):461-467. doi:10.1007/s00066-024-02209-7.
13. Almeida ND, Pepin A, Schrand TV, Shekher R, Goulenko V, Fung-Kee-Fung S, Farrugia MK, Shah C, Singh AK. Re-Evaluating the Omission of Radiation Therapy in Low-Risk Patients With Early-Stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2024 Oct;24(7):563-574. doi: 10.1016/j.clbc.2024.07.007.
14. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, Horton J, Hwang S, Johnson PL, Marinovich ML, Schnitt SJ, Wapnir I, Moran MS. 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. doi: 10.1016/j.pro.2016.06.011.
15. Doke K, Butler S, Mitchell MP. Current Therapeutic Approaches to DCIS. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2018 Dec;23(4):279-291. doi: 10.1007/s10911-018-9415-1. Epub 2018 Sep 29.
16. Virnig BA, Tuttle TM, Shamiyana T, Kane RL. Ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Feb 3;102(3):170-8. doi: 10.1093/jnci/djp482. Epub 2010 Jan 13.
17. McCormick B, Winter KA, Woodward W, Kuerer HM, Sneige N, Rakovitch E, Smith BL, Germain I, Hartford AC, O'Rourke MA, Walker EM, Strom EA, Hopkins JO, Pierce LJ, Pu AT, Sumida KNM, Vesprini D, Moughan J, White JR. Randomized Phase III Trial Evaluating Radiation Following Surgical Excision for Good-Risk Ductal Carcinoma In Situ: Long-Term Report From NRG Oncology/RTOG 9804. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 10;39(32):3574-3582. doi: 10.1200/JCO.21.01083. Epub 2021 Aug 18.
18. Nofech-Mozes S, Hanna W, Rakovitch E. Molecular evaluation of breast ductal carcinoma in situ with Oncotype DX DCIS. *Am J Pathol*. 2019;189(5):975-980. doi:10.1016/j.ajpath.2018.12.003.
19. Ouattara D, Mathelin C, Özmen T, Lodi M. Molecular signatures in ductal carcinoma in situ (DCIS): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023;12(5):2036. doi:10.3390/jcm12052036.
20. Hong YK, McMasters KM, Egger ME, Ajkay N. Ductal carcinoma in situ current trends, controversies, and review of literature. *Am J Surg*. 2018 Nov;216(5):998-1003. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.06.013. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30244816.
21. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, Erban JK, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goldstein LJ, Gradishar WJ, Hayes DF, Hudis CA, Ljung BM, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Pierce LJ, Reed EC, Smith ML, Somlo G, Topham NS, Ward JH, Winer EP, Wolff AC. Breast cancer: noninvasive and special situations. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Oct;8(10):1182-207. doi: 10.6004/jnccn.2010.0087.
22. Piras A, Boldrini L, Venuti V, Sanfratello A, La Vecchia M, Gennari R, Sortino G, Angileri T, Daidone A. Mammary Paget's disease and radiotherapy: a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(4):1821-1827. doi:10.26355/eurrev_202102_25076.
23. Wen HY, Brogi E. Lobular carcinoma in situ. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(1):123-145. doi:10.1016/j.path.2017.09.009.
24. McDivitt RW, Hutter RV, Foote FW Jr, Stewart FW. In situ lobular carcinoma. A prospective follow-up study indicating cumulative patient risks. *JAMA*. 1967;201(2):82-86. doi:10.1001/jama.201.2.82.
25. Lunt L, Coogan A, Perez CB. Lobular neoplasia. *Surg Clin North Am*. 2022;102(6):947-963. doi:10.1016/j.suc.2022.07.001.

IX. MANEJO DEL CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

1. Manejo quirúrgico de la mama en etapas tempranas

1. Claire Temple-Oberle et al. Consensus Review of Optimal Perioperative Care in Breast Reconstruction: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(5):1056e-1071e.
2. Chiu 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 Anesthesiology.* 2018;18(41):1-9.
3. Jacob et al. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2020;75:664-673.
4. GMN Bashandy, Abbas DN. Pectoral Nerves I and II Blocks in Multimodal Analgesia for Breast Cancer Surgery: A Randomized Clinical Trial *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2015;40:68-74.
5. B. Versyck, GJ Van Geffen and KJ. Chin. Analgesic efficacy of the Pecs II block: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2019;74:663-673.
6. M. Fajardo Pérez 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. M. Fajardo Pérez, P Alfaro de la Torre. Serratus-intercostal Plane block. An encouraging approach for breast surgery. *Journal of the Association of Anesthetists of Great Britain and Ireland* 2013;2:1-3.
8. P. Diéguez 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 Anestesiología Reanim.* 2013;60(7):365-370.
9. Diéguez P, et al. BRILMA methylene blue in cadavers. Anatomical dissection. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.03.007>.
10. Kartik Syal, Ankita Chandel. Comparison of the postoperative analgesic effect of paravertebral block, pectoral nerve block and local infiltration in patients undergoing modified radical mastectomy: A randomised doubleblind trial. *Indian Journal of Anaesthesia.* 2017;61(8):643-648.
11. P. Alfaro de la Torre. Will the new thoracic fascial blocks be as effective as paravertebral block?. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2016;63(10):553-555.
12. P. Diéguez, P. Casasa, S. López y M. Fajardo. Bloqueos guiados por ultrasonidos para cirugía mamaria. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.11.003>.
13. Chappell AG, Bai J, Yuksel S, Ellis MF. Post-Mastectomy Pain Syndrome: Defining Perioperative Etiologies to Guide New Methods of Prevention for Plastic Surgeons. *World J Plast Surg* 2020;9(3):247-253. doi: 10.29252/wjps.9.3.247.
14. Tan Et AL. Post-mastectomy pain syndrome: A timely review of its predisposing factors and current approaches to treatment. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2021;13:1-9. doi: 10.1177/20101058211006419.
15. S.S. Yuksel, A.G. Chappell, B.T. Jackson et al. Post Mastectomy Pain Syndrome: A Systematic Review of Prevention Modalities. *JPRAS Open* 31 (2022) 32–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpra.2021.10.009>.
16. Philip Chang, Sammy Wu and Marc Ramos Emos. Identification, Evaluation, and Management of Post-breast Surgery Pain Syndrome. *Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports* 2024; 12:161–169. <https://doi.org/10.1007/s40141-024-00438-6>.
17. Tajera Tageza Ilala et al. Evidence-Based Guideline on the Prevention and Management of Perioperative Pain for Breast Cancer Peoples in a Low-Resource Setting: A Systematic Review Article. *Anesthesiology Research and Practice* 2022; 1-12. <https://doi.org/10.1155/2023/5668399>
18. 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
19. Mariconde J. Manual de cirugía oncológica y oncoplástica de la mama. - 1a ed. - Córdoba, Argentina: Recfot, 2021. Libro digital, PDF.
20. Acea-Nebril B. Cirugía oncológica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp* 2005;78(1):12-8. 24.
21. 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.
22. Masetti R, Pirulli P, Magno S, et al. Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer. *Breast Cancer* 2000;7:276-280

23. Acea N. Cirugía oncológica de la mama. Técnicas oncológicas y reconstructivas. Oncoplastia extrema, cirugía de precisión, puerto único. IV edición, 2019.
24. Máster en cirugía de mama. Cirugía conservadora Oncoplástica de la mama. Módulo 3. Versión 2021.
25. 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.
26. W, Stallard S, Doughty 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.
27. Flores-Moreno SM, Puente-Delgadillo D, Dominguez-Valdes DE. Cirugía conservadora convencional vs cirugía oncológica en cáncer de mama. Abstract. 72 Congreso Mexicano de Obstetricia y Ginecología. 5 de noviembre de 2024.
28. Hamdi M, Van Landuyt KV, de Frene B, et al. The versatility of the inter-costal artery perforator (ICAP) &aps. J Plast Reconstr Aesth Surg 2006; 59:644-52.
29. Flores-Moreno SM, Gomez-Quirón OA, Nuñez-Mata CM, Martínez-Nieto IW, Gomez V. Pediculated lateral thoracic flap as volume replacement in breast conservative surgery. Abstract GPPO2 Global Partner Poster Presentations SSO Annual Meeting 2023, Boston, M.
30. Holmstrom H, Lossing C. The lateral thoracodorsal &ap in breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 1986;77:933-43.
31. 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.
32. 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.
33. O'Connell R, Gonen Yildirim N, Heeney A, et al The use of pedicled perforator &aps in oncoplastic breast surgery. The Royal Marsden experience. ASBrS 2022 Abstract Apr 10, 2022.
34. Flores-Moreno SM, Gomez-Quirón OA, Gomez V, Martínez-Nieto IW, Oncoplastia extrema. Serie de casos y Revisión de la literatura. Abstract TO-03 XIX Congreso Nacional de Mastología. 12-16 de octubre de 2022. Cancún, México.
35. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al J. Comparison of skin-sparing mastectomy vs non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. Ann Surg. 2010 Apr;251(4):632-9.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Flores-Moreno SM, Gomez V, Martínez-Nieto IW, Gomez-Quirón OA, Morales-Camacho C, Morales-Carmona H, Peña-Jimenez CY. Mastectomías preservadoras de piel y pezón con reconstrucción inmediata prepectoral con implante de poliuretano. Abstract TO-02 XIX Congreso Nacional de Mastología. 12-16 de octubre de 2022. Cancún, México.
41. Acea-Nebril B, Flores-Moreno SM et al. Complicaciones en Cirugía Oncoplástica y Reconstructiva de la Mama. 1ª ed Madrid: Elsevier; 2025 in press.
42. Halsted WS. the Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast.*. Ann Surg. 1907;46(1):1-19.
43. Giuliano AE, Ballman K V., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, 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 - J Am Med Assoc. 2017 Sep 12;318(10):918-26.
44. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1455-61.

45. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy vs standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599–609.
46. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Poriglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients with Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(11):1557–64.
47. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–72.
48. Stachs A, Thi ATH, Dieterich M, Stubert J, Hartmann S, Glass Å, et al. Assessment of Ultrasound Features Predicting Axillary Nodal Metastasis in Breast Cancer: The Impact of Cortical Thickness. *Ultrasound Int Open.* 2015;1(1):E19–24.
49. Davey MG, O'Flaherty C, Cleere EF, Nohilly A, Phelan J, Ronane E, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: Systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2022;6(2).
50. Matsen CB, Hirsch A, Eaton A, Stempel M, Heerdt A, Van Zee KJ, et al. Extent of Microinvasion in Ductal Carcinoma in situ is not Associated with Sentinel Lymph Node Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(10):3330–5.
51. Krag D, Anders. NIH Public Access Author Manuscript *Lancet Oncol.* Author manuscript; available in PMC 2011 August 1. Published in final edited form as: *Lancet Oncol.* 2010 October ; 11(10): 927–933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2. Sentinel-lymph-node resection compared. *PLoS One* [Internet]. 2010;32(7):736–40. Available from: [file:///C:/Users/micae/Dropbox/Paper final seminario materia \(2020\)/Paper Final de Seminarios en Ingeniería Genética/Papers/UBPREP.pdf%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf](file:///C:/Users/micae/Dropbox/Paper final seminario materia (2020)/Paper Final de Seminarios en Ingeniería Genética/Papers/UBPREP.pdf%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf)
52. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, 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 Nov 1;15(12):1303–10.
53. Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, Sagona A, Barbieri E, Testori A, et al. 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;29(9):5732–44.
54. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med.* 2024;390(13):1163–75.
55. Skarping I, Bendahl P-O, Szulkin R, Alkner S, Andersson Y, Bergkvist L, et al. Prediction of High Nodal Burden in Patients With Sentinel Node-Positive Luminal ERBB2-Negative Breast Cancer. *JAMA Surg* [Internet]. 2024;159(12):1393–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39320882%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC11425194>
56. Müller T, Hildebrandt G, Krug D, Ataseven B, Reitsamer R, Ruth S, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer — Primary Results of the INSEMA Trial. 2024;1–14.
57. Cocco D, Shah C, Wei W, Wilkerson A, Grobmyer SR, Al-Hilli Z. Axillary lymph node dissection can be omitted in patients with limited clinically node-positive breast cancer: A National Cancer Database analysis. *Br J Surg.* 2022 Dec 1;109(12):1293–9.
58. Chun JW, Kim J, Chung IY, Ko BS, Kim HJ, Lee JW, et al. Comparison of survival outcomes for axillary surgery extent based on intraoperative sentinel lymph node biopsy result after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021;187(3):647–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06249-w>
59. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy vs endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol.* 2024;
60. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987–98.

61. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2024;1-11. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2409932>
62. von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-28.
63. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(7):609-18. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70166-9)
64. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-63.
65. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (alliance) clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(14):1455-61.
66. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 2020;Publish Ah.
67. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838-48.
68. de Boniface J, Appelgren M, Szulkin R, Alkner S, Andersson Y, Bergkvist L, et al. Completion axillary lymph node dissection for the identification of pN2-3 status as an indication for adjuvant CDK4/6 inhibitor treatment: a post-hoc analysis of the randomised, phase 3 SENOMAC trial. *Lancet Oncol*. 2024;25(9):1222-30.
69. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, et al. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(2):140-9.
70. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer*. 1992;28(8-9):1415-8.
71. Heidinger M, Knauer M, Tausch C, Weber WP. Tailored axillary surgery – A novel concept for clinically node positive breast cancer. *Breast*. 2023 Jun 1;69:281-9.
72. Guo X, Zhang J, Gong X, Wang J, Dai H, Jiao D, et al. Axillary lymph node dissection in triple-negative or HER2-positive breast cancer patients with clinical N2 achieving pathological complete response after neoadjuvant therapy: Is it necessary? *Breast*. 2024 Feb 1;73.
73. Roach EA, Weil CR, Cannon G, Grant J, Van Meter M, Boothe D. The Role of Axillary Lymph Node Dissection vs Sentinel Lymph Node Dissection in Breast Cancer Patients with Clinical N2b-N3c Disease Who Receive Adjuvant Radiotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2024 Apr 22; Available from: <https://link.springer.com/10.1245/s10434-024-15280-2>
74. Schipper RJ, de Bruijn A, van der Sangen MJC, Bloemen JG, van den Hoven I, Schepers EEM, et al. Oncologic outcomes of de-escalating axillary treatment in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy – A two center cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2024 Sep 1;50(9).
75. Cabioglu N, Karanlik H, Igci A, Muslumanoglu M, Gulcelik MA, Uras C, et al. Breast Cancer Recurrence in Initially Clinically Node-Positive Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in the NEOSENTITURK-Trials MF18-02/18-03. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2024;(August). Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-024-16472-6>
76. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe JM, Smidt ML. Axillary Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Systemic Therapy by Breast Cancer Subtype in Patients with Initially Clinically Node-Positive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 156, *JAMA Surgery*. American Medical Association; 2021.
77. Caparica R, Lambertini M, Pondé N, Fumagalli D, de Azambuja E, Piccart M. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. SAGE Publications Inc.; 2019.

78. Esgueva A, Siso C, Espinosa-Bravo M, Sobrido C, Miranda I, Salazar JP, et al. Leveraging the increased rates of pathologic complete response after neoadjuvant treatment in breast cancer to de-escalate surgical treatments. *J Surg Oncol*. 2021 Jan 1;123(1):71–9.
79. Bruce E, Elsberger B. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. In: Wyld L, Cutress RI, Morgan J, editors. *50 Landmark Papers Every Breast Surgeon Should Know*. Boca Raton: CRC Press; 2024. p. 67–71.
80. Dixon JM, Grewar J, Twelves D, Graham A, Martinez-Perez C, Turnbull A. Factors affecting the number of sentinel lymph nodes removed in patients having surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2020;184(2):335–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05843-8>
81. Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira M, Inguenault C, Poulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg*. 2010;97(11):1659–65
82. Coroneos CJ, Woodward WA, Wong FC, Caudle AS, Shaitelman SF, Kuerer HM, et al. Anatomy and physiology of the sentinel lymph nodes of the upper extremity: Implications for axillary reverse mapping in breast cancer. *J Surg Oncol*. 2021;123(4):846–53.
83. Wijaya WA, Peng J, He Y, Chen J, Cen Y. Clinical application of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast* [Internet]. 2020;53:189–200.
84. Cirotchi R, Amabile MI, De Luca A, Frusone F, Tripodi D, Gentile P, et al. New classifications of axillary lymph nodes and their anatomical-clinical correlations in breast surgery. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Dec 9];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781279/>
85. Luze H, Nischwitz SP, Wurzer P, Winter R, Spindel S, Kamolz LP, et al. Assessment of Mastectomy Skin Flaps for Immediate Reconstruction with Implants via Thermal Imaging-A Suitable, Personalized Approach? *J Pers Med*. 2022;12(5).
86. Pruimboom T, Schols RM, Van Kuijk SMJ, Van der Hulst RRWJ, Qiu SS. Indocyanine green angiography for preventing postoperative mastectomy skin flap necrosis in immediate breast reconstruction. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
87. Khouri RK, Eisenmann-Klein M, Cardoso E, Cooley BC, Kacher D, Gombos 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* [Internet]. 2012 Feb 11 [cited 2024 Dec 9];129(5):82–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261565/>
88. Regan JP, Casaubon JT. Breast Reconstruction. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 23 [cited 2024 Dec 9]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470317/>
89. Kronowitz SJ. Delayed-immediate breast reconstruction: technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 Dec 9];125(2):463–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910850/>
90. De Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini vs. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Dec 9];18(11):3117–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21847697/>
91. Acea Nebriil B, García Novoa A, García Jiménez L, Díaz Carballeda C, Bouzón Alejandro A, Conde Iglesias C. Reconstrucción mamaria inmediata mediante implante prepectoral de poliuretano. Resultados preliminares del estudio prospectivo PreQ-20. *Cir Esp* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Dec 9];101(3):187–97. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-reconstruccion-mamaria-inmediata-mediante-implante-S0009739X22000409>
92. Rancati AO, Angrigiani CH, Hammond DC, Nava MB, Gonzalez EG, Dorr JC, et al. Direct to Implant Reconstruction in Nipple Sparing Mastectomy: Patient Selection by Preoperative Digital Mammogram. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(6).
93. DeGeorge BR, Ning B, Salopek LS, Píneros-Fernandez A, Rodeheaver GT, Peirce-Cottler S, et al. Advanced Imaging Techniques for Investigation of Acellular Dermal Matrix Biointegration. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(2).
94. Urban C, González E, Fornazari A, Berman G, Spautz C, Kuroda F, et al. Prepectoral Direct-to-Implant Breast Reconstruction without Placement of Acellular Dermal Matrix or Mesh after Nipple-Sparing Mastectomy. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Dec 9];150(5):973–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35994351/>

