

# Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario

Séptima revisión  
Colima 2017



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



CONSENSO  
mexicano sobre  
diagnóstico y  
tratamiento del  
CÁNCER MAMARIO  
COLIMA

**SMeO**  
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.





ELSEVIER

© 2017 Masson Doyma México S.A. **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.

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.

Insurgentes Sur 1388 piso 8, Col. Actipan, CP 03230.

Ciudad de México, Delegación Benito Juárez,

Tel: 5200 8770

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

## Séptima revisión

Colima 2017

### Coordinadores

---

**Dr. Jesús Cárdenas Sánchez**

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

**Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha**

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Verónica Bautista Piña**

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

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

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

**Dra. Aura A. Erazo Valle-Solis**

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

**Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar**

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

**Dr. Antonio Maffuz Aziz**

Cirujano oncólogo  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez**

Patólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Adela Poitevin Chacón**

Radiooncóloga  
Médica Sur  
Ciudad de México

**Dr. Efraín Salas González**

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

**Dra. Laura Torrecillas Torres**

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

**Dr. Vicente Valero Castillo**

Oncólogo médico  
M. D. Anderson Cancer Center  
Houston, TX, Estados Unidos

---

# ÍNDICE

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

I.	Introducción.....	5
II.	Epidemiología del cáncer mamario en México.....	5
III.	Información y educación.....	7
IV.	Prevención primaria del cáncer mamario.....	9
V.	Diagnóstico temprano. Evaluación de la mama por imagen.....	10
	Estudios de tamizaje	
	Estudios de imagen	
	1. Mastografía	
	2. Ultrasonido mamario (US)	
	3. Resonancia magnética (RM)	
	4. Tomografía por emisión de positrones (PET)	
VI.	Lesión sospechosa no palpable.....	17
	• Indicación de biopsia: lesiones categorizadas como BIRADS 4 y 5	
	A. Biopsia por aspiración (citología)	
	B. Biopsia con aguja de corte y corte aspiración (histológica)	
VII.	Estudio histopatológico.....	20
	1. Recomendaciones para trabajo y reporte de espécimen de cirugía conservadora	
	2. Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario infiltrante	
	3. Recomendaciones para el reporte de especímenes post-tratamiento	
	4. Reporte histopatológico de lesiones precursoras de alto grado y carcinoma mamario <i>in situ</i>	
	5. Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela	
	6. Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de tumor mamario	
	7. Recomendaciones para el reporte de BAAF de ganglio axilar con posible metástasis	
	8. Recomendaciones para reporte de factores pronóstico-predictivos por inmunohistoquímica	
	9. Recomendaciones para biología molecular	
	10. Firmas moleculares del carcinoma mamario invasor	
VIII.	Clasificación TNM.....	40
IX.	Carcinoma <i>in situ</i> .....	44
	• Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS)	
	• Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (CLIS)	
X.	Estudio de los estadios I y II.....	47
XI.	Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II.....	48
	A. Tratamiento conservador	
	B. Tratamiento radical (mastectomía)	
	C. Cirugía oncoplástica	
	D. Tratamiento quirúrgico de la axila	

	E. Reconstrucción mamaria	
	F. Mastectomía reductora de riesgo	
<b>XII.</b>	<b>Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables.....</b>	<b>57</b>
	Definición, indicaciones y objetivos	
	Elección del tratamiento sistémico adyuvante	
	A. Tratamiento adyuvante con quimioterapia	
	B. Tratamiento adyuvante con hormonoterapia	
	C. Tratamiento adyuvante con terapi	
	Toxicidad a mediano y largo plazos derivada del tratamiento médico de cáncer mamario	
	A. Cardiotoxicidad	
	B. Leucemia y síndrome mielodisplásico	
	C. Neuropatía	
	D. Fatiga	
	E. Disfunción cognitiva	
	F. Síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico	
	G. Insuficiencia ovárica por quimioterapia	
<b>XIII.</b>	<b>Radioterapia adyuvante.....</b>	<b>66</b>
	• Radioterapia posoperatoria en el manejo conservador	
	• Indicaciones de radioterapia adyuvante a cadenas ganglionares	
	• Radioterapia a la pared torácica posterior a mastectomía	
	• Radioterapia asociada a quimioterapia, terapias blanco y hormonoterapia	
<b>XIV.</b>	<b>Tratamiento neoadyuvante del cáncer mamario en etapas II y III incluyendo el localmente avanzado.....</b>	<b>69</b>
	Tratamiento neoadyuvante en pacientes con estadios operables e inoperables	
	• Quimioterapia neoadyuvante	
	• Terapias blanco en la neoadyuvancia	
	• Hormonoterapia neoadyuvante	
	• Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante	
	• Tratamiento posterior a neoadyuvancia	
	• Cáncer de mama inflamatorio	
	• Cirugía en enfermedad localmente avanzada	
	• Aspectos de radioterapia	
	• Toxicidad por radioterapia	
<b>XV.</b>	<b>Tratamiento del cáncer de mama metastásico.....</b>	<b>76</b>
	Introducción	
	Tratamiento de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama	
	A. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo	
	B. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu positivo	
	C. Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo no candidato a hormonoterapia	
	D. Cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo	
	Papel de la cirugía en enfermedad metastásica	
	A. Resección de enfermedad metastásica	
	B. Resección del tumor primario en enfermedad metastásica	
	C. Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica	