95. Shamoun F, Asaad M, Hanson SE. Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting in Breast Reconstruction. Vol. 21, *Clinical Breast Cancer*. 2021.
96. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(2).
97. Rigotti G, Marchi A, Galìè M, Baroni G, Benati D, Krampers M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: A healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(5).
98. Patel NG, Ramakrishnan V. Microsurgical Tissue Transfer in Breast Reconstruction. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Dec 10];44(2):345–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28340667/>
99. Spear SL, Rottman SJ, Seiboth LA, Hannan CM. Breast reconstruction using a staged nipple-sparing mastectomy following mastopexy or reduction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(3).
100. Gilmour A, Cutress R, Gandhi A, Harcourt D, Little K, Mansell J, et al. Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. Vol. 47, *European Journal of Surgical Oncology*. 2021.
101. Losken A, Styblo TM, Carlson GW, Jones GE, Amerson BJ. Management algorithm and outcome evaluation of partial mastectomy defects treated using reduction or mastopexy techniques. *Ann Plast Surg*. 2007;59(3).
102. Pont LP, Marcelli S, Robustillo M, Song D, Grandes D, Martin M, et al. Immediate breast reconstruction with abdominal free flap and adjuvant radiotherapy: Evaluation of quality of life and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(4).
103. Bartlett E, Spiegel AJ. Breast Reconstruction with Non-Abdominal-Based Free Tissue Flaps. In: *Operative Plastic Surgery*. 2019.
104. Kronowitz SJ. Redesignated gluteal artery perforator flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(3).
105. Shen W, Yang Z, Zhang L, Ren G, Liu J, Yang X. Predictors of complications in implant-based breast reconstruction after postmastectomy radiotherapy: A retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2021;11:777298. doi:10.3389/fonc.2021.777298.
106. Jagsi R, Jiang J, Momoh AO, Alderman AK, Giordano SH, Buchholz TA, et al. Complications after mastectomy and immediate breast reconstruction for breast cancer: A claims-based analysis. *Ann Surg*. 2020;271(3):537-546. doi:10.1097/SLA.0000000000002952.
107. Morzycki A, Johnston S, Butler DP, Clarke-Pearson E, Farhadi J. Wound complications after Wise-pattern mastectomy and two-stage implant-based breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2023;90(5):475-481. doi:10.1097/SAP.0000000000003388.
108. Jagsi R, Momoh AO, Qi J, Abrahamse P, Ward KC, Hamilton AS, et al. Impact of radiotherapy on complications and patient-reported outcomes after breast reconstruction. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2043-2050. doi:10.1200/JCO.2017.76.9412.
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, Berry 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, Boughhey 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. 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.
122. Taxbro K. *Vascular Access in Cancer Patients - Clinical Implications*. 1st ed. Linkopings Universitet; 2019. 15–21 p.
123. Duggan C, Hernon O, Dunne R, McInerney V, Walsh SR, Lowery A, et al. Vascular access device type for systemic anti-cancer therapies in cancer patients: A scoping review. Vol. 196, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2024.
124. Robinson A, Souied O, Bota AB, Levasseur N, Stober C, Hilton J, et al. Optimal vascular access strategies for patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Oct 1;171(3):607–20.
125. Chen N, Yang Q, Li YF, Guo Q, Huang DY, Peng JL. Cost-utility analysis of different venous access devices in breast cancer patients: a decision-based analysis model. *BMC Health Serv Res*. 2023 Dec 1;23(1).
126. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2015 Sep 1;26:v152–68.
127. Akhtar N, Lee L. Utilization and complications of central venous access devices in oncology patients. *Current Oncology*. 2021;28(1):367–77.
128. Janatolmakan M, Awys L, Khatony A. Cancer patients' experience with implanted venous ports: A qualitative descriptive study. *Journal of Vascular Nursing*. 2024 Mar 1;42(1):74–9.
129. de Sousa Custódio C, Ciol MA, de Sousa SLN, Simino GPR, dos Reis PED, Vasques CI. Evaluation of a peripheral vein for intravenous chemotherapy: A prospective observational study. *Enfermeria Global*. 2022;21:37–45.
130. Heggie R, Jaiswal N, McCartney E, Moss J, Menne T, Jones B, et al. Central Venous Access Devices for the Delivery of Systemic Anticancer Therapy: An Economic Evaluation. *Value in Health*. 2024 Jan 1;27(1):7–14.
131. Wu O, McCartney E, Heggie R, Germei E, Paul J, Soulis E, et al. Venous access devices for the delivery of long-term chemotherapy: The cava three-arm rct. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2021 Jul 1;25(47):7–102.
132. Machat S, Eisenhuber E, Pfarl G, Stübler J, Koelblinger C, Zacherl J, et al. Complications of central venous port systems: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019 Dec 1;10(1).
133. Walser EM. Venous access ports: Indications, implantation technique, follow-up, and complications. Vol. 35, *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2012. p. 751–64.
134. Vélez ÁB. Cephalic Vein Cut Down for Total Implantable Venous Access Ports: A Retrospective Review of a Single Institution Series. *EJVES Vasc Forum*. 2023 Jan 1;59:2–7.
135. Otsubo R, Yano H, Matsumoto M, Tanaka A, Nonaka T, Hidaka S, et al. Comparison of central venous port procedures between puncture vs. cut-down and residents vs. senior surgeons. *In Vivo (Brooklyn)*. 2021 Mar 1;35(2):1197–204.

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 JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111–121. doi:10.1056/NEJMoa1804710

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 SO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goetz MP, Goldstein LJ, Isakoff SJ, Lyons J, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Moran MS, O'Regan RM, Patel SA, Pierce LJ, Reed EC, Salerno KE, Schwartzberg LS, Sitapati A, Smith KL, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Telli ML, Ward JH, Kumar R, Shead DA. 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
5. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:v12-24. doi: 10.1093/annonc/mdr371. PMID: 21908498.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. 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 Aug;22(8):1736-1747. doi:10.1093/annonc/mdr304
7. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Mar;2(3):322-329. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3856
8. Morante Z, Ruiz R, Araujo JM, Pinto JA, Castañeda CA, Ferreyra Y, Valencia G, Vidaurre T, Cotrina J, Neciosup S, Gomez HL. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcome of triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Jun;21(3):239-246.e4. doi:10.1016/j.clbc.2020.10.011
9. Fergusson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD004421. doi:10.1002/14651858.CD004421.pub2
10. De Laurentis M, Cancellato G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Pennacchio R, Crisciello C, Montanino A, Limite G, Bianco AR, De Placido S. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):44-53. doi:10.1200/JCO.2007.11.3787
11. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. 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 Jul 20;33(21):2353-60. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9271. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26077235; PMCID: PMC4500829.
12. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1663-1671. doi:10.1056/NEJMoa0707056
13. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, Gerber B, Costa SD, Merkle E, Eidtmann H, Lampe D, Jackisch C, du Bois A, Kaufmann M. 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 GEPAR200 study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2676-2685. doi:10.1200/JCO.2005.05.078
14. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1431-1439. doi:10.1200/JCO.2003.09.081
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group EBCTCG: Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: A patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 393:1440-1452, 2019.
16. Matikas A, Möbus V, Greil R, Andersson A, Steger GG, Untch M, Fornander T, Malmström P, Schmatloch S, Johansson H, Hellström M, Brandberg Y, Gnant M, Loibl S, Foukakis T, Bergh J; SweBCG, ABCSG and GBG. Tailored Dose-Dense vs Standard Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Early Breast Cancer:

- End-of-Study Results of the Randomized PANTHER Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Sep 10;42(26):3077-3082. doi: 10.1200/JCO.24.00178. Epub 2024 Jul 17. PMID: 39018515; PMCID: PMC11379357.
17. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi:10.1056/NEJMoa1612645
 18. Geyer CE Jr, Bandos H, Rastogi P, Jacobs SA, Robidoux A, Fehrenbacher L, Ward PJ, Polikoff J, Brufsky AM, Provencher L, Paterson AHG, Hamm JT, Carolla RL, Baez-Diaz L, Julian TB, Swain SM, Mamounas EP, Wolmark N. 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. doi:10.1007/s10549-021-06417-y
 19. 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.
 20. Garutti M, Griguolo G, Botticelli A, Buzzatti G, De Angelis C, Gerratana L, Molinelli C, Adamo V, Bianchini G, Biganzoli L, Curigliano G, De Laurentis M, Fabi A, Frassoldati A, Gennari A, Marchiò C, Perrone F, Viale G, Zamagni C, Zambelli A, Del Mastro L, De Placido S, Guarneri V, Marchetti P, Puglisi F. Definition of High-Risk Early Hormone-Positive HER2-Negative Breast Cancer: A Consensus Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 9;14(8):1898. doi: 10.3390/cancers14081898. PMID: 35454806; PMCID: PMC9029479.
 21. Nguyen TT, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Goetz MP, Boughhey JC. Factors Influencing Use of Hormone Therapy for Ductal Carcinoma in situ: A National Cancer Database Study. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(10):2989-2998. doi: 10.1245/s10434-017-5930-3. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28766214.
 22. Margolese RG. Anastrozole vs 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.
 23. Bowles EJA, Ramin C, Vo JB, Feigelson HS, Gander JC, Veiga LHS, Bodelon C, Curtis RE, Brandt C, de Gonzalez AB, Gierach GL. Endocrine therapy initiation among women diagnosed with ductal carcinoma in situ from 2001 to 2018. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 Dec;208(3):577-587. doi: 10.1007/s10549-024-07453-0. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39148003.
 24. Müller V, Fasching PA, Nabieva N, Fehm TN, Thill M, Schmidt M, Kühn T, Banys-Paluchowski M, Belleville E, Juhasz-Böss I, Untch M, Kolberg HC, Harbeck N, Aktas B, Stickeler E, Kreuzeder J, Hartkopf AD, Janni W, Ditsch N. Systemic Therapy of Premenopausal Patients with Early Stage Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer - Controversies and Standards in Healthcare. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023 May 23;83(6):673-685. doi: 10.1055/a-2073-1887. PMID: 37614683; PMCID: PMC10442909.
 25. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrútia G, Valentini M, Wang Y, Peto R. 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):805-816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1
 26. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, Bernardo A, Climent MA, Martino S, Bermejo B, Burstein HJ, Davidson NE, Geyer CE Jr, Walley BA, Ingle JN, Coleman RE, Müller B, Le Du F, Loibl S, Winer EP, Ruepp B, Loi S, Colleoni M, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM; SOFT Investigators and the International Breast Cancer Study Group (a division of ETOP IBCSG Partners Foundation). Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;41(7):1370-1375. doi: 10.1200/JCO.22.01065. Epub 2022 Dec 9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2023 Sep 1;41(25):4187. doi: 10.1200/JCO.23.01370. PMID: 36493334; PMCID: PMC10419521.
 27. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Pinotti G, Di Leo A, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD, Regan MM; SOFT and TEXT Investigators and International Breast Cancer Study Group. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence

- to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20;38(12):1293-1303. doi: 10.1200/JCO.18.01967. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31618131; PMCID: PMC7164485.
28. He P, Li J, Chen M, Huang M, Qiu Y, Cai Q, Lin Y, Wang C, Fu F. Comparative efficacy and safety of extended adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 Jan;203(1):13-28. doi: 10.1007/s10549-023-07105-9. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37787817.
 29. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, Huang CS, Huober J, Jallife GG, Cicin I, Tolane SM, Goetz MP, Rugo HS, Senkus E, Testa L, Del Mastro L, Shimizu C, Wei R, Shahir A, Munoz M, San Antonio B, André V, Harbeck N, Martin M; monarchE Committee Members. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):77-90. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00694-5
 30. Goetz MP, Cicin I, Testa L, Tolane SM, Huober J, Guarneri V, Johnston SRD, Martin M, Rastogi P, Harbeck N, Shahir A, Wei R, André V, Rugo HS, O'Shaughnessy J. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study. *NPJ Breast Cancer*. 2024 Apr 26;10(1):34. doi: 10.1038/s41523-024-00639-1. PMID: 38671001; PMCID: PMC11053007.
 31. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiella-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im SA, Ruiz-Borrego M, Loi S, Xu B, Hurvitz S, Barrios C, Untch M, Moroose R, Visco F, Afenjar K, Fresco R, Severin I, Ji Y, Ghaznawi F, Li Z, Zarate JP, Chakravarty A, Taran T, Hortobagyi G. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Mar 21;390(12):1080-1091. doi: 10.1056/NEJMoa2305488. PMID: 38507751.
 32. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, Hee Park Y, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im SA, Martin M, Loi S, Xu B, Hurvitz S, Barrios C, Untch M, Moroose R, Visco F, Parnizari F, Zarate JP, Li Z, Waters S, Chakravarty A, Slamon D. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy vs endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol*. 2024 Oct 21:S0923-7534(24)04064-X. doi: 10.1016/j.annonc.2024.10.015. Epub ahead of print. PMID: 39442617.
 33. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Puztai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2022 Jun 1;40(16):1816-1837. doi: 10.1200/JCO.22.00069
 34. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, Salunga R, Brachtel EF, Pirrie SJ, Schnabel CA, Rea DW. 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 Nov;30(11):1776-1783. doi:10.1093/annonc/mdz289
 35. Corona SP, Roviello G, Strina C, Milani M, Madaro S, Zannoni D, Allevi G, Aguggini S, Cappelletti MR, Francaviglia M, Azzini C, Cocconi A, Sirico M, Bortul M, Zancanati F, Giudici F, Rosellini P, Meani F, Pagani O, Generali D. Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: A literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast*. 2019 Aug;46:19-24. doi: 10.1016/j.breast.2019.04.004. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31051411.
 36. Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH; Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer Guideline Expert Panel. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer-Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. 2024 Jun 20;42(18):2233-2235. doi: 10.1200/JCO.24.00886. Epub 2024 May 20. PMID: 38768407.
 37. Zardavas D, Tryfonidis K, Goulioti TM, Sotiriou C, Piccart M. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(12):1263-1275. doi:10.1080/14737140.2016.1245292
 38. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilas G, Murray S. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*. 2008;13(6):620-630. doi:10.1634/theoncologist.2008-0016

39. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart MJ, Shen Z, Skiadopoulou G, Procter M, Pritchard KI, Piccart-Gebhart MJ, Bell R; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011 Mar;12(3):236–244. doi:10.1016/S1470-2045(11)70033-X
40. Pérez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, Martino S, Mamounas EP, Kaufman PA, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3744–3752. doi:10.1200/JCO.2014.55.5730
41. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C, de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017 Jan;17(1):61–74. doi:10.1080/14737140.2017.1264876
42. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, Mackey JR, Chan A, Liu MC, Pinter T, Valero V, Falkson C, Fornander T, Shifan TA, Bensfia S, Hittier S, Xu N, Bée-Munteanu V, Drevot P, Press MF, Crown J; on behalf of the BCIRG-006 Investigators. Ten year follow-up of BCIRG-006 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. *Cancer Res.* 2016;76(4 Suppl):Abstract S5-04.
43. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, Chen B, Ingle JN, Dakhil SR, Zujewski JA, Moreno-Aspitia A, Pisansky TM, Jenkins RB. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Dec 1;29(34):4491–4497. doi:10.1200/JCO.2011.36.7045
44. Jackisch C, Piccart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Cameron D; HERA Trial Study Team. 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):Abstract PD5-01.
45. Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Ferrero JM, Lortholary A, Asselain B, Levy C, Fumoleau P, Kerbrat P, Roché H, Dalenc F, Penault-Llorca F, Jacquiu JP, Delva R, Mouret-Reynier MA, Vanlemmens L, Lefeuvre D, Leheurteur M, Pujade-Lauraine E, Spielmann M. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Aug;14(8):741–748. doi:10.1016/S1470-2045(13)70225-0
46. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, Albain KS, Rugo HS, Ellis M, Shapira I, Wolff AC, Carey LA, Overmoyer B, Partridge AH, Blayney DW, Tripathy D, Hudis C, Krop IE, Winer EP. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):134–141. doi:10.1056/NEJMoa1406281
47. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter TM, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Wardley A, Eidtmann H, Gluz O, Schmitt W, Douthwaite H, Maibach R, Piccart M. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122–131. doi:10.1056/NEJMoa1703643
48. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Eidtmann H, Gluz O, Schmitt W, Douthwaite H, Maibach R, von Minckwitz G. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): a randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab vs chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *Cancer Res.* 2020 Feb;80(4 Suppl):Abstract GS1-04.
49. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Viale G, Bines J, Piccart M, de Azambuja E, Clark E, Eidtmann H, Gluz O, Schmitt W, Douthwaite H, Maibach R, von Minckwitz G. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in the APHINITY trial: third interim overall survival analysis with efficacy update. *J Clin Oncol.* 2024 Mar 1;42(7):3643–3651. doi:10.1200/JCO.23.02505
50. Chan A, Delalogue S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, Robert NJ, Silovski T, Gokmen E, von Minckwitz G, Eljertsen B, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, Gnani M, Buysse M, Gore I, Smith J, Harker G, Masuda N, Petrakova K, Zotano AG, Iannotti N, Rodríguez G, Tassone P, Wong A, Bryce R, Ye Y, Yao B, Martin M; ExteNET Study Group. 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 Mar;17(3):367–377. doi:10.1016/S1470-2045(15)00551-3.
51. Martin M, Holmes FA, Ejlersen B, Delalogue S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, Gnani M, Tomašević Z, Denduluri N, Šeparović R, Gokmen E, Bashford A, Ruiz Borrego M, Kim SB, Jakobsen EH, Cicieniene A, Inoue K, Overkamp F, Heijns JB, Armstrong AC, Link JS, Joy AA, Bryce R, Wong A, Moran S, Yao B, Xu F, Auerbach A, Buyse M, Chan A; ExteNET Study Group. 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. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1688–1700. doi:10.1016/S1470-2045(17)30717-9.
 52. Chan A, Moy B, Mansi J, Iwata H, Chia SKL, Holmes FA, Barrios CH, Delalogue S, Gnani M, Harbeck N, von Minckwitz G, Kim SB, Gokmen E, Bashford A, Ruiz Borrego M, Jakobsen EH, Cicieniene A, Inoue K, Overkamp F, Heijns JB, Armstrong AC, Link JS, Joy AA, Bryce R, Wong A, Moran S, Yao B, Xu F, Auerbach A, Buyse M, Martin M. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer.* 2020 Feb;21(1):80–91.e7. doi:10.1016/j.clbc.2020.09.006.
 53. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Schmutzler RK, Delalogue S, Arun B, Loman N, Schenkel T, Robson M, Linderholm B, Olsson H, Saura C, Mehta A, Im SA, Nanda R, Loibl S, Tung N, Fasching PA, Friedlander M, Puhalla S, Blum JL, Hurvitz SA, Mayer IA, Conte P, Winer EP, Hudis CA, Wolmark N, Sledge GW, Geyer CE Jr, Baselga J, Crown JP, Pritchard KI, McCaskill-Stevens W, Swain SM, Hayes DF, Cortes J, Piccart M, Peto R, McGale P, Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; 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):805–816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
 54. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Schmutzler RK, Delalogue S, Arun B, Loman N, Schenkel T, Robson M, Linderholm B, Olsson H, Saura C, Mehta A, Im SA, Nanda R, Loibl S, Tung N, Fasching PA, Friedlander M, Puhalla S, Blum JL, Hurvitz SA, Mayer IA, Conte P, Winer EP, Hudis CA, Wolmark N, Sledge GW, Geyer CE Jr, Baselga J, Crown JP, Pritchard KI, McCaskill-Stevens W, Swain SM, Hayes DF, Cortes J, Piccart M, Peto R, McGale P, Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; 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):805–816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
 55. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Sledge GW Jr, Hudis CA, TAILORx Trial Investigators. Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An Update Including 12-Year Event Rates. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6; San Antonio, TX.
 56. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, Lin NU, Perez EA, Goldstein LJ, Chia SK, Hudis CA, Sledge GW Jr, Hortobagyi GN, Winer EP, Sparano JA. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Dec 2;385(23):2336–2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873.
 57. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo J, Delalogue S, Pierga JY, Vuylsteke P, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, Bogaerts J, Ignatiadis K, Tryfonidis K, Neijzenhuis PA, van de Vijver MJ, Rutgers EJ, Cardoso F, MINDACT Investigators. 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 Apr;22(4):476–488. doi:10.1016/S1470-2045(20)30687-9.

58. Sestak I, Martín M, Dubsky P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, Filipits M, Petruzelka L, Bianchi GV, Štěpánek L, Brase JC, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, Filipits M, Petruzelka L, Bianchi GV, Štěpánek L, Brase JC, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, Filipits M, Petruzelka L, Bianchi GV, Štěpánek L, Brase JC, Rudas M, Jakesz R. 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(2):377–386. doi:10.1007/s10549-019-05226-8.
59. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF, Dietze O, Greil R, Jelen A, Sevela P, Freibauer C, Müller V, Jänicke F, Schmidt M, Kölbl H, Rody A, Kaufmann M, Schroth W, Brauch H, Schwab M, Fritz P, Weber KE, Feder IS, Hennig G, Kronenwett R, Gehrmann M, Gnant M. 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(18):6012–6020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926.
60. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S, Ferrero JM, Mouret-Reynier MA, Lortholary A, Debled M, Mouret-Reynier. Prognostic value of EndoPredict test in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer screened for the randomized, double-blind, phase III UNIRAD trial. *ESMO Open.* 2024;9:1003443. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103443.
61. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, Ferree S, Nielsen TO, Ejlersen B. 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(8):735–740. doi:10.1200/JCO.2017.74.6586.

3. Radioterapia postoperatoria en cáncer de mama temprano

1. Rajan KK, Fairhurst K, Kirkbeck B, Novintan S, Wilson R, Savović J, Holcombe C, Potter S. Overall survival after mastectomy vs breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis. *BJS Open.* 2024;8(3):zrae040. doi:10.1093/bjsopen/zrae040
2. De Rose F, De Santis MC, Lucidi S, Colciago RR, Marino L, Cucciarelli F, La Rocca E, Di Pressa F, Lohr F, Vanoni V, Meduri B. Dose constraints in breast cancer radiotherapy: a critical review. *Radiother Oncol.* 2025;202:110591. doi:10.1016/j.radonc.2024.110591
3. Puckett LL, Kodali D, Solanki AA, Park JH, Katsoulakis E, Kudner R, Kapoor R, Kujundzic K, Chapman CH, Hagan M, Kelly M, Palta J, Bazan JG, Dragun A, Fisher C, Haffty B, Nichols E, Shah C, Salehpour M, Dawes S, et al. Consensus quality measures and dose constraints for breast cancer from the Veterans Affairs Radiation Oncology Quality Surveillance Program and American Society for Radiation Oncology Expert Panel. *Pract Radiat Oncol.* 2023;13(3):217–230. doi:10.1016/j.prro.2022.08.016
4. Shaitelman SF, Anderson BM, Arthur DW, Bazan JG, Bellon JR, Bradfield L, Coles CE, Gerber NK, Kathpal M, Kim L, Laronga C, Meattini I, Nichols EM, Pierce LJ, Poppe MM, Spears PA, Vinayak S, Whelan T, Lyons JA. Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma in situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2024 Mar-Apr;14(2):112–132. doi: 10.1016/j.prro.2023.11.001. Epub 2023 Nov 15. Erratum in: *Pract Radiat Oncol.* 2024 Nov-Dec;14(6):613. doi: 10.1016/j.prro.2024.06.011. PMID: 37977261.
5. De la Mata D, Santiago-Concha BG, Bargalló-Rocha JE, Robles-Vidal CD, Gómez-Pue D, Castorena-Rojí G, Hinojosa-Gómez J, Flores-Vázquez F, Blake-Cerda M, Enriquez-Barrera M, Maffuz-Aziz A. Outcomes from real-world data on intraoperative electronic radiotherapy for the treatment of early-stage breast cancer: long-term recurrence and survival outcomes from a single center. *Int J Breast Cancer.* 2024;2024:6207762. doi:10.1155/2024/6207762
6. Rubini D, Gagliardi F, Menditti vs, D'Ambrosio L, Gallo P, D'Onofrio I, Pisani AR, Sardaro A, Rubini G, Cappabianca S, Nardone V, Reginelli A. Genetic profiling in radiotherapy: a comprehensive review. *Front Oncol.* 2024 Jul 26;14:1337815. doi: 10.3389/fonc.2024.1337815. PMID: 39132508; PMCID: PMC11310144.
7. Arenas M, Bölükbaşı Y, Boersma LJ, Offersen B, Kouloulis V, Palumbo I, Trigo L, Lozza L, Marazzi F, Trovò M, Rivera S, Kaidar-Person O, Coles C, Meattini I, Valentini V, Aristei C, Poortmans P, Assisi Think Tank Meeting (ATTM) 2024 members. The 2024 Assisi think tank on breast cancer: Focus on the use

- of a tumour bed boost after breast conserving therapy. *Breast*. 2025 Jan 20;80:10388. doi: 10.1016/j.breast.2025.103881. Epub ahead of print. PMID: 39854807.
8. Boughey JC, Rosenkranz KM, Ballman KV, McCall L, Haffty BG, Cuttino LW, Kubicky CD, Le-Petross HT, Giuliano AE, Van Zee KJ, Hunt KK, Hahn OM, Carey LA, Partridge AH. Local recurrence after breast-conserving therapy in patients with multiple ipsilateral breast cancer: results from ACOSOG Z11102 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2023 Jun 10;41(17):3184–3193. doi:10.1200/JCO.22.02553
 9. Weber WP, Hanson SE, Wong DE, Heidinger M, Montagna G, Cafferty FH, Kirby AM, Coles CE. Personalizing locoregional therapy in patients with breast cancer in 2024: tailoring axillary surgery, escalating lymphatic surgery, and implementing evidence-based hypofractionated radiotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2024;44(3):e438776. doi:10.1200/EDBK_438776
 10. Weber WP, Gentilini OD, Morrow M, Montagna G, de Boniface J, Fitzal F, et al. Uncertainties and controversies in axillary management of patients with breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2023;117:102556. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102556.
 11. Mamounas E, Bando H, White J, Julian T, Khan A, Shaitelman S, et al. Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/ RTOG 1304. Presented at: 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5–9, 2023; San Antonio, Texas. Abstract GS02-07.
 12. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases. *N Engl J Med*. 2024;390(13):1163–1175. doi:10.1056/NEJMoa2313487.
 13. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer: 10-year results of the randomized controlled EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(12):2159–2165. doi:10.1200/JCO.22.01565.
 14. Anderson S, Peters AL, Lumsden G, Alhasso A, Cartwright D, O'Brien O, Marashi H. Clinical Experience of Axillary Radiotherapy for Node-positive Breast cancer. *Clinical Oncology* 36 (2024) 98-106 <https://doi.org/10.1016/j.clon.2023.11.040>
 15. Kaidar Person O, Tramm T, Kuehn T, Gentilini O, Prat A, Montay Gruel P, Meattini I, Poortmans P. Optimising of axillary therapy in breast cancer: lessons from the past to plan for a better future. *La radiologia medica* (2024) 129:315–327. <https://doi.org/10.1007/s11547-023-01743-1>
 16. Kunkler I, et al. Does postmastectomy radiotherapy in 'intermediate-risk' breast cancer impact overall survival? 10-year results of the BIG 2-04 MRC SUPREMO randomised trial: on behalf of the SUPREMO trial investigators. Presented at: 2024 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–13, 2024; San Antonio, TX. Abstract GS2-03.
 17. Vuong B, Jacinto AI, Chang SB, Kuehner GE, Savitz AC. Contemporary review of the management and treatment of young breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2024;24(8):663–675. doi:10.1016/j.clbc.2024.06.001.
 18. Chapman BV, Liu D, Shen Y, Olamigoke OO, Lakomy DS, Barrera AMG, 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;112(2):437–444. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.09.026.

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, DeSnyder SM, Kuerer HM, Hunt KK, Mittendorf EA. 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. doi:10.1245/s10434-017-5958-4.

4. Chiba A, Hoskin TL, Hallberg EJ, Boughey JC. 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):3232–3238. doi:10.1245/s10434-016-5328-7.
5. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. 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. doi:10.1200/JCO.2018.78.0858.
6. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485–1505. doi:10.1200/JCO.20.03399.
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. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018 Jan;19(1):27–39.
9. Simons JM, Jacobs JG, Roijers JP, Beek MA, Boonman-de Winter LJM, RijkenAM, Gobardhan PD, Wijsman JH, Tetteroo E, Heijns JB, Yick CY, Luiten EJT. Disease-free and overall survival after neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jan;185(2):441–451. doi:10.1007/s10549-020-05966-y.

2. Quimioterapia neoadyuvante y terapias dirigidas

1. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümmel S, Fasching PA, Eiermann W, Blohmer JU, Costa SD, Mehta K, Hilfrich J, Jackisch C, Gerber B, du Bois A, Huober J, Hanusch C, Konecny G, Fett W, Stickeler E, Harbeck N, Müller V, Jüni P. 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):145–156. doi:10.1007/s10549-010-1228-x.
2. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant therapy in early breast cancer: treatment considerations and common debates in practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017 Oct;29(10):642–652. doi:10.1016/j.clon.2017.06.003.
3. Blondeaux E, Poggio F, Del Mastro L. Role of dose-dense chemotherapy in high-risk early breast cancer. *Curr Opin Oncol*. 2019 Nov;31(6):480–485. doi: 10.1097/CCO.0000000000000571.
4. Su D, Zhang T, Huang H, Su X, Li Y, Wei X, Zhang Y. Selection of breast cancer subtypes to improve benefits of intensive dose-dense chemotherapy: A systematic meta-analysis. *Oncol Lett*. 2023 Nov 7;27(1):4. doi: 10.3892/ol.2023.14136.
5. Le D, Vargo C, Collins S, Williams N, Palettas M, Berger M. Impact of Dose Intensity on Pathologic Complete Response Rate in HER2-Positive Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab and Pertuzumab (TCHP). *Target Oncol*. 2022 Mar;17(2):167–175. doi: 10.1007/s11523-022-00874-1. Epub 2022 Mar 24.
6. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantz V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810–821. doi:10.1056/NEJMoa1910549.
7. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1216–1235.
8. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, Farris A, Scanni A, Sasso F; Italian Cooperative Group GRETA. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast

cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol*.

9. Montagna G, Sevilmedu V, Fornier M, El-Tamer M, Morrow M, Barrio AV. 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.
10. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Zamanova SA, Stepanshin YG, Popova RT, Ivanova OA, Seleznev IK, Ivanova GV, Budrikis DV, Artiukhova NV, Kharikova RS. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007 Jul 1;110(1):244–254.
11. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G; IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*.
12. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, Harvey BE, Hershman DL. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2021 May 1;39(13):1485–1505.
13. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, Gaviá J, Sampayo-Cordero M, Aguirre E, Schmid P, Marme F, Di Cosimo S, Ciruelos E, Morales S, Alba E, Calvo L, de la Haba J, Colomer R, Martín M. Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021 Nov 1;7(11):1791–9.
14. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast*. 2022 Mar;62 Suppl 1(Suppl 1):S12–S16. doi: 10.1016/j.breast.2022.01.006. Epub 2022 Jan 19.
15. Geyer CE Jr, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, D'Hondt V, Conlin AK, Guarneri V, Wapnir IL, Jackisch C, Arce-Salinas C, Fasching PA, DiGiovanna MP, Crown JP, Wuelfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Bonnefoi HR, Hennessy BT, Stamatovic L, Castro-Salguero H, Brufsky AM, Knott A, Siddiqui A, Lambertini C, Boulet T, Nyawira B, Restuccia E, Loibl S; KATHERINE Study Group. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Jan 16;392(3):249–257. doi: 10.1056/NEJMoa2406070.
16. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Zhu Y, Pan W, Tryfonidis K, Schmid P. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol*. 2024 May;35(5):429–436. doi: 10.1016/j.annonc.2024.02.002. Epub 2024 Feb 17.
17. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Im SA, Untch M, Fasching PA, Mouret-Reynier MA, Foukakis T, Ferreira M, Cardoso F, Zhou X, Karantzis V, Tryfonidis K, Aktan G, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Nov 28;391(21):1981–1991. doi: 10.1056/NEJMoa2409932. Epub 2024 Sep 15.
18. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147–2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
19. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, Rastogi P, Cui K, Arahmani A, Aktan G, Armstrong AC, Arnedos M, Balmaña J, Bergh J, Bliss J, Delaloge S, Domchek SM, Eisen A, Elsayf F, Fein LE, Fielding A, Ford JM, Friedman S, Gelmon KA, Gianni L, Gnant M, Hollingsworth SJ, Im SA, Jager A; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. 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. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159. Epub 2022 Oct 10.

3. Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante

1. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, Pizzuti L, Marinelli D, Capomolla E, Sergi D, Amodio A, Natoli C, Gamucci T, Vizza E, Marchetti P, Botti C, Sanguineti G, Ciliberto G, Barba M, Vici P. 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, Cho N, Moy L. 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, Rosen MA, Bernreuter WK, Pisano ED, Marques HS, Morris EA, Weatherall PT, Polin SM, Newstead GM, Esserman LJ, Schnall MD, Hylton NM; ACRIN 6657 Trial Team and I-SPY Investigators Network. 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.

4. Tratamiento posterior a manejo sistémico neoadyuvante

1. Park KU, Somerfield MR, Anne N, Brackstone M, Conlin AK, Couto HL, Dengel LT, Eisen A, Harvey BE, Hawley J, Kim JN, Lasebikan N, McDonald ES, Pradhan D, Shams S, Vega RM, Thompson AM, Torres MA. Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2025 May 10;43(14):1720-1741. doi: 10.1200/JCO.25.00099.
2. Chen W, Pang L, Jin X, Chen H, Huang J. Targeted axillary dissection using carbon marking for patients with node-positive breast cancer following neoadjuvant therapy (TADCOM): study protocol for a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2024;24:1276. doi:10.1186/s12885-024-13001-2
3. Mango VL, Wynn RT, Feldman S, Friedlander L, Desperito E, Patel SN, et al. Beyond wires and seeds: reflector-guided breast lesion localization and excision. *Radiology*. 2017;284(2):365-71.
4. Montagna G, Sevilimedu V, Fornier M, Jhaveri K, Morrow M, Pilewskie ML. 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. doi: 10.1245/s10434-020-08888-7.
5. Caudle AS, Gonzalez-Angulo AM, Hunt KK, Pusztai L, Kuerer HM, Mittendorf EA, Hortobagyi GN, Meric-Bernstam F. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):932-8. Doi: 10.1245/s10434-010-1390-8.
6. Maire M, Debled M, Petit A, Fournier M, Macgrogan G, Quenel-Thueux N, Charitansky H, Mathoulin-Pellissier S, Bonnefoi H, Tunon de Lara C. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer: Safety and efficacy of reverse sequence compared to standard technique? *Eur J Surg Oncol*. 2022 Aug;48(8):1699-1705. doi:10.1016/j.ejso.2022.04.022.
7. Grace CA, McKay MJ. Contemporary issues in postmastectomy radiotherapy: a brief review. *J Clin Med*. 2024 Dec;13(24):7545. doi:10.3390/jcm13247545.
8. Kunkler IH, Canney P, van Tienhoven G, Russell NS, Bartlett JMS, Coles CE, et al. Does postmastectomy radiotherapy in 'intermediate-risk' breast cancer impact overall survival? 10-year results of the BIG 2-04 MRC SUPREMO randomised trial: on behalf of the SUPREMO trial investigators. Abstract GS2-03. Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium; 2024 Dic 10-13; San Antonio, TX.
9. Nielsen AWM, Thorsen LBJ, Özcan D, Matthiessen LW, Maae E, Milo MLH, Nielsen MH, Tramm T, Overgaard J, Offersen BV; DBCG RT Committee. Internal mammary node irradiation in 4541 node-positive breast cancer patients treated with newer systemic therapies and 3D-based radiotherapy (DBCG IMN2): a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;49:101160. doi:10.1016/j.lanepe.2024.101160.
10. Refsgaard L, Buhl ES, Nielsen AWM, Thomsen MS, Andersen K, Jensen I, Berg M, Lorenzen EL, Thorsen LBJ, Overgaard J, Korreman SS, Offersen BV; DBCG RT Committee. Quality assurance of internal mammary node irradiation in the DBCG IMN2 study. *Radiother Oncol*. 2025;202:110600. doi:10.1016/j.radonc.2024.110600.

11. Mamounas EP, Bando H, White JR, Julian TB, Khan AJ, Shaitelman SF, Torres MA, Vicini FA, Ganz PA, McCloskey SA, et al. Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304. Presented at: 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2023 Dec 5-9; San Antonio, TX. Abstract GS02-07.
12. Malhotra S, Tador AB. New strategies for locally advanced breast cancer: a review of inflammatory breast cancer and nonresponders. *Clin Breast Cancer*. 2024;24(4):301-309. doi:10.1016/j.clbc.2024.01.009.
13. Rogé M, Kirova Y, Lévesque E, Guigo M, Johnson A, Nebbache R, Rivin Del Campo E, Lazarescu I, Servagi S, Mervoyer A, Cailleteau A, Thureau S, Thariat J. Impact of radiation therapy modalities on loco-regional control in inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;120(2):496-507. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.04.010.
14. Stauder MC. Radiation for inflammatory breast cancer: updates. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2024;384:25-46. doi:10.1016/bs.ircmb.2023.10.004.
15. Verma S, Young S, Boldt G, Blanchette P, Lock M, Helou J, Raphael J. Immunotherapy and radiation therapy sequencing in breast cancer: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;118(5):1422-1434. doi:10.1016/j.ijrobp.2024.01.001.
16. Meattini I, Becherini C, Caini S, Coles CE, Cortes J, Curigliano G, de Azambuja E, Isacke CM, Harbeck N, Kaidar-Person O, Marangoni E, Offersen BV, Rugo HS, Salvestrini V, Visani L, Morandi A, Lambertini M, Poortmans P, Livi L; Consensus Panellist Group. International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):e73-e83. doi:10.1016/S1470-2045(23)00534-X.
17. Mangesius J, Minasch D, Fink K, Nevinny-Stickel M, Lukas P, Ganswindt U, Seppi T. Systematic risk analysis of radiation pneumonitis in breast cancer: role of cotreatment with chemo-, endocrine, and targeted therapy. *Strahlenther Onkol*. 2023 Jan;199(1):67-77. doi:10.1007/s00066-022-02032-y.
18. Debbi K, Grellier N, Loganadane G, Boukhobza C, Mahé M, Cherif MA, Rida H, Gligorov J, Belkacemi Y. Interaction between radiation therapy and targeted therapies in HER2-positive breast cancer: literature review, levels of evidence for safety and recommendations for optimal treatment sequence. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8):2278. doi:10.3390/cancers15082278.
19. Kubiczeko M, Gabrys D, Gawkowska M, Polakiewicz-Gilowska A, Cortez AJ, Krzywón A, Wozniak G, Latusek T, Lesniak A, Swiderska K, et al. Safety and feasibility of radiation therapy combined with CDK4/6 inhibitors in the management of advanced breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):690. doi:10.3390/cancers15030690.
20. Low JM, Rodríguez-Berriguete G, Higgins GS. Repurposing radiosensitising medicines for radiotherapy: an overview. *BMJ Oncol*. 2024;3(1):e000192. doi:10.1136/bmjonc-2023-000192.
21. Bouziane J, Loap P, Cao K, Allali S, Gounane Y, Loganadane G, Escalup L, Pierga JY, Kirova Y. Concurrent use of trastuzumab deruxtecan and radiation therapy in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: a single-center experience and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 2024;47(12):580-584. doi:10.1097/COC.0000000000001135.
22. Baude J, Dendale R, Cao K, Fourquet A, Kirova Y. Tolerance and oncological outcomes of in-field reirradiation for locally recurrent breast cancer: a long-term single-center experience. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18):4515. doi:10.3390/cancers15184515.
23. Arculeo S, Frasson S, Zerella MA, Gerardi MA, Fodor C, Veronesi P, Galimberti VE, Magnoni F, Milovanova E, Rojas DP, Leonardi MC, Morra A, Zaffaroni M, Vincini MG, Cattani F, Bagnardi V, Orecchia R, Jereczek-Fossa BA. Hypofractionated partial breast re-irradiation in the conservative retreatment of breast cancer local recurrence. *Pract Radiat Oncol*. 2025 Jan;15(1):31-47. doi:10.1016/j.prro.2024.07.003.
24. Rakotosamimanana M, Hannoun-Lévi JM, Rivera S. Réirradiation des récidives de carcinomes mammaires. *Cancer/Radiothérapie* 28 (2024) 586-590 <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2024.07.012>
25. Abelos CH, Purswani JM, Galavis P, McCarthy A, Hitchen C, Choi JI, Gerber NK. Different re-irradiation techniques after breast-conserving surgery for recurrent or new primary breast cancer. *Curr Oncol*. 2023;30(1):1151-1163. doi:10.3390/curroncol30010088.

26. Wong YM, Koh CWY, Lew KS, Chua CGA, Nei W, Tan HQ, Lee JCL, Mazonakis M, Damilakis J. A review on fetal dose in radiotherapy: a historical to contemporary perspective. *Phys Med.* 2023;105:102513. doi:10.1016/j.ejmp.2022.102513.
27. Maïta KC, Torres-Guzman RA, Avila FR, Garcia JP, Rinker BD, Ho OA, Forte AJ. Technical consideration for breast reconstruction in patients requiring neoadjuvant or adjuvant radiotherapy: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11(12):417. doi:10.21037/atm-23-1052.
28. Wong JS, Uno H, Tramontano AC, Fisher L, Pellegrini CV, Abel GA. Hypofractionated vs conventionally fractionated postmastectomy radiation after implant-based reconstruction: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2024;10(10):1370–1378. doi:10.1001/jamaoncol.2024.2652.
29. Fozza A, De Rose F, De Santis MC, Meattini I, Meduri B, D'Angelo E. Technological advancements and future perspectives in breast cancer radiation therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023;23(4):407–419. doi:10.1080/14737140.2023.2195167.
30. Alsaihaty Z, Abdul Manan H, Sabarudin A, Yahya N. Hybrid treatment planning for chest wall irradiation utilizing three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT), intensity-modulated radiation therapy (IMRT), and volumetric modulated arc therapy (VMAT): a systematic review. *Cureus.* 2024;16(5):e59583. doi:10.7759/cureus.59583.