Papel de la radioterapia en enfermedad metastásica

- Metástasis óseas
- Metástasis cerebrales
- SBRT en enfermedad oligometastásica

Bifosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL) en metástasis óseas, adyuvancia y con inhibidores de aromatasas

<b>XVI. Cáncer de mama en mujeres jóvenes.....</b>	<b>88</b>
<b>XVII. Tratamiento en pacientes de edad avanzada.....</b>	<b>90</b>
<b>XVIII. Cáncer de mama en el hombre.....</b>	<b>93</b>
<b>XIX. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia.....</b>	<b>95</b>
• Lineamientos generales	
• Cirugía	
• Radioterapia	
• Tratamiento sistémico	
• Pronóstico	
<b>XX. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa....</b>	<b>97</b>
<b>XXI. Terapia hormonal de reemplazo.....</b>	<b>97</b>
<b>XXII. Genética y cáncer mamario.....</b>	<b>98</b>
<b>XXIII. Aspectos psicooncológicos en cáncer mamario.....</b>	<b>102</b>
<b>XXIV. Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama.....</b>	<b>105</b>
<b>XXV. Cuidados paliativos en cáncer de mama metastásico.....</b>	<b>108</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>114</b>
<b>Participantes en la séptima revisión del consenso.....</b>	<b>135</b>

## I. Introducción

El primer Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario se llevó a cabo en 1994, en Colima; sus conclusiones se difundieron ampliamente<sup>1</sup> y han sido útiles como guía para oncólogos y otros médicos de especialidades afines. Desde entonces se han realizado reuniones periódicas de revisión en las que se actualizaron los conocimientos y la información disponibles, y se ampliaron las participaciones de otras subespecialidades y disciplinas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Las conclusiones fueron publicadas en revistas especializadas<sup>2-7</sup> y están disponibles por vía electrónica en la página del Consenso ([www.consensocancermamario.com](http://www.consensocancermamario.com)) y en las de otras instituciones y sociedades de oncología.

Debido a que dichas publicaciones han tenido gran difusión y a que se han actualizado de manera constante, prácticamente todos los oncólogos del país están al tanto de las conclusiones del Consenso y las utilizan como una herramienta de apoyo para la toma de decisiones en su práctica oncológica diaria. Forman parte, además, de las guías de varias instituciones oncológicas nacionales y de la documentación en la cual se basa la Norma Oficial Mexicana en la materia.<sup>8</sup>

En esta ocasión nos reunimos en Colima de nuevo, en enero de 2017, con el fin de revisar los avances recientes en el campo de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer mamario. Fueron convocados cerca de 100 médicos reconocidos a nivel nacional de todas las instituciones y especialidades relacionadas con esta enfermedad, quienes en grupos de trabajo analizaron la información actualizada de cada área con objeto de presentarla al pleno para su aprobación. Esta vez se agregó el tema del impacto negativo derivado del retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento, con hincapié en la responsabilidad que como sistema de salud se tiene en esta problemática.

Esperamos que las conclusiones de esta séptima revisión que se presentan a continuación sirvan como guía para la comunidad médica en general y para los oncólogos en particular con el fin de que ofrezcan a los pacientes con esta enfermedad un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo y actualizado.

## II. Epidemiología del cáncer mamario en México

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna.<sup>1</sup> Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad.<sup>1</sup> El control y la

supervivencia varían de acuerdo con la población y la región donde esta neoplasia se presenta. En países pobres y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80%. Estos resultados dependen mucho del acceso a la detección oportuna de cáncer (DOC) y a un tratamiento óptimo.<sup>2</sup>

Por otra parte, las tasas de incidencia varían considerablemente entre regiones y países del mundo. Existe un gran número de estudios epidemiológicos que señalan las posibles causas de esta diversidad en el patrón de ocurrencia del cáncer de mama.<sup>3</sup> Entre éstas destacan los factores reproductivos como la edad de la menarquía, de la menopausia y del primer parto, y el tiempo de lactancia; también son importantes la exposición a terapia hormonal sustitutiva, la obesidad posmenopáusica, la ingesta de alcohol y el acceso a DOC. Asimismo, la mutación de los genes BRCA1 y BRCA2 representa un factor importante para el riesgo de desarrollar esta enfermedad; sin embargo, su impacto en la población general es menor.<sup>4</sup>

En países plenamente desarrollados la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido de manera consistente; tal es el caso de Estados Unidos, Dinamarca y Reino Unido, entre otros.<sup>5</sup> Esta reducción se ha asociado con el tratamiento óptimo y la detección oportuna eficiente. En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; esta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de DOC.