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, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, Sledge GW, Mandelblatt JS, Kurian AW. Change in survival in metastatic breast cancer with treatment advances: meta-analysis and systematic review. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2(4):pky062.
3. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, Fukada I, Horii R, Takahashi S, Akiyama F, Iwase T, Hozumi Y, Yasuda Y, Hatake K. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today.* 2016;46(7):821–6.
4. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Jänicke M, 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;34:122–30.
5. Aurilio G, Disalvatore D, Prunerì G, Bagnardi V, Viale G, Curigliano G, Adamoli L, Munzone E, Sciandivasci A, de Vita F, 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;50(2):277–89.
6. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delalogue S, Li W, Tung N, Armstrong A, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523–33.
7. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753–63.
8. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–40.
9. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, de Bruin EC, Grinsted L, Schiavon G, Foxley A, Rugo HS; CAPitello-291 Study Group. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(22):2058–70.
10. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusuf MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantzà V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. 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

- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, 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.
- Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, 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.
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, 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.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925–1936.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 3;375(18):1738–1748.
- Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638–3646.
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, 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.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 10;386(10):942–950.
- Lu YS, Mahidin EIBM, Azim HA, Eralp Y, Yap YS, Im SA, et al. Final results of RIGTH Choice: ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42(23):2812–2821.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, 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.
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Peguero JA, Tay MH, Frenzel M, Barriga S, Scott V, Taran T, Mori A, Iwata H. 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.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteve FJ, Martín M, Nusch A, Stearns V, Verma S, Carey LA, Anders C, Hart LL, DeMichele A, Loi S, Swain SM, Yardley DA, Rugo HS, Huang Bartlett C, Zhang K, Chakravarty A, Gounaris I, O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):514–524.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteve FJ, Martín M, Nusch A, Stearns V, Verma S, Carey LA, Anders C, Hart LL, DeMichele A, Loi S, Swain SM, Yardley DA, Rugo HS, Huang Bartlett C, Zhang K, Chakravarty A, Gounaris I, O'Shaughnessy J. 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.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929–1940.
- Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, de

- Bruin EC, Grinsted L, Schiavon G, Foxley A, Rugo HS; CAPitello-291 Study Group. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Jun 1;388(22):2058–2070.
16. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, Truica CI, Makower DF, Sparano JA. 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.
 17. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523–533.
 18. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. 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.
 19. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Baselga J, Noguchi S, Iwata H, Harvey VJ, Funke I, Pistilli B, Gnant M, Huang Bartlett C, Fan M, Jiang Y, Diéras V. 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.
 20. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, Ray-Coquard I, Ferrero JM, Frey G, Abadie-Lacourtoisie S, Eyraud J, Debled M, Spaëth D, Legouffe E, Allouache D, El Kouri C, Pujade-Lauraine E. TAMRAD: A GINECO Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination with Tamoxifen Versus Tamoxifen Alone in Patients with Hormone-Receptor–Positive, HER2–Negative Metastatic Breast Cancer with Prior Exposure to Aromatase Inhibitors
 21. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortés J, Diéras V, Patt D, Yardley DA, Brufsky A, Baselga J, Winer EP, O'Shaughnessy J. 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.
 22. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Huang CS, Lee KS, Huggins-Puhalla SL, Cortés J, Iwata H, Takahashi M, Hasegawa K, Yamaguchi K, Im SA, Tamura K, Doi T, Fujimoto-Ouchi K, Fujita T, Kondo S, Verma S, Baselga J, Krop IE. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9–20.
 23. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Pardo PG, Jhaveri KL, Delaney R, Fu O, Lin L, Verret W, Tolaney SM. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3365–3376.
 24. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, Ciruelos E, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Baselga J. 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.
 25. Miles D, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Campone M, Bianchi GV, Cortés J, Dieras V, Levy C, Verma S, Baselga J. Final results from the PERUSE study of first-line pertuzumab plus trastuzumab plus a taxane for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer, with a multivariable approach to guide prognostication. *Ann Oncol*. 2021 Oct;32(10):1245–1255.
 26. Yamashita T, Saji S, Takano T, Naito Y, Tsuneizumi M, Yoshimura A, Masuda N, Iwata H, Tamura K, Kuroi K, Tokuda Y, Ohno S, Aogi K, Yamaguchi K, Tabei T, Kuroi K, Saji S, Yamashita T. Trastuzumab and pertuzumab in combination with eribulin mesylate or a taxane as first-line chemotherapeutic treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: results of a multicenter, randomized, non-inferiority phase 3 trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD). *J Clin Oncol*. 2024 Jun 1;42(16_suppl):1007.
 27. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, Karlsson P, Tange UB, Sørensen M, Møller S, Bergh J, Långkjær ST. 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):264–271.

28. Cortés, J., Hurvitz, S.A., Im, S.A. et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med* 30, 2208–2215 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03021-7>
29. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Ruiz AC, Láng I, Tomasello G, Muñoz M, Cortes J, Winer EP, Baselga J. 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.
30. Ciruelos E, García-Sáenz JÁ, Gavilá J, Martín M, Rodríguez CA, Rodríguez-Lescure Á. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: Expert opinion on adverse event management. *Clin Transl Oncol*. 2024 Feb 9;26(7):1539–48.
31. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Nov 8;367(19):1783–1791.
32. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, Jagiello-Gruszfeld A, Crown J, Chan A, Kaufman B, Skarlos D, Campone M, Davidson N, Berger M, Oliva C, Rubin SD, Stein S, Cameron D. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006 Dec 28;355(26):2733–2743.
33. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, Ellis C, Casey M, Vukelja S, Bischoff J, Baselga J, O'Shaughnessy J. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Mar 1;28(7):1124–1130.
34. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, Maartense E, Zielinski C, Kaufmann M, Bauer W, Baumann KH, Clemens MR, Duerr R, Uleer C, Andersson M, Stein RC, Neklyudova V, Loibl S. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Apr 20;27(12):1999–2006
35. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, Harbeck N, Senkus E, Curigliano G, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gligorov J, Haidinger R, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced
36. Metzger O, Mandrekas S, DeMichele A, Gianni L, Gligorov J, Lim E, Ciruelos E, Loibl S, Valagussa P, Lanzilotti J, Tripathy D, Winer E, Bartlett CH, Koehler M, Williams L, Huang Bartlett C, Khoeler M, AFT-38 PATINA Study Group. AFT-38 PATINA: A randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib plus anti-HER2 therapy and endocrine therapy vs. anti-HER2 therapy and endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor-positive (HR+)/HER2-positive metastatic breast cancer. Presented at: San Antonio Breast Cancer Conference; December 10-13, 2024; San Antonio, TX. GS2-12.
37. Rimawi MF, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J, Poole C, De Plácido S, Osborne CK, Hegg R, Easton V, Wohlfarth C, Arpino G; PERTAIN Study Group. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2826–35.
38. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, Park IH, Burdaeva O, Kurteva G, Press MF, Tjulandin S, Iwata H, Simon SD, Kenny S, Sarp S, Izquierdo MA, Williams LS, Gradishar WJ. 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: Updated Results of ALTERNATIVE. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 1;39(1):79–89.
39. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Perez-García J, Iwata H, Masuda N, Torregroza Otero M, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhou X, Karantzis V, Pan W, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):217–26.

40. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhat-tacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec 1;31(12):1623–49.
41. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 23;379(8):753–763.
42. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 10;377(6):523–533.
43. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, Owen J, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, Brown R, Chan S, Dowsett M, Flanagan JM, Fox L, Grigoriadis A, Gutin A, Harper-Wynne C, Hatton MQ, Hoadley KA, Parikh J, Parker P, Perou CM, Roylance R, Shah V, Shaw A, Smith IE, Timms KM, Wardley AM, Wilson G, Gillett C, Lanchbury JS, Ashworth A, Rahman N, Harries M, Ellis P, Pinder SE, Bliss JM. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nature Medicine*. 2018 May;24(5):628–637.
44. Kwapisz D. Sacituzumab Govitecan-hziy in Breast Cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2022;45(4):279–285.
45. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenkier T, Cella D, Davidson NE. Pa-clitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*.
46. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, Delozier T, Sohn JH, Provencher L, Puglisi F, Harbeck N, Steger GG, Schneeweiss A, Wardley AM, Chlitala A, Romieu G. Phase III study of bev-acizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jul 10;28(20):3239–47.
47. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, Perez EA, Yardley DA, Chan SY, Zhou X, Phan SC, O'Shaughnessy J. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Apr 1;29(10):1252–60.
48. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet F, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Putcus CE, Seegobin S, Mir D, Meneses N, Wanders J, Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914–23.
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-pre-treated metastatic breast cancer: sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:570.
53. Benvenuti C, Gaudio M, Jacobs F, Saltalamacchia G, De Sanctis R, Torrisi R, Santoro A, Zambelli A. Clinical Review on the Management of Breast Cancer Visceral Crisis. *Biomedicines*. 2023 Apr 3;11(4):1083. doi: 10.3390/biomedicines11041083. PMID: 37189701; PMCID: PMC10136132.

54. Angelucci A, Alesse E. Molecular pathology of cancer. Metastasis: Suggestions for future therapy. En: Bologna M, editor. *Biotargets of Cancer in Current Clinical Practice*. Springer; 2012. pp. 469-515.
55. 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;106(11).
56. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol*. 2011;22(12):2546-55.
57. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD003474.
58. Lluch A, Cueva J, Ruiz-Borrego M, et al. Zoledronic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2014;25(1):1-7.
59. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010; 28:5132-9.
60. 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 randomized, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):114-22.
61. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):663-70.
62. Ma F. Committee of Full-Cycle Standardized Management of Bone Health in Breast Cancer Patients. Clinical practice guidelines for full-cycle standardized management of bone health in breast cancer patients. *Cancer Innov*. 2024;3: e111. <https://doi.org/10.1002/cal.2.111>
63. Hortobagyi N. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15).

3. Enfermedad metastásica a nivel de sistema nervioso central

1. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, Bunnell CA, Rue M, Gelman R, Winer EP. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):2972-7.
2. Takahashi H, Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol*. 2018 Jun;7(3):30.
3. Raghavendra AS, Ibrahim NK. Breast Cancer Brain Metastasis: A Comprehensive Review. *JCO Oncol Pract*. 2024 Oct;20(10):1348-59.
4. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, De Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Mertz S, Neven P, Paluch-Shimon S, Prat A, Rugo HS, Sledge GW, Schneeweiss A, Steger GG, Tjan-Heijnen VOG, Winer EP, Cardoso F. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-95.
5. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, Galldiks N, de Azambuja E, Berghoff AS, Metellus P, Peters S, Hong YK, Winkler F, Schandendorf D, van den Bent M, Seoane J, Stahl R, Minniti G, Wesseling P, Weller M, Preusser M; en nombre de la Junta Ejecutiva de EANO y el Comité de Guías de ESMO. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021 Nov;32(11):1332-47.
6. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, Brastianos PK, Burri S, Cahill D, et al. Treatment for Brain Metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 10;40(5):492-516.
7. Dutta D, Surendran HP, Kalavagunta S, Sasidharan A, Narmadha MP. Audit of Presentation, Primary Site, and Pattern of Treatment in 778 Indian Patients with Brain Metastasis in 15 Years (2007-2022). *Neurol India*. 2024 May;72(3):520-7.
8. Doyle E, Kilean AJ, Harrow S, Phillips ID. Systematic review of the efficacy of stereotactic ablative radiotherapy for oligoprogessive disease in metastatic cancer. *Radiother Oncol*. 2024 Jul;196:110288.

9. Shi W, Tanzhu G, Chen L, Ning J, Wang H, Xiao G, et al. Radiotherapy in Preclinical Models of Brain Metastases: A Review and Recommendations for Future Studies. *Int J Biol Sci.* 2024;20(2):765–83.
10. Le Rhun E, Weller M, Van Den Bent M, Brandsma D, Furtner J, Rudà R, et al. Leptomeningeal metastasis from solid tumours: EANO–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO Open.* 2023 Oct;8(5):101624.
11. Tolaney SM, Sahebjam S, Le Rhun E, Bachelot T, Kabos P, Awada A, Yardley D, Chan A, Conte P, Diéras V, Lin NU, Bear M, Chapman SC, Yang Z, Chen Y, Anders CK. A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research.* 2020 Oct 15;26(20):5310–5319. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1764.
12. Gathirua-Mwangi WG, Martin H, He D, Zheng S, Sheffield KM, John J, Yamazawa E, Rybowski S, Brastianos PK. Real-world outcomes in patients with brain metastases secondary to HR+/HER2–metastatic breast cancer treated with abemaciclib and local intracranial therapy. *The Oncologist.* 2024 Oct 17;oyae274. doi: 10.1093/oncolo/oyae274.
13. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, Bartsch R, Kurzeder C, Higgins MJ, Connolly RM, Baron-Hay S, Gíón M, Guarneri V, Bianchini G, Wildiers H, Escrivá-de-Romaní S, Prahlanad M, Bridge H, Kuptsova-Clarkson N, Scotto N, Verma S, Lin NU; DESTINY-Breast12 study group. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nature Medicine.* 2024 Dec;30(12):3717–3727. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7.
14. Wilcox JA, Chukwueke UN, Ahn MJ, Aizer AA, Bale TA, Brandsma D, Brastianos PK, Chang S, Daras M, Forsyth P, Garzia L, Glantz M, Oliva ICG, Kumthekar P, Le Rhun E, Nagpal S, O'Brien B, Pentsova E, Lee EQ, Rensik J, Rudà R, Smalley I, Taylor MD, Weller M, Wefel J, Yang JT, Young RJ, Wen PY, Boire AA. Leptomeningeal metastases from solid tumors: A Society for Neuro-Oncology and American Society of Clinical Oncology consensus review on clinical management and future directions. *Neuro-Oncology.* 2024 Oct 1;26(10):1781–1804. doi: 10.1093/neuonc/noae103

4. Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

1. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Breast cancer subtypes. Bethesda (MD): National Cancer Institute. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
2. SantaMaria CA, Gradishar WJ. Changing treatment paradigms in metastatic breast cancer: lesson learned. *JAMA Oncol.* 2015;1:528534.
3. 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.
4. Güth U, Magaton I, Huang DJ, Fisher R, Schöttzau A, Vetter M. Primary and secondary distant metastatic breast cancer: two sides of the same coin. *Breast.* 2014;23(1):26–32
5. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *Breast.* 2017;31:46–50.
6. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, Almubarak MM, Reyat F, Baranger B, Pierga JY, Salmon RJ. Liver metastases from breast cancer: surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1377–83.
7. Yue J, Wang J, Chen W, Yin X, Du H, Wei Y. Palliative surgery versus non-surgery of the solitary metastatic lesion in De novo metastatic breast cancer: A SEER based study. *Medicine* 2024;103:25(e38651).
8. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, Al-Hallaq HA, Borges VF, Jaggi R, Moughan J, White JR, Walker EM, Ulin K, et al. NRG-BR002: A phase II/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy and/or surgical resection for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):1007. ic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):1007.
9. Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degnim AC, Gray RJ, McLaughlin SA, Northfelt DW, Sticca RP, Jakub JW, Perez EA. Metastectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer: time for a second look? *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2419–26.
10. Calpin GG, Davey MG, Calpin P, Browne F, Lowery AJ, Kerin MJ. The impact of liver resection on survival for patients with metastatic breast cancer – A systematic review and meta-analysis. *The Surgeon* 2023;21:242–249.

11. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, Nogi H, Kawase K, Takeyama H, Toriumi Y, Uchida K, Kobayashi M, Kanehira C, Suzuki M, Ando N, Natori K, Kuraishi Y. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer*. 2012;19(3):218-37.
12. Golse N, Adam R. Liver metastases from breast cancer: What role for surgery? Indications and results. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):256-65.
13. McDonald ML, Deschamps C, Ilstrup DM, Allen MS, Trastek VF, Pailorero PC. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Ann Thorac Surg*. 1994;58(6):1599-602.
14. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy: a moving target. *J Thorac Oncol*. 2010;5(6):S130-1.
15. Kycler W, Lasky P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer. *Breast*. 2012;18(1):52-7.
16. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, Harris L, Younger J, Kuter I, Bunnell C, Rue M, Gelman R, Winer E. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2003;97(12):2972-7.
17. Takahashi H, Isogawa M. Management of breast cancer brain metastases. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(3):30.
18. Suryanarayana Deo SV, Jha D. Role of locoregional surgery in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther*. 2013;9:181-6.
19. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer [Internet]. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov; november 2010. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01242800>
20. Gomes NI, de Almeida RA, Joaquim AF. Shortterm outcomes after spinal surgery for metastatic breast cancer: A singlecenter analysis. *J Craniocerv Jun Spine* 2024;15:284-9.
21. Sugihara R, Iimori N, Yamashita Y, Ueno T, Iwata H, Taira N, et al. The effective duration of systemic therapy and the neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the surgical advantage of primary tumor resection in patients with de novo stage IV breast cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):300.
22. Zhou W, Yue Y, Xiong J, Li W, Zeng X. The role of locoregional surgery in de novo stage IV breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2024;129:102784.
23. Khan S, Stewart A, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620-7.
24. 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.
25. Rapti E, Verkooijen 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.
26. 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.
27. 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.
28. Nguyen DHA, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, Lesperance M. 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.
29. Reinhorn, D. Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis *The Breast*, 2021, Volume 58, 173-181
30. Bjelic-Radisic V, Fitzal F, Knauer M, Steger G, Egle D, Greil R, Schrenk P, Balic M, Singer C, Exner R, Soelkner L, Gnant M; ABCSG. 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*. 2020;20(1):392.
31. 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.
32. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, Canturk NZ, Utkan Z, Evrensel T, Sezgin E; MF07-01 Study Group. 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.e5.
33. 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.

34. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, Singer C, Bartsch R, Schrenk P, Soelkner L, Greil R, Gnant M; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: outcomes of the prospective randomized phase III ABCSCG-28 POSYTIME trial. *Ann Surg.* 2019;269(6):1163–9.
35. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, Goldstein LJ, Cella D, Basik M, Golshan M, Julian TB, Pockaj BA, Lee C, Razaq W, Sparano JA, Babiera G, Dy G, Jain S, Silverman P, Fisher C, Tevaarwerk AJ, Wagner L, Sledge GW. 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). *J Clin Oncol.* 2020;38(18_suppl):LBA2.
36. Soran A, Ozmen V, Dogan L, Karanlik H, Muslimanoglu M, Igci A, Canturk NZ, Utkan Z, Evrensel T, Sezgin E, Ozbas S, Uras C, Aksaz E, Ugurlu U, Col C, Cabioglu N, Uzunkoy A, Gulluoglu BM, Erdem E, Sezer A; BOMET MF14-01 Study Group. The effect of primary site surgery in patients with de novo stage IV breast cancer with bone metastases only (protocol BOMET MF14-01): A multicenter, prospective registry study. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(12):5048–57.
37. Patel G, Kishore R, Patil P. Is Surgical Management of Primary Beneficial in Metastatic Breast Cancer? *Indian J Surg Oncol* 12, 421–427 (2021)
38. Chen YQ, Xu XF, Wang XL, Huo LQ, Wang XL, Gu J. Predicting the survival benefit of local surgery in patients aged 70 years or older with stage IV breast cancer: a population-based analysis. *Breast.* 2021;59:124–134.
39. Marks C. Metastatic breast cancer: Who benefits from surgery? *The American Journal of Surgery.* 2022; 223(1):81–93.
40. Zhao YY, Sun HF, Yang XL, Zhao Y, Chen MT, Jin W. Local surgery improves survival in patients with primary metastatic breast cancer: a population-based study. *Breast Care (Basel).* 2020;15(4):392–399.
41. 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
42. 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.
43. Wang X, Liang N, Tian T, Zhang J, Hu P. Postmastectomy radiotherapy improves survival benefits in de novo stage IV breast cancer: a propensity-score matched analysis. *Technol Cancer Res Treat.* 2022;21:15330338221089937.
44. Hotton J, Lusque A, Leuffen L, Campone M, Levy C, Honart JF, Mazouni C, Kirova Y, Pons-Tostivint E, Dieras V, Goncalves A, Dalenc F, Lerebours F, Debled M, Mouret-Reynier MA, Lefeuvre D, Pistilli B, Delaloge S, Leheutteur M, Patsouris A, Ferrero JM, Bachelot T, Lortholary A, Lefeuvre-Plesse C, Bertaute A, Le Rhun E, Ladoire S, Falandry C, Lohr D, Brain E. Early locoregional breast surgery and survival in de novo metastatic breast cancer in the multicenter national ESME cohort. *Ann Surg.* 2023;277(1):e153–e161.
45. Si Y, Yuan P, Hu N, Wang X, Ju J, Wang J, Ma F, Luo Y, Zhang P, Li Q, Xu B. 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(4):1025–1033.
46. Villacampa G, Papakostantinou A, Fredriksson I, Matikas A. Impact of Primary Breast Surgery on Overall Survival of Patients With De Novo Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2024 Jan 5;29(1):1–7.

5. Radioterapia en enfermedad metastásica

1. Merloni F, Palleschi M, Gianni C, Casadei C, Curcio A, Romeo A, et al. Locoregional treatment of de novo stage IV breast cancer in the era of modern oncology. *Front Oncol.* 2023;13:1083297. doi:10.3389/fonc.2023.1083297
2. Le Scodan R, Ghannam Y, Kirova Y, Bourcier C, Richard Tallet A. Radiation therapy of the primary tumour and oligometastatic sites in patients with breast cancer with synchronous metastases: A literature review. *Cancer Radiother.* 2024;28(1):3–14. doi:10.1016/j.canrad.2023.08.007
3. Alcorn S, Cortés AA, Bradfield L, Brennan M, Dennis K, Diaz DA, et al. External Beam Radiation Therapy for Palliation of Symptomatic Bone Metastases: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2024;14(5):377–397. doi:10.1016/j.prro.2024.04.018

4. Gillespie EF, Santos PMG, Curry M, Salz T, Chakraborty N, Caron M, et al. Implementation Strategies to Promote Short-Course Radiation for Bone Metastases. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e2411717. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.11717
5. Colciago RR, De Santis MC, Giandini C, Carnevale MG, Di Cosimo S. Treatment of oligometastatic breast cancer: The role of patient selection. *Breast*. 2024;79:103839. doi:10.1016/j.breast.2024.103839
6. Nguyen TK, Louie AV, Kotecha R, Saxena A, Zhang Y, Guckenberger M, et al. Stereotactic body radiotherapy for non-spine bone metastases: A meta-analysis and international stereotactic radiosurgery society (ISRS) clinical practice guidelines. *Radiother Oncol*. 2025. doi:10.1016/j.radonc.2025.110717
7. Naessens C, Chamois J, Supiot S, Faivre JC, Arnaud A, Thureau S. Stereotactic body radiation therapy for bone oligometastases. *Cancer Radiother*. 2024;28(1):111–8. doi:10.1016/j.canrad.2023.04.006
8. Bindels BJJ, Mercier C, Gal R, Verlaan JJ, Verhoeff JJC, Dirix P, et al. Stereotactic Body and Conventional Radiotherapy for Painful Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e2355409. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.55409
9. Jaksic N, Modesto A, Meillon N, Bordron A, Michalek M, Riou O, et al. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases in oligometastatic disease. *Cancer Radiother*. 2024;28(1):75–82. doi:10.1016/j.canrad.2023.04.008
10. Mayinger M, Kotecha R, Sahgal A, Kim MS, Lo SS, Louie AV, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Oligo-metastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines. *Lung Cancer*. 2023;182:107284. doi:10.1016/j.lungcan.2023.107284
11. Hoeltgen L, Meixner E, Hoegen P, Sandrini E, Weykamp F, Forster T, et al. Palliative Radiotherapy for Symptomatic Locally Advanced Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2023;22:15330338231164537. doi:10.4048/jbc.2024.0162
12. Tseng YD. Radiation Therapy for Painful Bone Metastases: Fractionation, Recalcification, and Symptom Control. *Semin Radiat Oncol*. 2023;33(2):139–47. doi:10.1016/j.semradonc.2022.11.004
13. Kim JS, Chang JS, Kim K. Palliative Radiotherapy for Symptomatic Primary Tumors in Patients With Locally Advanced Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2024;27(4):223–34. doi:10.4048/jbc.2024.0162

XII. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA Y EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

1. Loibl S, André F, Bachelot T, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159–182.
2. Ithimakin S, Luengwatthanakit N, Wongkraisri C. Follow-Up Strategies and Detection of Recurrent Breast Cancer in the Modern Era. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023 Apr 1;24(4):1359–1366. doi:10.31557/APJCP.2023.24.4.1359.
3. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Riche J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475–1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19.

XIII. CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES

1. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, Cardoso MJ, Curigliano G, Gelmon KA, Gentilini O, Harbeck N, Kaufman B, Kim SB, Liu Q, Merschdorf J, Poortmans P, Pruner G, Senkus E, Sirohi B, Spanic T, Sulosaaari V, Peccatori F, Pagani O. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022 Nov;33(11):1097–1118. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.007. Epub 2022 Aug 4.
2. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N; European Society of Breast Cancer Specialists. 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. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.004. Epub 2012 Oct 29.

3. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B, Luini A, Veronesi U. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol*. 2010 Apr;21(4):723-728. doi: 10.1093/annonc/mdp386. Epub 2009 Oct 15.
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, Gerty S, Copson ER, Durcan L, Eccles DM. Local Recurrence and Breast Oncological Surgery in Young Women With Breast Cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Ann Surg*. 2017 Jul;266(1):165-172. doi: 10.1097/SLA.0000000000001930.
6. Frandsen J, Ly D, Cannon G, Suneja G, Matsen C, Gaffney DK, Wright M, Kokeny KE, Poppe MM. 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 Dec 1;93(5):1096-103. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.044. Epub 2015 Sep 1.
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, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, Fourquet A, Jager J, Hoogenraad W, Collette L, Pierart M, Hart G, Bartelink H. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol*. 2007 Mar;82(3):265-71. doi: 10.1016/j.radonc.2006.09.014. Epub 2006 Nov 28.
9. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Müller RP, Dubois JB, Bolla M, Van Der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Pierart M, Horiot JC. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer: a summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother*. 2008;12(6-7):565-70. doi: 10.1016/j.canrad.2008.07.014.
10. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, Schinagel D, Oei B, Rodenhuis C, Horiot JC, Struikmans H, Van Limbergen E, Kirova Y, Elkhuizen P, Bongartz R, Miralbell R, Morgan D, Dubois JB, Remouchamps V, Mirimanoff RO, Collette S, Collette L; 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 Jan;16(1):47-56. doi: 10.1016/S1473-2045(14)71156-8. Epub 2014 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):e6. PMID: 25500422.
11. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Kean MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710. Epub 2018 Jun 3.
12. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, Henry NL, Jhaveri K, Kalinsky K, Kuderer NM, Litvak A, Mayer EL, Pusztai L, Raab R, Wolff AC, Stearns V. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022 Jun 1;40(16):1816-1837. doi: 10.1200/JCO.22.00069. Epub 2022 Apr 19. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022 Aug 1;40(22):2514. doi: 10.1200/JCO.22.01388. PMID: 35439025.
13. Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, Vuylsteke P, Brain E, Vrijaldenhoven S, Neijenhuis PA, Causeret S, Smilde TJ, Viale G, Glas AM, Delorenzi M, Sotiriou C, Rubio IT, Kümmel S, Zoppoli G, Thompson AM, Matos E, Zaman K, Hilbers F, Fumagalli D, Ravdin P, Knox S, Tryfonidis K, Peric A, Meulemans B, Bogaerts J, Cardoso F, Rutgers EJT. 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 Apr;22(4):476-488. doi: 10.1016/S1473-2045(21)00007-3. Epub 2021 Mar 12.
14. Kalinsky K, Barlow WE, Galow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, Lin NU, Perez EA, Goldstein LJ, Chia SKL, Dhesy-Thind S, Rastogi P, Alba E, Delaloge S, Martin M, Kelly CM, Ruiz-Borrego M, Gil-Gil M, Arce-Salinas CH, Brain EGC, Lee ES, Pierga JY, Bermejo B, Ramos-Vazquez M, Jung KH, Ferrero JM, Schott AF, Shak S, Sharma P, Lew DL, Miao J, Tripathy D, Pusztai L, Hortobagyi GN.

- 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16;385(25):2336-2347. doi: 10.1056/NEJMoa2108873. Epub 2021 Dec 1.
15. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast.* 2022 Mar;62 Suppl 1(Suppl 1):S12-S16. doi: 10.1016/j.breast.2022.01.006. Epub 2022 Jan 19.
16. Rastogi P, O'Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, Goetz MP, Hamilton EP, Huang CS, Senkus E, Tryakin A, Cicin I, Testa L, Neven P, Huober J, Shao Z, Wei R, André V, Munoz M, San Antonio B, Shahar A, Harbeck N, Johnston S. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *J Clin Oncol.* 2024 Mar 20;42(9):987-993. doi: 10.1200/JCO.23.01994. Epub 2024 Jan 9. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2024 Jun 10;42(17):2111. doi: 10.1200/JCO.24.00711. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2025 Jan;43(1):113. doi: 10.1200/JCO-24-02469.
17. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiela-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im SA, Ruiz-Borrego M, Loi S, Xu B, Hurvitz S, Barrios C, Untch M, Moroore R, Visco F, Aferjar K, Fresco R, Severin I, Ji Y, Ghaznavi F, Li Z, Zarate JP, Chakravarty A, Taran T, Hortobagyi G. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Mar 21;390(12):1080-1091. doi: 10.1056/NEJMoa2305488.
18. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantz V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3.
19. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Im SA, Untch M, Fasching PA, Mouret-Reynier MA, Foukakis T, Ferreira M, Cardoso F, Zhou X, Karantz V, Tryfonidis K, Aktan G, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Nov 28;391(21):1981-1991. doi: 10.1056/NEJMoa2409932. Epub 2024 Sep 15.
20. Meritxell Bellet 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. *JCO* 34, 1584-1593(2016). DOI:10.1200/JCO.2015.61.2259
21. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Ciruelos E, Burstein HJ, Bonnefoi HR, Bellet M, Martino S, Geyer CE Jr, Goetz MP, Stearns V, Pinotti G, Puglisi F, Spazzapan S, Climent MA, Pavesi L, Ruhstaller T, Davidson NE, Coleman R, Debled M, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Maibach R, Rabaglio-Poretti M, Ruepp B, Di Leo A, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Regan MM; SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jul 12;379(2):122-137. doi: 10.1056/NEJMoa1803164. Epub 2018 Jun 4.
22. Perrone F, De Laurentiis M, Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi F, Ribocco A, Putzu C, Del Mastro L, Rossi E, Daniele B, Mosconi A, Di Rella F, Landi G, Nuzzo F, Pacilio C, Lauria R, Arenare L, Piccirillo M, Gallo C. LBA14_PR The HOBEO-2 multicenter randomized phase III trial in premenopausal patients with hormone-receptor positive early breast cancer comparing triptorelin plus either tamoxifen or letrozole or letrozole + zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 8):mdy424.003. doi: 10.1093/annonc/mdy424.003.
23. 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.
24. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, Bajpai J, Barrios CH, Bergh J, Bergsten-Nordström E, Biganzoli L, Cardoso MJ, Carey LA, Chavez-MacGregor M, Chidebe R, Cortés J, Curigliano G, Dent RA, El Saghir NS, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Franco Millan SX, Gilchrist J, Gligorov J, Gradishar WJ, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaur R, Kiely B, Kim SB, Koppikar S, Kuper-Hommel MJJ, Lecouvet FE, Mason G, Mertz SA, Mueller V, Myerson C, Neciosup S, Offersen

- BV, Ohno S, Pagani O, Partridge AH, Penault-Llorca F, Prat A, Rugo HS, Senkus E, Sledge GW, Swain SM, Thomssen C, Viorbiof DA, Vuylsteke P, Wiseman T, Xu B, Costa A, Norton L, Winer EP. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *Breast*. 2024 Aug;76:103756. doi: 10.1016/j.breast.2024.103756. Epub 2024 May 28.
25. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1994-2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914. Epub 2018 Apr 5.
26. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, Boni L, Unger JM, Anderson RA, Mehta K, Minton S, Poggio F, Albain KS, Adamson DJA, Gerber B, Cripps A, Bertelli G, Seiler S, Ceppi M, Partridge AH, Del Mastro L. 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. doi: 10.1200/JCO.2018.78.0858. Epub 2018 May 2.
27. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA Jr, Ugolini D, Pronzato P, Loibl S, Moore HC, Partridge AH, Bruzzi P, Del Mastro L. 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 Dec;26(12):2408-19. doi: 10.1093/annonc/mdv374. Epub 2015 Sep 7.
28. 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 Nov;160(2):347-360. doi: 10.1007/s10549-016-3989-3. Epub 2016 Sep 28.
29. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, Jensen MB, Gelber S, Del Grande M, Ignatiadis M, de Azambuja E, Paesmans M, Peccatori FA, Azim HA Jr. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Apr 1;110(4):426-429. doi: 10.1093/jnci/djx206.
30. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, Poorvu PD, Kim HJ, Villarreal-Garza C, Pistilli B, Vaz-Luis I, Saura C, Ruddy KJ, Franzoi MA, Sertoli C, Ceppi M, Azim HA Jr, Amant F, Demeestere I, Del Mastro L, Partridge AH, Pagani O, Peccatori FA. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 10;39(29):3293-3305. doi: 10.1200/JCO.21.00535. Epub 2021 Jul 1.
31. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, Hamy AS, Kim HJ, Di Meglio A, Bernstein Molho R, Hilbers F, Pogoda K, Carrasco E, Punie K, Bajpai J, Ignatiadis M, Moore HCF, Phillips KA, Toss A, Rousset-Jablonski C, Peccatori FA, Renaud T, Ferrari A, Paluch-Shimon S, Fruscio R, Cui W, Wong SM, Vernieri C, Ruddy KJ, Dieci MV, Matikas A, Rozenblit M, Villarreal-Garza C, De Marchis L, Del Mastro L, Puglisi F, Del Pilar Estevez-Diz M, Rodríguez-Wallberg KA, Mrinakova B, Meister S, Livraghi L, Clatot F, Yerushalmi R, De Angelis C, Sánchez-Bayona R, Meattini I, Cichowska-Cwalinska N, Berlière M, Salama M, De Giorgi U, Sonnenblick A, Chiodi C, Lee YJ, Maria C, Azim HA Jr, Boni L, Partridge AH; BRCA BCY Collaboration. Pregnancy After Breast Cancer in Young BRCA Carriers: An International Hospital-Based Cohort Study. *JAMA*. 2024 Jan 2;331(1):49-59. doi: 10.1001/jama.2023.25463.
32. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016 Jan 4;14:1. doi: 10.1186/s12916-015-0545-7.
33. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, Boutros A, Spagnolo F, Razeti MG, Favero D, Spinaci S, Condorelli M, Massarotti C, Goldrat O, Del Mastro L, Demeestere I, Lambertini M. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022 May 3;37(5):954-968. doi: 10.1093/humrep/deac035.
34. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, Howards PP. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer*. 2018 Nov 15;124(22):4401-4407. doi: 10.1002/cnrc.31732. Epub 2018 Nov 7.
35. Arecco L, Perachino M, Damassi A, Latocca MM, Soldato D, Vallone G, Parisi F, Razeti MG, Solinas C, Tagliamento M, Spinaci S, Massarotti C, Lambertini M. Burning Questions in the Oncofertility Coun-

selling of Young Breast Cancer Patients. *Breast Cancer (Auckl)*. 2020 Sep 4;14:1178223420954179. doi: 10.1177/1178223420954179.

36. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Sætersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Ruiz-Borrego M, Moore HCF, Saunders C, Bjelic-Radisic V, Susnjär S, Cardoso F, Smith KL, Ferreira T, Ribi K, Ruddy K, Kammler R, El-Abed S, Viale G, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O; International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 May 4;388(18):1645-1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856.
37. Mesa-Chavez F, Chavarri-Guerra Y, López-Covarrubias AV, Mayette-Villanueva AE, Ruiz-Cruz S, Del Río-Martínez CJ, Bermudez-Barrientos CG, Samayoa-Mateos A, Manzanares-Castellanos AG, Moreno-Jaime B, Vega-Morales D, Tenorio-Torres JA, Villarreal-Garza C. Multicenter Study on the Frequency of Low Bone Mineral Density in Young Women With Breast Cancer and Associated Factors. *Clin Breast Cancer*. 2024 Aug;24(6):501-509.e2. doi: 10.1016/j.clbc.2024.04.012. Epub 2024 May 3.
38. Ferrigno Guajardo A, Vaca-Cartagena BF, Mesa-Chavez F, Platas A, Fonseca A, Cruz-Ramos M, Mijaa Avila M, Rodriguez AL, Cabrera-Galeana P, Mohar A, Villarreal-Garza C. Sexual function and satisfaction in young women with breast cancer: a 5-year prospective study. *JNCI Cancer Spectr*. 2024 Nov 1;8(6):pkae111. doi: 10.1093/jncics/pkae111.

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=AE9C-814194CD2896734F-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, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, Canin B, Cohen HJ, Holmes HM, Hopkins JO, Janelins MC, Khorana AA, Klepin HD, Lichtman SM, Mustian KM, Tew WP, Hurria A. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2326-2347. doi:10.1200/JCO.2018.78.8687.
4. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K, De Grève J, Conings G, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H. 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, de Glas NA, Battisti NML, Baldini C, Rodrigues M, Lichtman SM, Wildiers H. 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, Cailliet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange JL, Bastuji-Garin S. 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, Magnuson A, Lowenstein L, Pandya C, O'Donovan A, Gorawara-Bhat R, Dale W. 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, Lebrão ML, Duarte YA, Wong R, Danaei G. 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, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, Muss HB, Dotan E, Freedman RA, O'Connor T, Dale W, Cohen HJ, Katheria V, Arsenyan A, Levi A, Kim H, Mohile S, Hurria A, Sun CL. Development and validation of a risk tool for predicting severe toxicity in older adults receiving chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):608-618.
10. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, Levine RM, Lubiner ET, Reyes P, Schreiber FJ, Balducci L. 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. Tang V, Zhao S, Boscardin J, Sudore R, Covinsky K, Walter LC, Esserman L, Mukhtar R, Finlayson E. Functional status and survival after breast cancer surgery in nursing home residents. *JAMA Surg.* 2018;153(12):1090–1096
12. 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.
13. 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.
14. Muss HB, Woolf S, Berry DA, Cirincione C, Weiss RB, Budman DR, Wood WC, Henderson IC, Hudis C, Winer EP, Cohen HJ, Wheeler J, Norton L; Cancer and Leukemia Group B. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node–positive breast cancer. *JAMA.* 2005;293(9):1073–1081.
15. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, Hortobagyi GN, Smith BD, Giordano SH. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2010–2017.
16. 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. Tan QT, Alcantara VS, Sultana R, Loh KW, Go AL, Wong FY. Pregnancy-associated breast cancer: a multicenter study comparing clinicopathological factors, diagnosis and treatment outcomes with non-pregnant patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2023 Feb;198(1):53–66. doi: 10.1007/s10549-022-06855-2. Epub 2023 Jan 8.
2. Lee GE, Mayer EL, Partridge A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163:417–421. doi: 10.1007/s10549-017-4224-6.
3. Konishi T, Fujiogi M, Shigemori D. Surgical and obstetric outcomes of breast cancer surgery during pregnancy: a nationwide database study in Japan. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;195:289–299. doi: 10.1007/s10549-022-06659-4.
4. Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad por tumor maligno de mama en mujeres mexicanas. Gobierno de México. 2022.
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas nacionales de natalidad. INEGI. 2023.
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas nacionales de natalidad. INEGI. 2024.
7. Boere I, Lok C, Poortmans P, Koppert L, Painter R, van den Heuvel-Eibrink MM, Amant F. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 Jun;82:46–59. doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.05.001.
8. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzzone M, Latocca MM, Mariamidze E, Begijanashvili S. Safety of pregnancy after breast cancer in young women with hormone receptor-positive disease: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2023 Dec;8(6):102031. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102031. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37879234; PMCID: PMC10774870.
9. Sood R, Rositch AF, Shakoor D, Ambinder E, Pool KL, Pollack E, Mollura DJ, Mullen LA, Harvey SC. Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glob Oncol.* 2019 Aug;5:1–17. doi: 10.1200/JGO.19.00127.
10. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194–1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674. doi: 10.1093/annonc/mdz189. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):284. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2158.
11. Amant F, Nekjudova V, Maggen C, Seither F, Neven P, Cardonick EH, Schmatloch S, Van Calsteren K, Cordes T, de Haan J, Lok CAR, Flock F, Boere IA, Gziri MM, Solbach C, Lefrère H, Schneeweiss A, Witzel I, Seiler S, Loibl S. Outcome of breast cancer patients treated with chemotherapy during pregnancy compared with non-pregnant controls. *Eur J Cancer.* 2022 Jul;170:54–63. doi: 10.1016/j.ejca.2022.04.014. Epub 2022 May 17.

12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 1.2025 - January 31, 2025.
13. Bothou ě, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Margioulas-Siarkou G, Zervoudis S, Sotiriadis A, Amant F, Dinas K. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer during pregnancy: A comprehensive update. *Eur J Clin Invest.* 2024 Mar;54(3):e14134. doi: 10.1111/eci.14134. Epub 2023 Dec 14.
14. Balaya V, Bonsang-Kitzis H, Ngo C, Delomenie M, Gosset M, Mimouni M, Nos C, David PM, Bats AS, Lecuru F. What about sentinel lymph node biopsy for early breast cancer during pregnancy? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 May;47(5):205-207. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.03.003. Epub 2018 Mar 3.
15. Greiber IK, Mikkelsen AP, Karlsen MA, Storgaard L, Viuff JH, Mellemkjaer L, Hjortshøj CS, Lidegaard Ø. Cancer in pregnancy increases the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *BJOG.* 2021 Jun;128(7):1151-1159. doi: 10.1111/1471-0528.16627. Epub 2021 Jan 6.
16. Wang X, Zhang Y, Yang H, Xu Y. Maternal-fetal transfer of indocyanine green: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):8181-8185. doi: 10.1080/14767058.2021.1966410. Epub 2021 Sep 26. PMID: 34565270.
17. Wang H, Chen S, Li JJ, Shao ZM. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer of consensuses and controversial perspectives. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2021 Apr 23;43(4):504-509. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20190214-00086. PMID: 33902215. Chinese.
18. Swain SM, Shastri M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov.* 2023 Feb;22(2):101-126. doi: 10.1038/s41573-022-00579-0. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36344672; PMCID: PMC9640784.
19. Tehrani OS. Systemic Treatments in Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:115-124. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_15. PMID: 32816270.
20. Genentech, Inc. A Study of Pregnancy and Pregnancy Outcomes in Women With Breast Cancer Treated With Trastuzumab, Pertuzumab in Combination With Trastuzumab, or Ado-Trastuzumab Emtansine (MOTHER). Clinical Trial NCT00833963.
21. Zhang M, Zhou J, Wang L. Breast cancer and pregnancy: Why special considerations prior to treatment are needed in multidisciplinary care. *Biosci Trends.* 2021 Nov 21;15(5):276-282. doi: 10.5582/bst.2021.01187. Epub 2021 Sep 23.
22. Maggen C, van Gerwen M, van Calsteren K, Vandenbroucke T, Amant F. Management of cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(2):404e16. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2018-000061>.
23. Pistilli B, Bellettini G, Giovannetti E, Codacci-Pisanelli G, Azim HA Jr, Benedetti G, Sarno MA, Peccatori FA. Chemotherapy, targeted agents, antiemetics and growth-factors in human milk: how should we counsel cancer patients about breastfeeding? *Cancer Treat Rev.* 2013 May;39(3):207-11. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.10.002. Epub 2012 Nov 28.
24. Johnson HM, Mitchell KB. Breastfeeding and Breast Cancer: Managing Lactation in Survivors and Women with a New Diagnosis. *Ann Surg Oncol.* 2019 Oct;26(10):3032-3039. doi: 10.1245/s10434-019-07596-1. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31342385.
25. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, Willemsen MA, Kapusta L, Van Calster B, Wouters H, Heyns L, Han SN, Tomek V, Mertens L, Ottevanger PB. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012 Mar;13(3):256-64. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70363-1. Epub 2012 Feb 10.
26. Vandenbroucke T, Verheeecke M, van Gerwen M, Van Calsteren K, Halaska MJ, Furnagalli M, Fruscio R, Gandhi A, Veening M, Lagae L, Ottevanger PB, Voigt JU, de Haan J, Gziri MM, Maggen C, Mertens L, Naulaers G, Claes L, Amant F; International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INICIP). Child development at 6 years after maternal cancer diagnosis and treatment during pregnancy. *Eur J Cancer.* 2020 Oct;138:57-67. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.004. Epub 2020 Aug 25.
27. Finch LE, Cardonick EH. Incidence of childhood hearing loss after in utero exposure to platinum agents. *Prenat Diagn* 2021;41(11):1467e74. <https://doi.org/10.1002/pd.6035>.

XVI. CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

1. Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med.* 2018 Jun 14;378(24):2311-2320. doi: 10.1056/NEJMr1707939.

2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.
3. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, Plichta JK, Ricker C, Roshal A, Ruddy KJ, Safer JD, Van Poznak C, Yung RL, Giordano SH. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 1;38(16):1849-1863. doi: 10.1200/JCO.19.03120. Epub 2020 Feb 14.
4. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, Parker JS, Selitsky SR, Park BH, Elias AD, Baskin-Bey ES, Cardoso F. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(1):37-48. doi: 10.1007/s10549-018-4921-9. Epub 2018 Sep 28.
5. Cardoso F, Bartlett JMS, Slaets L, van Deurzen CHM, van Leeuwen-Stok E, Porter P, Linderholm B, Hedenfalk I, Schröder C, Martens J, Bayani J, van Asperen C, Murray M, Hudis C, Middleton L, Vermeij J, Punie K, Fraser J, Nowaczyn M, Rubio IT, Aebi S, Kelly C, Ruddy KJ, Winer E, Nilsson C, Lago LD, Korde L, Benstead K, Bogler O, Goulioti T, Peric A, Litière S, Aalders KC, Poncet C, Tryfonidis K, Giordano SH. Characterization of male breast cancer: results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Ann Oncol*. 2018 Feb 1;29(2):405-417. doi: 10.1093/annonc/mdx651.
6. Abdelwahab Yousef AJ. Male Breast Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol*. 2017 Aug;44(4):267-272. doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.11.002. Epub 2017 Nov 9.
7. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*. 2005 Aug;10(7):471-9. doi: 10.1634/theoncologist.10-7-471.
8. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, Pharoah PD. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2002;4(1):R2. doi: 10.1186/bcr419. Epub 2001 Nov 21.
9. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, Gordon D, Noble B, Casey G, Ponder BA, Anton-Culver H. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet*. 1997 Feb;60(2):313-9.
10. Vermeulen MA, Slaets L, Cardoso F, Giordano SH, Tryfonidis K, van Diest PJ, Dijkstra NH, Schröder CP, van Asperen CJ, Linderholm B, Benstead K, Foekens R, Martens JWM, Bartlett JMS, van Deurzen CHM. Pathological characterisation of male breast cancer: Results of the EORTC 10085/TBCRC/BIG/NABCG International Male Breast Cancer Program. *Eur J Cancer*. 2017 Sep;82:219-227. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.034. Epub 2017 Mar 11.
11. Masci G, Caruso M, Caruso F, Salvini P, Carnaghi C, Giordano L, Miserochi V, Losurdo A, Zuradelli M, Torrisi R, Di Tommaso L, Tinterri C, Testori A, Garcia-Etienne CA, Gatzemeier W, Santoro A. Clinico-pathological and Immunohistochemical Characteristics in Male Breast Cancer: A Retrospective Case Series. *Oncologist*. 2015 Jun;20(6):586-92. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0243. Epub 2015 May 6.
12. Rudlowski C. Male Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(3):183-189. doi: 10.1159/000136825. Epub 2008 Jun 24.
13. Rudlowski C. Male Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2008;3(3):183-189. doi: 10.1159/000136825. Epub 2008 Jun 24. PMID: 20824037; PMCID: PMC2931115.
14. González-Núñez C, Mohar A, Reynoso-Noverón N, Álvarez-Gómez RM, Chavarri-Guerra Y, Aguilar-Villanueva S, Guzmán-Trigueros R, Velázquez-Martínez A, Wegman-Ostrosky T, Porras-Reyes F, Garcilazo A, Arce C, Bargallo-Rocha JE, Cabrera-Galeana P. Clinical characteristics of male patients with breast cancer in the Latino population. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 Oct 29. doi: 10.1007/s10549-024-07525-1. Online ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39470849/>
15. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer*. 1999 Feb 1;85(3):629-39. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990201)85:3<629::aid-cncr13>3.0.co;2-v. PMID: 10091736.
16. Xu S, Yang Y, Tao W, Song Y, Chen Y, Ren Y, Liu J, Pang D. Tamoxifen adherence and its relationship to mortality in 116 men with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Nov;136(2):495-502. doi: 10.1007/s10549-012-2286-z. Epub 2012 Oct 12.
17. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Plenkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R; 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. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61963-1. Erratum in: *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):804. Erratum in: *Lancet*. 2017 May 13;389(10082):1884. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31004-8.
18. Ottini L, Masala G, D'Amico C, Mancini B, Saieva C, Aceto G, Gestri D, Vezzosi V, Falchetti M, De Marco M, Paglierani M, Cama A, Bianchi S, Mariani-Costantini R, Palli D. BRCA1 and BRCA2 mutation status and tumor characteristics in male breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res*. 2003 Jan 15;63(2):342-7.
 19. Port ER, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer*. 2001 Jan 15;91(2):319-23.
 20. Cimmino VM, Degnim AC, Sabel MS, Diehl KM, Newman LA, Chang AE. Efficacy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer. *J Surg Oncol*. 2004 May 1;86(2):74-7. doi: 10.1002/jso.20045.
 21. Sousa B, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol*. 2013 Oct 5;717(1-3):71-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.037. Epub 2013 Mar 30.
 22. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11):2359-64. doi: 10.1002/cncr.21526.

XVII. MANEJO DE HISTOLOGÍAS POCO FRECUENTES

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. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001;20(34):4621-8.
3. Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbar SN. 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, Ramírez-Bollas J, Morales-Vásquez F, Domínguez-Reyes C, Maffuz-Aziz A, Rodríguez-Cuevas S. Phylloides tumor of the breast: 307 treated cases, the largest Mexican experience at a single breast disease institution. *Iran J Pathol*. 2016;11(4):399-408.
5. Ruvalcaba-Limón E, Bautista-Piña V, Villegas-Carlos F, Ramírez-Bollas J, Morales-Vásquez F, Domínguez-Reyes C, Maffuz-Aziz A, Rodríguez-Cuevas S. Phylloides tumor of the breast: not all are self-detected. *J Xiangya Med*. 2017;2:49
6. Youn I, Choi SH, Moon HJ, Kim MJ, Kim EK. Phylloides tumors of the breast: ultrasonographic findings and diagnostic performance of ultrasound-guided core needle biopsy. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Jun;39(6):987-92. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.004.
7. McCarthy E, Kavanagh J, O'Donoghue Y, McCormack E, D'Arcy C, O'Keeffe SA. Phylloides tumours of the breast: radiological presentation, management and follow-up. *Br J Radiol*. 2014 Oct;87(1044):20140239. doi:10.1259/bjr.20140239.
8. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Khanna AK. Phylloides tumor of breast: a review article. *ISRN Surg*. 2013;2013:361469. doi:10.1155/2013/361469.
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, Quinn CM, McDermott EW. 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 5th Ed. Lyon, France: IARC; 2019.
14. Co M, Chen C, Tsang JY, Tse GM, Kwong A. Mammary phylloides tumour: a 15-year multicentre clinical review. *J Clin Pathol*. 2018;71(6):493-497.
15. Mitus JW, Blecharz P, Jakubowicz J, Reinfuss M, Walasek T, Wysocki WM. 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, Huh JY, Kim JY, Shim JY, Lee YH. Long-term follow-up result of benign phyllodes tumor of the breast diagnosed and excised by ultrasound-guided vacuum-assisted breast biopsy. *Breast Cancer*. 2012;15(2):224-229.
17. Moo TA, Alabdulkareem H, Tam A, Fontanet C, Mendoza MC, Morrow M, El-Tamer M. Association between recurrence and re-excision for close and positive margins versus observation in patients with benign phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):3088-3092.
18. NCCN National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4.2023.
19. Yom CK, Han W, Kim SW. Reappraisal of conventional risk stratification for local recurrence based on clinical outcomes in 285 resected phyllodes 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 phyllodes 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. Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes 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. Phyllodes 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. 8th Ed. Springer. 2017. Chapter 41 Soft Tissue Sarcoma of the Trunk and Extremities
24. Boutrus RR, Khair S, Abdelazim Y, Nasr S, Ibraheem MH, Farahat A, El Sebaie M. Phyllodes tumors of the breast: Adjuvant radiation therapy revisited. *Breast*. 2021 Aug;58:1-5. doi: 10.1016/j.breast.2021.03.013
25. Zeng S, Zhang X, Yang D. Effects of adjuvant radiotherapy on borderline and malignant phyllodes tumors: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):663-71.
26. Kim YJ, Kim K. Radiation therapy for malignant phyllodes tumor of the breast: An analysis of SEER data. *Breast*. 2017;32:26-32.
27. Sars C, Sackey H, Frisell J. Current clinical practice in the management of phyllodes tumors of the breast: an international cross-sectional study among surgeons and oncologists. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;199:293-304.
28. Kim YH, Kim GE, Lee JS. Hormone receptors expression in phyllodes tumors of the breast. *Anal Quant Cytol Histol*. 2012;34(1):41-8.
29. Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J*. 2007;13:551.
30. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Extremity and Soft Tissue Sarcoma. Ver. 4 2024
31. Bansal R, Adeyelu T, Elliott A, Tan AR, Ribeiro JR, Meisel J, Oberley MJ, Graff SL, Sledge GW Jr, Grilley-Olson JE, Sammons SL, Rosenberger LH. Genomic Landscape of Malignant Phyllodes Tumors Identifies Subsets for Targeted Therapy. *JCO Precis Oncol*. 2024 Dec;8:e2400289. doi: 10.1200/PO.24.00289.
32. Refai F. Prognostic value of Ki67 in phyllodes tumor of the breast: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2024 Oct 15;28(6):457. doi: 10.3892/etm.2024.12747.
33. World Health Organization. Breast Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th edition. International Agency for Research on Cancer; 2019.
34. Lam AHK, Co MTH, Kwong A. Rare Breast Cancer Histotypes-A Retrospective Study and Literature Review. *J Clin Med*. 2024 Jan 23;13(3):643. doi: 10.3390/jcm13030643.
35. Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(9):1135-45.
36. 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.
37. Marrazzo E, Frusone F, Milana F. Mucinous breast cancer: A narrative review of the literature and a retrospective tertiary single-centre analysis. *Breast*. 2020;49:87-92.
38. 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

39. 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
40. Han M, Schmolze D, Arias-Stella JA 3rd, Wei CH, Mortimer J, Fan F. Poor response of HER2-positive mucinous carcinomas of breast to neoadjuvant HER2-targeted therapy: A study of four cases. *Ann Diagn Pathol.* 2025 Feb;74:152396. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2024.152396.
41. 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.
42. Rosen LE, Gattuso P. Neuroendocrine tumors of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1577-81.
43. Inno A, Bogina G, Turazza M. Neuroendocrine carcinoma of the breast: Current evidence and future perspectives. *Oncologist.* 2016;21:28-32.
44. Grabowski J, Salzstein SL, Sadler GR. Intracystic papillary carcinoma: A review of 917 cases. *Cancer.* 2008;113:916-20.
45. Mo CH, Ackbarkhan Z, Gu YY, Chen G, Pang YY, Dang YW, Feng ZB. Invasive cribriform carcinoma of the breast: a clinicopathological analysis of 12 cases with review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017 Sep 1;10(9):9917-9924. PMID: 31966881; PMCID: PMC6965980.
46. Rakha EA, Gandhi N, Climent F. Encapsulated papillary carcinoma of the breast: An invasive tumor with excellent prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1093-103.
47. 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.
48. Tixier H, Picard A, Guiu S. Long-term recurrence of secretory breast carcinoma with metastatic sentinel lymph nodes. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(Suppl 1):77-8.
49. Toss MS, Billingham K, Egbuniwe IU. 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.
50. Foschini MP, Asioli S, Foreid S. 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.
51. Lan T, Lu Y, Zheng R, Shao X, Luo H, He J, Yang H, Xu H, Wang X, Hu Z. The Role of Adjuvant Chemotherapy in Metaplastic Breast Carcinoma: A Competing Risk Analysis of the SEER Database. *Front Oncol.* 2021 Apr 26;11:572230. doi: 10.3389/fonc.2021.572230. PMID: 33981594.
52. Pezzicini, Patel-Parekh L, Cole K. Characteristics and treatment of metaplastic breast cancer: Analysis of 892 cases from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:166-73.
53. Jung SY, Kim HY, Nam BH. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120:627-37.
54. Tanaka K, Imoto S, Wada N. Invasive apocrine carcinoma of the breast: Clinicopathologic features of 57 patients. *Breast J.* 2008;14:164-8.
55. 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
56. 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.
57. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M. 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.
58. Colfray AJ. Miscellaneous Syndromes and Their Management. Occult Breast Cancer, Breast Cancer in Pregnancy, Male Breast Cancer, Surgery in Stage IV Disease. Vol. 93, *Surgical Clinics of North America.* 2013. p. 519-31.
59. Terada M, Adachi Y, Sawaki M, et al. Occult breast cancer may originate from ectopic breast tissue present in axillary lymph nodes. Vol. 172, *Breast Cancer Research and Treatment.* Springer New York LLC; 2018.
60. Ofri A, Moore K. Occult breast cancer: Where are we at? Vol. 54, *Breast.* Churchill Livingstone; 2020. p. 211-5.

61. de Bresser J, de Vos B, van der Ent F, et al. Breast MRI in clinically and mammographically occult breast cancer presenting with an axillary metastasis: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(2):114-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.09.007.
62. Macedo FI, Eid JJ, Flynn J, et al. Optimal Surgical Management for Occult Breast Carcinoma: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1838-44. DOI: 10.1245/s10434-016-5104-8.
63. LaBella M, Lile-King RE, Agala CB, et al. Trends in management and related outcomes for occult primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2025 ;209(2):367-374. DOI: 10.1007/s10549-024-07500-w.
64. Johnson HM, Irish W, Vohra NA, et al. The effect of local therapy on breast cancer-specific mortality of women with occult breast cancer and advanced nodal disease (N2/N3): a population analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug;177(1):155-164. DOI: 10.1007/s10549-019-05285-x.
65. Wang R, Yang HX, Chen J, et al. Best treatment options for occult breast cancer: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 May 12;13:1051232. DOI: 10.3389/fonc.2023.
66. Vicini E, Galimberti V, Leonardi MC, et al. Shifting from axillary dissection to targeted axillary surgery after neoadjuvant treatment: the evolving management of occult breast cancer in a monoinstitutional series of 114 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2025 Jan 8. DOI: 10.1007/s10549-024-07604-3.
67. 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
68. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Alliance for Clinical Trials in Oncology, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013 Oct 9;310(14):1455-61. DOI: 10.1001/jama.2013.278932.
69. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):258-64. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
70. Cohen BL, Collier AL, Kelly KN, et al. Surgical Management of the Axilla in Patients with Occult Breast Cancer (cT0 N+) After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jun;27(6):1830-1841. DOI: 10.1245/s10434-020-08227-w.
71. Botty Van den Bruele A, Lavery J, Plitas G, et al. Axillary Downstaging in Occult Primary Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2021 Feb;28(2):968-974. DOI: 10.1245/s10434-020-08863-2.
72. van Ooijen B, Bontenbal M, Henzen-Logmans SC, et al. Axillary nodal metastases from an occult primary consistent with breast carcinoma. *Br J Surg*. 1993 Oct;80(10):1299-300. DOI: 10.1002/bjs.1800801026.
73. Rueth NM, Black DM, Limmer AR, et al. Breast conservation in the setting of contemporary multimodality treatment provides excellent outcomes for patients with occult primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):90-5. DOI: 10.1245/s10434-014-3991-0.

XVIII. EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA

1. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C. 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. 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, Hortobagyi GN, Giordano SH. 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, Swain SM, Geyer CE, Jr., Ewer MS. 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, Zhang Y, Niu J, Elting L. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4222-8.
7. Patt DA, Duan Z, Fang S, Hortobagyi GN, Giordano SH. 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, Rugo HS, Moy B, Goldstein LJ. 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, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP. 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, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P. 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, Stearns V, Martino S, Jones V. 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, Cirincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T. 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, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G. 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, Cirincione C, Fleishman S, Paskett ED. 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, Nikcevic DA. 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, Kalso E. 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, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA. 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, Smith J, Colletta S, Gayton J. 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, Park SY, Lee ES, Noh DY. 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, Loprinzi CL. 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, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(9):1939-47.
24. Mann E, Smith MJ, Hellier J, Balabanovic JA, Hamed H, Grunfeld EA. 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, Licaj I, Dauchy S, Levy C. 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. Legorreta D, Montaño JA, Hernández I, Salinas C, Hernández-Bueno JA. Age at menopause, motives for consultation and symptoms reported by 40-59-year-old Mexican women. *Climacteric*. 2013;16(4):417-25.
28. Ugras SK, Layeequr Rahman R. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No or maybe? *Mol Cell Endocrinol*. 2021;525:111180.
29. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-94.
30. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, Novotny PJ, Dakhil SR, Verdirame JD. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause*. 2008;15(4 Pt 1):655-60.
31. Akhtar SMM, Ali A, Khan MS, Khan V, Fareed A, Saleem SZ. Efficacy and safety of fezolinetant for vasomotor symptoms in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;166(3):969-83.
32. Chavez MP, Pasqualotto E, Ferreira ROM, Hohl A, de Moraes FCA, Schmidt PHS. Fezolinetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2024;27(3):245-54.
33. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hltre E, Porter D. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372(10):923-32.
34. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):73-9.
35. Present CA, Bosserman L, Young T, Vakıl M, Horns R, Upadhyaya G. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/ or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer*. 2007;7(10):775-8.
36. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, Raptis G, Brafman L, Fuentes D. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3877-83.
37. Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, Eastell R, Forbes JF, Bianco AR. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):866-72.
38. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM. 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, Li L, Nguyen AT, Lemler S. 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. Carter J, Lacchetti C, Andersen BL, Barton DL, Bolte S, Damast S. 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.
41. Chang CP, Ho TF, Snyder J, Dodson M, Deshmukh V, Newman M. Breast cancer survivorship and sexual dysfunction: a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;200(1):103-13.
42. Kennedy SKF, Mekhaeil S, Zhang E, Jolfaei NA, Wong HCY, Chan AW. Sexual health after breast cancer: a clinical practice review. *Ann Palliat Med*. 2024;13(5):1281-90.
43. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022;13(2):71-100.
44. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888-902; quiz 3-4.
45. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2020;27(5):526-34.
46. Cold S, Cold F, Jensen MB, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlersten B. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(10):1347-54.
47. Baid R, Agarwal R. Filbanserin: A controversial drug for female hypoactive sexual desire disorder. *Ind Psychiatry J*. 2018;27(1):154-7.

48. Ospina Serrano AV. Overview of sexual dysfunction in patients with cancer. *Clin Transl Oncol*. 2023;25(12):3369-77.
49. Franzoi MA, Agostinetto E, Perachino M, Del Mastro L, de Azambuja E, Vaz-Luis I. 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.
50. Moschen AR, Sammy Y, Marjenberg Z, Heptinstall AB, Pooley N, Marczewska AM. The Underestimated and Overlooked Burden of Diarrhea and Constipation in Cancer Patients. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(7):861-74.
51. Barcenas CH, Hurvitz SA, Di Palma JA, Bose R, Chien AJ, Iannotti N. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1223-30.
52. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
53. Jayan A, Sukumar JS, Fangman B, Patel T, Raghavendra AS, Liu D. Real-World Immune-Related Adverse Events in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer Who Received Pembrolizumab. *JCO Oncol Pract*. 2024;Op2400371.
54. Network NCC. Breast Cancer (Version 2.2023) 2023 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf].
55. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49.
56. Henze M, Stuckey BGA. Endocrine consequences of breast cancer therapy and survivorship. *Climacteric*. 2024;27(4):333-9.
57. Chennuru S, Koduri J, Baumann MA. Risk factors for symptomatic hypocalcaemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J*. 2008;38(8):635-7.
58. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008;9(12):1166-72.
59. Cadieux B, Coleman R, Jafarinassabian P, Lipton A, Orlowski RZ, Saad F. Experience with denosumab (XGEVA®) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval. *J Bone Oncol*. 2022;33:100416.
60. Yang SP, Kim TW, Boland PJ, Farooki A. Retrospective Review of Atypical Femoral Fracture in Metastatic Bone Disease Patients Receiving Denosumab Therapy. *Oncologist*. 2017;22(4):438-44.
61. 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.
62. Stanciu IM, Parosanu AI, Nitipir C. An Overview of the Safety Profile and Clinical Impact of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer-A Systematic Review of Randomized Phase II and III Clinical Trials. *Biomolecules*. 2023;13(9).
63. 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.
64. Londero AP, Bertozzi S, Cedolini C, Neri S, Bulfoni M, Orsaria M. Incidence and Risk Factors for Venous Thromboembolism in Female Patients Undergoing Breast Surgery. *Cancers (Basel)*. 2022;14(4).
65. West MT, Smith CE, Kaempf A, Kohs TCL, Amirsoltani R, Ribkoff J. CDK 4/6 inhibitors are associated with a high incidence of thrombotic events in women with breast cancer in real-world practice. *Eur J Haematol*. 2021;106(5):634-42.
66. Chavez-MacGregor M, Zhao H, Kroll M, Fang S, Zhang N, Hortobagyi GN. Risk factors and incidence of thromboembolic events (TEEs) in older men and women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2011;22(11):2394-402.
67. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-40.
68. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(22):2058-70.
69. Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2052-62.

70. Mishra R, Patel H, Alanazi S, Kilroy MK, Garrett JT. PI3K Inhibitors in Cancer: Clinical Implications and Adverse Effects. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7).
71. Rugo HS, André F, Yamashita T, Cerdá H, Toledano I, Stemmer SM. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1001-10.
72. Gallagher EJ, Moore H, Lacouture ME, Dent SF, Farooki A, Goncalves MD. Managing hyperglycemia and rash associated with alpelisib: expert consensus recommendations using the Delphi technique. *NPJ Breast Cancer.* 2024;10(1):12.
73. Teng Y, Fan Y, Ma J, Lu W, Liu N, Chen Y. The PI3K/Akt Pathway: Emerging Roles in Skin Homeostasis and a Group of Non-Malignant Skin Disorders. *Cells.* 2021;10(5).
74. Wang DG, Barrios DM, Blinder VS, Bromberg JF, Drullinsky PR, Funt SA. Dermatologic adverse events related to the PI3K α inhibitor alpelisib (BYL719) in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(1):227-37.
75. Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open.* 2022;7(4):100554.
76. Lin MX, Zang D, Liu CG, Han X, Chen J. Immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: research advances in prediction and management. *Front Immunol.* 2024;15:1266850.
77. Zhang Y, Ma Z, Sun X, Feng X, An Z. Interstitial lung disease in patients treated with Cyclin-Dependent Kinase 4/6 inhibitors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast.* 2022;62:162-9.
78. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. *Respir Res.* 2012;13(1):39.
79. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig.* 2013;51(4):260-77.
80. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-Related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper From the Fleischner Society. *Chest.* 2021;159(3):1107-25.
81. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102378.
82. Haussmann J, Budach W, Corradini S, Krug D, Jazmati D, Tamaskovics B. Comparison of adverse events in partial- or whole breast radiotherapy: investigation of cosmesis, toxicities and quality of life in a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol.* 2023;18(1):181.
83. González-Viguera J, Martínez-Pérez E, Pérez-Montero H, Arangüena M, Guedeá F, Gutiérrez-Miguel C. Hype or hope? A review of challenges in balancing tumor control and treatment toxicity in breast cancer from the perspective of the radiation oncologist. *Clin Transl Oncol.* 2024;26(3):561-73.
84. De Rose F, Carmen De Santis M, Lucidi S, Ray Colciago R, Marino L, Cucciarelli F. Dose constraints in breast cancer radiotherapy. A critical review. *Radiother Oncol.* 2025;202:110591.
85. Latrèche A, Bourbonne V, Lucia F. Unrecognized thoracic radiotherapy toxicity: A review of literature. *Cancer Radiother.* 2022;26(4):616-21.
86. Fodor A, Brombin C, Mangili P, Tumminieri R, Pasetti M, Zerbetto F. 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.
87. Li CL, Chen PY, Yang TY, Chang JT, Tang WR, Chen ML. Changes in fatigue among cancer patients before, during, and after radiation therapy: A meta-analysis. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2024;21(3):234-44.
88. Azeez ZA, Fernandes D, Rao SB, Krishnaraj H, Jacob T, Sequeira LJ. Radiation-induced esophagitis in patients with breast cancer receiving supraclavicular nodal irradiation: A retrospective observational study. *Cancer Research, Statistics, and Treatment.* 2023;6(2):209-14.
89. Cao JQ, Yassa M, Bolivar CHA, Dahn H, Kong I, Logie N. Modified Delphi Consensus on Interventions for Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer: A Canadian Expert Perspective. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2025.
90. Tenorio C, de la Mata D, Leyva JAF, Poitevin-Chacon A, Quejjeiro MV, Gutiérrez GR. Mexican radiation-dermatitis management consensus. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2022;27(5):914-26.

91. Behroozian T, Caini S, van den Hurk C, Bonomo P, Chow E, Wolf JR. Systematic review and meta-analysis on interventions for radiation dermatitis prevention and management: an overview of the methods. *Support Care Cancer*. 2023;31(5):261.
92. Bishop AJ, Chang M, Lacouture ME, Barker CA. EMPACT syndrome: limited evidence despite a high-risk cohort. *J Neurooncol*. 2014;119(1):129-34.
93. Solmunde E, Falstie-Jensen AM, Lorenzen EL, Ewertz M, Reinertsen KV, Dekkers OM. Breast cancer, breast cancer-directed radiation therapy and risk of hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2023;68:216-24.
94. Mangesius J, Minasch D, Fink K, Nevinny-Stickel M, Lukas P, Ganswindt U. 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.
95. Karlén J, Tandstad T, Steinshamn S, Salvesen Ø, Parlikar ND, Lundgren S. Pulmonary Function and Lung Fibrosis up to 12 Years After Breast Cancer Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;118(4):1066-77.
96. Petit C, Escande A, Sarraide T, Vaugier L, Kirova Y, Tallet A. Radiation therapy in the thoracic region: Radio-induced cardiovascular disease, cardiac delineation and sparing, cardiac dose constraints, and cardiac implantable electronic devices. *Cancer Radiother*. 2023;27(6-7):588-98.
97. Meirovitz A, Sheva K. Radiation-induced cardiac disease: Modern techniques to reduce cardiac toxicity. *Pract Radiat Oncol*. 2025.
98. López-Fernández T, Marco I, Aznar MC, Barac A, Bergler-Klein J, Meattini I. Breast cancer and cardiovascular health. *Eur Heart J*. 2024;45(41):4366-82.
99. Peix A, Perez A, Barreda AM. Cancer and Postradiotherapy Cardiotoxicity: How to Face Damage in Women's Hearts? *Eur Cardiol*. 2023;18:e08.
100. Donahue PMC, MacKenzie A, Filipovic A, Koelmeyer L. Advances in the prevention and treatment of breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;200(1):1-14.
101. Harris SR. Brachial plexopathy after breast cancer: A persistent late effect of radiotherapy. *Pm r*. 2024;16(1):85-91.
102. Mosa A, Brogan DM, Dy CJ. Radiation Plexopathy. *The Journal of Hand Surgery*. 2025;50(2):216-21.
103. Kiesl S, Düsberg M, Behzadi ST, Moser R, Nano J, Huber T. The impact of fractionation on secondary malignancies in postoperative breast cancer irradiation. *Breast*. 2024;78:103819.
104. Poland S, Ebina W, Muggia F, Guth A. Breast radiation-associated secondary malignancies: A review. *Clinical Surgical Oncology*. 2023;2(1):100010.

XIX. INTEGRACIÓN DE CUIDADOS DE SOPORTE Y PALIATIVOS EN EL MANEJO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO

1. Grassi J, Neto LCBS, Marcarini JAC, Felonta SM, Viana KCG, Lopes-Júnior LC. Cancer symptom clusters, cardiovascular risk, and quality of life of patients with cancer undergoing chemotherapy: A longitudinal pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Apr 19;103(16):e37819. doi: 10.1097/MD.00000000000037819.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. Epub 2018 Jan 31.
3. 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>
4. 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.
5. Lord SJ, Bahlmann K, O'Connell DL, Kiely BE, Daniels B, Pearson SA, Beith J, Bulsara MK, Houssami N. De novo and recurrent metastatic breast cancer - A systematic review of population-level changes in survival since 1995. *EClinicalMedicine*. 2022 Jan 29;44:101282. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101282.

6. Mertz S, Benjamin C, Girvalaki C, Cardone A, Gono P, May SG, Comerford E, Than KS, Birch K, Roach M, Myers S, Sasane M, Lavi L, Cameron A, Cardoso F. 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.
7. Kida K, Olver I, Yennu S, Tripathy D, Ueno NT. 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.
8. 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.
9. 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>
10. Hui D, Bruera E. Models of integration of oncology and palliative care. *Ann Palliat Med*. 2015 Jul;4(3):99-98. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2015.04.01.
11. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, Finn JI, Paice JA, Peppercorn JM, Phillips T, Stovall EL, Zimmermann C, Smith TJ. 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.
12. Dans M, Kutner JS, Agarwal R, Baker JN, Bauman JR, Beck AC, Campbell TC, Carey EC, Case AA, Dalal S, Doberman DJ, Epstein AS, Fecher L, Jones J, Kapo J, Lee RT, Loggers ET, McCammon S, Mitchell W, Ogunseitan AB, Portman DG, Ramchandran K, Sutton L, Temel J, Teply ML, Terauchi SY, Thomas J, Walling AM, Zachariah F, Bergman MA, Ogburn N, Campbell M. NCCN Guidelines® Insights: Palliative Care, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Jul 28;19(7):780-788. doi: 10.6004/jncn.2021.0033.
13. NCCN Guidelines. Palliative Care Versión 1.2025.

XX. GENÉTICA Y CÁNCER MAMARIO

1. González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, Aguirre E, Alés-Martínez JE, Andrés R, Balmaña J, Graña B, Herrero A, Llorc G, González-Del-Alba A; SEOM Hereditary Cancer Working Group. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020 Feb;22(2):193-200. doi: 10.1007/s12094-019-02262-0. Epub 2019 Dec 30.
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. doi: 10.1080/0284186X.2018.1529428. Epub 2019 Jan 3.
3. Sokolova A, Johnstone KJ, McCart Reed AE, Simpson PT, Lakhani SR. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology*. 2023 Jan;82(1):70-82. doi: 10.1111/his.14808. Epub 2022 Dec 5.
4. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015 Jan;41(1):1-8. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.10.008. Epub 2014 Nov 6.
5. Calabrese A, von Arx C, Tafuti AA, Pensabene M, De Laurentiis M. Prevention, diagnosis and clinical management of hereditary breast cancer beyond BRCA1/2 genes. *Cancer Treat Rev*. 2024 Sep;129:102785. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102785. Epub 2024 Jun 11.
6. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, Ovarian Pancreatic and Prostate (version 2.2025) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bopp.pdf.
7. Oliver J, Quezada Urban R, Franco Cortés CA, Díaz Velásquez CE, Monteleagre Paez AL, Pacheco-Orozco RA, Castro Rojas C, García-Robles R, López Rivera JJ, Gaitán Chaparro S, Gómez AM, Suarez Obando F, Giraldo G, Maya MI, Hurtado-Villa P, Sanchez AI, Serrano N, Orduz Galvis AI, Aruachan S, Nuñez Castillo J, Frecha C, Riggi C, Jauk F, Gómez García EM, Carranza CL, Zamora V, Torres Mejía G, Romieu I, Castañeda CA, Castillo M, Gitler R, Antoniano A, Rojas Jiménez E, Romero Cruz LE, Vallejo Lecuona F, Delgado Enciso I, Martínez Rizo AB, Flores Carranza A, Benites Godínez V, Méndez Catalá CF, Herrera LA, Chirino YI, Terrazas LI, Perdomo S, Vacca Paniagua F. Latin American Study of Hereditary Breast and Ovarian Cancer LACAM: A Genomic Epidemiology Approach. *Front Oncol*. 2019 Dec 20;9:1429. doi: 10.3389/fonc.2019.01429.

8. Narod SA, Rodríguez AA. Predisposición genética para el cáncer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Publica Mex.* 2011;53(5):420-9. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/spm/v53n5/a10v53n5.pdf>
9. McDevitt T, Durkie M, Arnold N, Burghel GJ, Butler S, Claes KBM, Logan P, Robinson R, Sheils K, Wolstenholme N, Hanson H, Turnbull C, Hume S. EMQN best practice guidelines for genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer. *Eur J Hum Genet.* 2024 May;32(5):479-488. doi: 10.1038/s41431-023-01507-5. Epub 2024 Mar 5. Erratum in: *Eur J Hum Genet.* 2024 Aug 2. doi: 10.1038/s41431-024-01670-3.
10. Kiser D, Elhanan G, Bolze A, Neveux I, Schlauch KA, Metcalf WJ, Cirulli ET, McCarthy C, Greenberg LA, Grime S, Blitstein JMS, Plauth W, Grzymalski JJ. Screening Familial Risk for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *JAMA Netw Open.* 2024 Sep 3;7(9):e2435901. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.35901.
11. LaDuca H, Polley EC, Yussuf A, Hoang L, Gutierrez S, Hart SN, Yadav S, Hu C, Na J, Goldgar DE, Fulk K, Smith LP, Horton C, Profato J, Pesaran T, Gau CL, Pronold M, Davis BT, Chao EC, Couch FJ, Dolinsky JS. 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. doi: 10.1038/s41436-019-0633-8. Epub 2019 Aug 13.
12. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachqui M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, Gallardo L, Alvarez-Gómez RM, Herzog J, Castillo D, Royer R, Akbari M, Lara-Medina F, Herrera LA, Mohar A, Narod SA. 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. doi: 10.1007/s10549-015-3312-8. Epub 2015 Feb 26.
13. Zugazagoitia J, Pérez-Segura P, Manzano A, Blanco I, Vega A, Custodio A, Teulé A, Fachal L, Martínez B, González-Sarmiento R, Cruz-Hernández JJ, Chirivella I, Garcés V, Garre P, Romero A, Caldés T, Díaz-Rubio E, de la Hoya M. 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. doi: 10.1007/s10549-014-3167-4. Epub 2014 Oct 24.
14. Fragoso-Ontiveros V, Velázquez-Aragón JA, Nuñez-Martínez PM, de la Luz Mejía-Aguayo M, Vidal-Millán S, Pedroza-Torres A, Sánchez-Contreras Y, Ramírez-Otero MA, Muñoz-Mendoza R, Domínguez-Ortíz J, Wegman-Ostrosky T, Bargallo-Rocha JE, Gallardo-Rincón D, Reynoso-Noveron N, Arriaga-Canon C, Meneses-García A, Herrera-Montalvo LA, Alvarez-Gomez RM. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0222709.
15. Manna EDF, Serrano D, Aurilio G, Bonanni B, Lazzaroni M. Quimioprevención y modificaciones del estilo de vida para la reducción del riesgo de cáncer de mama esporádico y hereditario. *Salud .* 2023; 11(16):2360. <https://doi.org/10.3390/healthcare11162360>
16. Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes - a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncol.* 2019;58(2):135-46.

XXI. ASPECTOS PSICO-ONCOLÓGICOS DEL CÁNCER MAMARIO

1. Phooosuan N, Lundberg PC. Psychological distress and health-related quality of life among women with breast cancer: a descriptive cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2022 Apr;30(4):3177-3186. doi: 10.1007/s00520-021-06763-z. Epub 2021 Dec 23.
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. doi: 10.1002/pon.4230. Epub 2016 Aug 12.
3. Zhou K, Ning F, Wang X, Wang W, Han D, Li X. Perceived social support and coping style as mediators between resilience and health-related quality of life in women newly diagnosed with breast cancer: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2022 May 28;22(1):198. doi: 10.1186/s12905-022-01783-1.
4. Champion VL, Wagner LJ, Monahan PO, Daggy J, Smith L, Cohee A, Ziner KW, Haase JE, Miller KD, Pradhan K, Unverzagt FW, Cella D, Ansari B, Sledge GW Jr. 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. doi: 10.1002/cncr.28737. Epub 2014 May 28.

5. Manne S, Kashy DA, Siegel S, Myers Virtue S, Heckman C, Ryan D. 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. doi: 10.1037/a0036053. Epub 2014 Mar 10.
6. Galindo-Vázquez O, Núñez Gómez P, Vidal Millán S, Bargalló Rocha E, Lerma A, Sánchez Contreras Y, Álvarez Gómez R M. Evidencia psicométrica del Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9) y Escala de Ansiedad Generalizada (GAD-7) en pacientes con asesoramiento genético en Oncología. *Psicooncología [Internet]*;20(2):267-81. Disponible en: <https://doi.org/10.5209/psic.91526>
7. Ramírez-Orozco M, Rojas-Russell ME, Galindo-Vázquez O, Robles-García R, Costas-Muñoz R, Bargalló-Rocha JE, Meneses-García A. Concerns about cancer recurrence in Mexican women breast cancer survivors: Psychometric properties of the CARS scale. *Cienc Psicol*. 2023;17(1):e2777. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-42212023000101212
8. Galindo-Vazquez O, Benjet C, Cruz-Nieto MH, Rojas-Castillo E, Riveros-Rosas A, Meneses-Garcia A, Aguilar-Ponce JL, Alvarez-Avitia MA, Alvarado-Aguilar S. Psychometric properties of the Zarit Burden Interview in Mexican caregivers of cancer patients. *Psychooncology*. 2015 May;24(5):612-5. doi: 10.1002/pon.3686. Epub 2014 Sep 29.
9. Núñez Hernández J, Galindo Vázquez O, Penedo FJ, Calderillo Ruiz G, Meneses García A, Herrera Gómez Á, Lerma A. Propiedades psicométricas del Inventario de Afrontamiento COPE Breve en una muestra de cuidadores primarios informales de pacientes con cáncer en población mexicana. *Psicol Salud*. 2021;31(1):143-53. doi: 10.25009/pys.v31i1.2684. Available from: <https://psicologiaysalud.uv.mx/index.php/psicysalud/article/view/2684>
10. Wieland S, Melton S, Bastounis A, Carter T. The effectiveness of cognitive behavioural therapy for depression in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Behav Cogn Psychother*. 2024 Jul;52(4):394-413. doi: 10.1017/S1352465824000092. Epub 2024 Feb 23.

XXII. REHABILITACIÓN FÍSICA DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA

1. Olsson Möller U, Beck I, Rydén L, Malmström M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment - a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer*. 2019 May 20;19(1):472. doi: 10.1186/s12885-019-5648-7.
2. Ramírez-Parada K, Garay-Acevedo D, Mella-Abarca W, Petric-Guajardo M, Sánchez-Rojel C, McNeely ML, Leao-Ribeiro I, Fernández-Verdejo R. Axillary web syndrome among Chilean women with breast cancer: incidence and possible predisposing factors. *Support Care Cancer*. 2020 Jun;28(6):2941-2947. doi: 10.1007/s00520-019-05190-5. Epub 2019 Nov 25.
3. Ryans K, Davies CC, Gaw G, Lambe C, Henninge M, VanHoose L. Incidence and predictors of axillary web syndrome and its association with lymphedema in women following breast cancer treatment: a retrospective study. *Support Care Cancer*. 2020 Dec;28(12):5881-5888. doi: 10.1007/s00520-020-05424-x. Epub 2020 Apr 8.
4. Agostini F, Attanasi C, Bernetti A, et al. Web Axillary Pain Syndrome—Literature Evidence and Novel Rehabilitative Suggestions: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):10383. doi:10.3390/ijerph181910383.
5. Baggi F, Nevola Teixeira LF, Gandini S, Simoncini MC, Bonacossa E, Sandrin F, Sciotto Marotta M, Lanni G, Dadda P, Colpani D, Luini A. Axillary web syndrome assessment using a self-assessment questionnaire: a prospective cohort study. *Support Care Cancer*. 2018 Aug;26(8):2801-2807. doi: 10.1007/s00520-018-4123-3. Epub 2018 Mar 5.
6. Koehler LA, Hunter DW, Blaes AH, Haddad TC. Function, Shoulder Motion, Pain, and Lymphedema in Breast Cancer With and Without Axillary Web Syndrome: An 18-Month Follow-Up. *Phys Ther*. 2018 Jun 1;98(6):518-527. doi: 10.1093/ptj/pzy010.
7. Koehler L, Day A, Hunter D, Blaes A, Haddad T, Shanley R. Five-Year Cumulative Incidence of Axillary Web Syndrome and Comparison in Upper Extremity Movement, Function, Pain, and Lymphedema in Survivors of Breast Cancer With and Without Axillary Web Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 Sep;103(9):1798-1806. doi: 10.1016/j.apmr.2022.03.007. Epub 2022 Apr 6.
8. Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol*. 2000;39(3):337-47. doi: 10.1080/028418600750013113.

9. de Sire A, Losco L, Cisari C, Gennari A, Boldorini R, Fusco N, Cigna E, Invernizzi M. Axillary web syndrome in women after breast cancer surgery referred to an Oncological Rehabilitation Unit: which are the main risk factors? A retrospective case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Aug;24(15):8028-8035. doi: 10.26355/eurrev_202008_22486.
10. Bhatia S, Pappo AS, Acquazzino M, Allen-Rhoades WA, Barnett M, Borinstein SC, et al. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(8):851-880. doi:10.6004/jnccn.2023.0040.
11. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):611-635. doi:10.1200/JCO.2015.64.3809.
12. Kozubek P, Woloszczak J, Gomułka K. Immune Reactions in Major Types of Oncological Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11257. doi:10.3390/ijms241411257.
13. McNeely ML, Binkley JM, Pusic AL, et al. A Prospective Model of Care for Breast Cancer Rehabilitation: Postoperative and Postreconstructive Issues. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2226-2236. doi:10.1002/cncr.27468.
14. Marco E, Trépanier G, Chang E, et al. Postmastectomy Functional Impairments. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(12):1445-1453. doi:10.1007/s11912-023-01474-6.
15. Jimenez RB, Packowski K, Horick N, et al. The Timing of Acute and Late Complications Following Mastectomy and Implant-Based Reconstruction. *Ann Surg.* 2023;278(1):e203-e208. doi:10.1097/SLA.0000000000005574.
16. Friedrich M, Krämer S, Friedrich D, et al. Difficulties of Breast Reconstruction - Problems That No One Likes to Face. *Anticancer Res.* 2021;41(11):5365-5375. doi:10.21873/anticancer.15349.
17. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):611-635. doi:10.1200/JCO.2015.64.3809

XXIII. CÁNCER DE MAMA DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO Y DE OTROS 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, Sharplin G, Eckert M. Culturally safe, high-quality breast cancer screening for transgender people: A scoping review protocol. *J Adv Nurs.* 2022 Jan;78(1):276-281. doi: 10.1111/jan.15094. Epub 2021 Nov 24.
4. Swami N, Nguyen T, Dee EC, Franco I, Baez YA, Lapen K, Wang L, Goel N, Mahal BA, Fayanju OM, Duma N, Chino F. Disparities in Primary Breast Cancer Stage at Presentation Among Hispanic Subgroups. *Ann Surg Oncol.* 2022 Dec;29(13):7977-7987. doi: 10.1245/s10434-022-12302-9. Epub 2022 Aug 11.
5. Ramírez-Orozco M, Rojas-Russell ME, Galindo-Vázquez O, Robles-García R, Costas-Muñiz R, Bargallo-Rocha JE, Meneses-García A. Concerns about cancer recurrence in Mexican women breast cancer survivors: Psychometric properties of the CARS scale. *Cienc Psicol.* 2023;17(1):e2777. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v55s2/v55s2a8.pdf>
6. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama [Internet]. 13 de marzo de 2024 [citado 10 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
7. Eismann J, Heng YJ, Fleischmann-Rose K, Tobias AM, Phillips J, Wulf GM, Kansal KJ. 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-e19. doi: 10.1016/j.clbc.2018.11.007. Epub 2018 Nov 14.
8. Gooren LJ, van Trotsenburg MA, Giltay EJ, van Diest PJ. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment. *J Sex Med.* 2013 Dec;10(12):3129-34. doi: 10.1111/jsm.12319. Epub 2013 Sep 9.
9. Berliere M, Coche M, Lacroix C, Riggi J, Coyette M, Coulie J, Galant C, Fellah L, Leconte I, Maitre D, Duhoux FP, François A. Effects of Hormones on Breast Development and Breast Cancer Risk in Transgender Women. *Cancers (Basel).* 2022 Dec 30;15(1):245. doi: 10.3390/cancers15010245.

10. 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. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.035. Epub 2018 Jul 25.
11. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shin YC, Walter LC, Church TR, Flowers CR, LaMonte SJ, Wolf AM, DeSantis C, Lortet-Tieulent J, Andrews K, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Smith RA, Brawley OW, Wender R; American Cancer Society. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1599-614. doi: 10.1001/jama.2015.12783. Erratum in: *JAMA*. 2016 Apr 5;315(13):1406. doi: 10.1001/jama.2016.3404.
12. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Breast Cancer (Update) - Draft Recommendations (2024) [Internet]. 2024 May 30 [Accessed October 11, 2017]. Disponible en: <https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/breast-cancer-update-2024/>
13. Expert Panel on Breast Imaging; Brown A, Lourenco AP, Niell BL, Cronin B, Dibble EH, DiNome ML, Goel MS, Hansen J, Heller SL, Jochelson MS, Karrington B, Klein KA, Mehta TS, Newell MS, Schechter L, Stuckey AR, Swain ME, Tseng J, Tusciano DS, Moy L. ACR Appropriateness Criteria® Transgender Breast Cancer Screening. *J Am Coll Radiol*. 2021 Nov;18(11S):S502-S515. doi: 10.1016/j.jacr.2021.09.005.
14. Miglietta F, Pontolillo L, De Angelis C, Caputo R, Marino M, Bria E, Di Rienzo R, Verrazzo A, Buonerba C, Tortora G, Di Lorenzo G, Del Mastro L, Giuliano M, Montemurro F, Puglisi F, Guarneri V, De Laurentiis M, Scafuri L, Arpino G. Gender minorities in breast cancer - Clinical trials enrollment disparities: Focus on male, transgender and gender diverse patients. *Breast*. 2024 Jun;75:103713. doi: 10.1016/j.breast.2024.103713. Epub 2024 Mar 9.
15. Carroll EF, Rogers C, Summerside M, Cortina CS. Breast care considerations for transgender and gender-diverse patients. *Womens Health (Lond)*. 2024 Jan-Dec;20:17455057241289706. doi: 10.1177/17455057241289706.

Participantes en la Undécima Revisión

Dra. Lesvia O. Aguilar Cortázar

Radióloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dr. Sergio Aguilar Villanueva

Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS,
Ciudad de México

Dra. Carolina Ahumada Pámanes

Radiooncóloga
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio
González",
Monterrey, N.L.

Dr. Aldo Antonio Alcaraz Wong

Patólogo
Centro Médico de Occidente, IMSS,
Guadalajara, Jal.

Dr. Alejandro Alfaro Goldaracena

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

Dra. Isabel Alvarado Cabrero

Patóloga
Hospitales Star Médica,
Ciudad de México

Dr. Alberto Alvarado Miranda

Oncólogo médico
Instituto Nacional de Cancerología, SS,
Ciudad de México

Dra. Adriana Alvarado Zermeño

Radiooncóloga
Centro Médico de Occidente, IMSS,
Guadalajara, Jal.

Dra. Alethia Álvarez Cano

Cirujana oncóloga
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio
González",
Monterrey, N.L.

Dra. Tania Pilar Álvarez Domínguez

Patóloga
Centro Médico Naval.
Ciudad de México

Dra. Rosa María Álvarez Gómez

Genetista
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dra. Silvia Rosa Allende Pérez

Paliativista
Instituto Nacional de Cancerología, SS,
Ciudad de México

Dr. Jesús Eduardo Amezcua Gálvez

Patólogo
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio
Alcalde". Guadalajara, Jal.

Mtro. Pablo Anaya Gómez Montenegro

IQVIA,
Washington D.C. Estados Unidos

Dra. Selene Eras Alareano López

Anestesióloga
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4. "Luis
Castelazo Ayala" IMSS.
Ciudad de México

Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez

Ginecóloga oncóloga
Instituto Nacional de Perinatología, SS.
Ciudad de México

Dra. Marissa Bravo Cañón

Radióloga
CT Scanner.
Ciudad de México

Dra. Paula Anel Cabrera Galeana

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dr. Bernardo Cacho Díaz

Neurólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dra. Andrea Castro Sánchez

Oncóloga médica
Unidad Médica Onco Hematológica,
Puebla, Puebla

Dra. Verónica Cedillo Compeán

Fisioterapeuta
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. Yanín Chávarri Guerra

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán", SS.
Ciudad de México

Dra. Jessica Chávez Noguera

Radiooncóloga
Médica Sur,
Ciudad de México

Dr. Luis Alberto Contreras Contreras

Radiooncólogo
Centro Oncológico de Sinaloa.
Culiacán, Sinaloa

Dra. Ana Olivia Cortés Flores

Cirujana oncóloga
Hospital San Javier,
Guadalajara Jal.

Dr. Carlos Alberto Cortés García

Cirujano oncólogo
Hospital de Especialidades del Centro Médico
Nacional Manuel Ávila Camacho, IMSS.
Puebla, Pue.

Dr. Sarish del Real Ordóñez

Ginecólogo oncólogo
Centro Oncológico Región del Sureste, SS.
Saltillo, Coahuila

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. Mario Escobar Gómez

Oncólogo médico
Hospital General de México
"Eduardo Liceaga", SS,
Ciudad de México

Dr. Rodrigo Espinoza Fernández

Oncólogo médico
Instituto Nacional de Cancerología. SS.
Ciudad de México

Dr. Oscar F. Fernández Díaz

Cirujano plástico y reconstructivo
Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco

Dra. Diana Fabiola Flores Díaz

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Cancerología, SS,
Ciudad de México

Dra. Sonia María Flores Moreno

Cirujana oncóloga
Hospital Regional de Alta Especialidad Materno
Infantil, SS.
Monterrey, N. L.

Dr. Pedro Damián Fonz Enríquez

Patólogo
Centro Estatal de Cancerología, SS,
Xalapa, Ver.

Dr. Psic. Oscar Galindo Vázquez

Psicólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Mtro. en C. Héctor Alejandro Galván Espinosa

Físico médico
Instituto Nacional de Cancerología. SS,
Ciudad de México

Dr. Daniel Alejandro García Padilla

Oncólogo médico
Onkimia,
Guadalajara Jal.

Dra. Alexandra Garcilazo Reyes

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Cancerología. SS.
Ciudad de 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. Mara González Rodríguez

Radióloga
Instituto Nacional de Cancerología. SS.
Ciudad de México

Dra. Rocío Grajales Álvarez

Oncóloga médica
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS,
Ciudad de México

Dra. Tania Patricia Hernández Barragán

Radiooncóloga
Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.
Guadalajara, Jal.

Dr. César Octavio Lara Torres

Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dra. Kictzia Yígal Larios Cruz

Radióloga
Fundación de Cáncer de Mama, A.C.(FUCAM).
Ciudad de México

Dr. Lorena Lio Mondragón

Radiooncóloga
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
Ciudad de México

Dr. Francisco Javier Lozano Ruiz

Radiooncólogo
Instituto Nacional de Cancerología SS,
Ciudad de México

Mtra. Mabelid Mabiani Céspedes

Fisioterapeuta
Fundación Salvati AC.
Ciudad de México

Dr. Héctor Aquiles Maldonado Martínez

Patólogo
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de
Querétaro.
Querétaro, Qro.

Dra. Andrea Maliachi Díaz

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dra. María Andrea Márquez Vegail

Radióloga
CT Scanner,
Ciudad de México

Dr. Hugo Alberto Millán Aguilar

Oncólogo médico
Fundación de Cáncer de Mama, A.C.(FUCAM).
Ciudad de México

Dra. Nadia A. Millán Sánchez

Radióloga
CT Scanner.
Ciudad de México

Dr. Arturo Pabel Miranda Aguirre

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

Dra. Edith Artemisa Monreal Carrillo

Paliativista
Instituto Nacional de Cancerología, SS, Ciudad
de México

Dra. Flavia Morales Vásquez

Oncóloga médica
Fundación de Cáncer de Mama, A.C.(FUCAM).
Ciudad de México

Dra. Liliana Moreno Astudillo

Radióloga
Instituto Nacional de Cancerología. SS.
Ciudad de México

Dr. Daniel Motola-Kuba

Oncólogo médico
Centro Oncológico Médica Sur
Ciudad de México

Dra. Sarina Navarro Santiesteban

Cirujana oncóloga
Hospital General Agustín O'Horan.
Mérida, Yucatán

Dra. Paulina María Núñez Martínez

Genetista
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dra. Yolanda Ortiz Mancisidor

Patóloga
Laboratorio Privado.
Xalapa, Veracruz

Dra. Myrna Palma Garzón

Radióloga
Hospital Regional de Alta Especialidad,
Oaxaca, Oax.

Dra. Guadalupe Eugenia Paredes Rivera

Genetista
UMAE Hospital de Oncología,
CMN, Siglo XXI, IMSS.
Ciudad de México

Dra. Sara Parraguirre Martínez

Patóloga
Hospital General "Dr. Manuel Gea González" SS.
Ciudad de México

Dra. Cecilia Magdalena Pavón Hdez.

Radióloga.
Instituto Nacional de Cancerología. SS.
Ciudad de México

Dra. Martha Patricia Pérez Badillo

Radióloga.
Instituto Nacional de Cancerología. SS.
Ciudad de México

Dra. Perla Pérez Pérez

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

Dra. Fany Iris Porras Reyes

Patóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Cirujano oncólogo
Hospital General de México
"Dr. Eduardo Liceaga" SS.
Ciudad de México

Dra. Psic. Mónica Ramírez Orozco

Psicóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS
Ciudad de México

Dra. María Teresa Ramírez Ugalde

Cirujana oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dr. Jose Miguel Reyes Garita

Ginecólogo oncológico
Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y
Neonatología.
Ciudad de México

Dr. José Luis Reyes León

Radiooncólogo
Unidad Médica de Alta Especialidad "Ignacio
García Téllez" IMSS.
Mérida, Yucatán

Dr. Daniel Rivera Sánchez

Radiooncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dr. Carlos D. Robles Vidal

Cirujano oncólogo
Centro Médico ABC,
Ciudad de México

Dr. Sergio Rodríguez Cuevas

Cirujano oncólogo
Academia Mexicana de Cirugía,
Ciudad de México

Dra. Esmeralda Romero Bañuelos

Cirujana oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dra. Isabel Rubio Rodríguez

Cirujana oncóloga
Clínica Universidad de Navarra,
Pamplona, España

Dra. Eva Ruvalcaba Limón

Ginecóloga oncóloga
Fundación de Cáncer de Mama, A.C.(FUCAM).
Ciudad de México

Dra. Sofia Saba Cohén

Fisioterapeuta
Centro Médico ABC.
Ciudad de México

Dr. Francisco Miguel Said Lemus

Cirujano plástico y reconstructivo
Centro Médico ABC.
Ciudad de México

Dr. Benito Sánchez Llamas

Oncólogo médico
Núcleo de Especialidades Oncológicas,
Guadalajara, Jal.

Dr. Roberto Iván Sánchez Reyes

Oncólogo Médico
Centro Médico La Raza, IMSS,
Ciudad de México

Dra. Lourdes Noemí Santos Aragón

Radióloga
Centro Médico ABC.
Ciudad de México

Dra. Cintia María Sepúlveda Rivera

Ginecóloga oncóloga
Instituto Nacional de Perinatología, SS.
Ciudad de México

Dra. Robin Jennifer Shaw Dulin

Ginecóloga oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dra. Irma Soldevilla Gallardo

Médica nuclear
Instituto Nacional de Cancerología, SS,
Ciudad de México

Dra. Christianne Takita

Radiooncóloga
University of Miami Miller School of Medicine /
Sylvester Comprehensive Cancer Center.
Miami, Florida, Estados Unidos

Dra. Flor A. Tanoira Díaz

Radióloga,
Hospital Regional del ISSSTE,
Mérida, Yuc.

Dra. Daniela Téllez Palacios

Cirujana plástica y reconstructiva
Hospital General "Dr. Manuel Gea González" SS.
Ciudad de México

Mtra. Isabelle Aloï Timeus Salvato

Fisioterapeuta
Centro Médico ABC.
Ciudad de México

**Mtro. en C. Flavio Ernesto
Trujillo Zamudio**

Físico médico
Hospital Regional de Alta Especialidad,
Oaxaca, Oax.

Dra. Rosa Margarita Valverde Quintana
Patóloga

Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM)
Ciudad de México

Dra. Jorge Anselmo Vázquez Delgado

Radiooncólogo
Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM).
Ciudad de México

Dra. Daniela Vázquez Juárez

Oncóloga médica
Hospital Zambrano Hellion, TecSalud, Tecnológico
de Monterrey.
Monterrey, N.L.

Dra. Sara Eugenia Vázquez Manjarrez

Radióloga
Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas
"Salvador Zubirán"
Ciudad de México

Dra. Graciela Velázquez Delgado

Patóloga
Centro Estatal de Atención Oncológica, SS.
Morelia, Mich.

Dra. Emma Libertad Verastegui Avilés

Paliativista
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
Ciudad de México

Dra. Haydeé Cristina Verduzco Aguirre

Oncóloga médica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"
Ciudad de México

Dra. Silvia Vidal Millán

Genetista
Instituto Nacional de Cancerología, SS.
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, TecSalud,
Monterrey, N.L.

Dra. Ángela Dayana Williams Jacquez

Patóloga
Hospital Regional de Alta Especialidad de la
Península de Yucatán, SS,
Mérida, Yuc.

COORDINADOR EDITORIAL

Dr. Alfredo Salmon Demongin

Vesalio Difusión Médica,
Ciudad de México.

L.D.G. Adán Enrique Gutiérrez Cardona

Vesalio Difusión Médica,
Ciudad de México