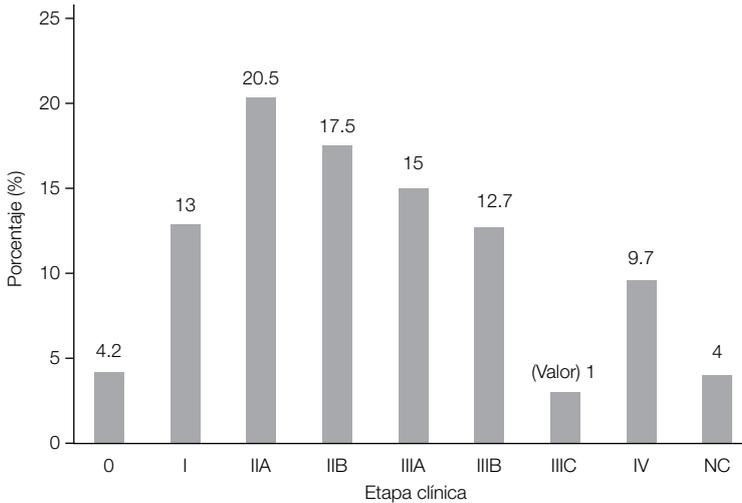
Las últimas estimaciones del IARC (International Agency for Research on Cancer) indican que en el año 2013 en nuestro país hubo 23,687 nuevos casos y fallecieron 5,902 pacientes.<sup>5</sup>

A partir de 2007, el Seguro Popular (SP) incorporó el cáncer de mama al programa denominado de gastos catastróficos, el cual garantiza la atención gratuita de la enfermedad con tratamientos óptimos en todos los estadios. En una muestra de más de 10 mil casos con diagnóstico y tratamiento bajo el esquema del SP atendidos en el INCan y el FUCAM (Ciudad de México), así como en el ISSEMyM (Toluca),<sup>6</sup> se identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades (hipertensión 21%, diabetes 12.1% y fumadoras activas 4%). El tamaño del tumor en esta población al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 3 cm.

En relación con el inmunofenotipo, 65% tuvo receptores hormonales positivos, 21% HER-2 neu positivo y 16% triple negativo. En la **figura 1** se puede observar que al diagnóstico inicial, 58% de las pacientes se encontraba en etapas avanzadas de la enfermedad (IIb en adelante).<sup>6</sup> Es importante mencionar que

este porcentaje se ha mantenido prácticamente sin cambios de 2007 a 2015 (el periodo de este análisis), con lo que se concluye que si bien el acceso universal al tratamiento es eficiente, todavía no hemos logrado mejorar la detección temprana, lo que representa un pendiente histórico de salud pública para el mejor control de esta enfermedad.

**Figura 1. Distribución por etapa clínica (n = 10,433).**



### III. Información y educación

Los objetivos mundiales del desarrollo sostenible propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) apuntan a garantizar una vida sana mediante la promoción del bienestar para todas las personas de todas las edades con igualdad de género, para lo cual es necesario reforzar el componente de educación comunitaria. En el tema específico del cáncer de mama, se ha establecido que precisamente las intervenciones comunitarias dirigidas a personas adultas impactan sobre la detección temprana.<sup>1</sup>

Las actividades de prevención incluyen comunicación educativa a la población para que reconozca los factores de riesgo y promoción de estilos de vida sanos, ya que la actividad física, los componentes nutricionales y el índice de masa corporal modifican la posibilidad de desarrollar de forma esporádica cáncer de mama. La OMS recomienda también que la educación sobre el cáncer de mama se dirija a la sensibilizar a las mujeres acerca de la importancia de conocer las características normales de sus mamas y demandar atención médica oportuna si descubren alguna anomalía.<sup>2</sup>

Las diferencias en la atención médica de esta patología y sus consecuencias e impacto en la salud se reflejan en las estadísticas de años de vida perdidos por muerte prematura y pérdida en la calidad de vida por discapacidad, por lo que la urgencia de acciones específicas y sistematizadas para la detección, el diagnóstico temprano y la referencia oportuna es vital para quienes padecen esta patología.<sup>3</sup>

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de mama son los siguientes:<sup>4</sup>

A) *Biológicos:*

- Sexo femenino.
- Envejecimiento: a mayor edad mayor riesgo.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en madre, hijas o hermanas.
- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia.
- Vida menstrual mayor de 40 años (menarquía antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años).
- Densidad mamaria.
- Ser portador de los genes BRCA1 o BRCA2.

B) *latrógenos o ambientales:*

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

C) *Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:*

- Nuligesta.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.
- Terapia hormonal en la perimenopausia o posmenopausia por más de 5 años.

D) *Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida:*

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos trans.
- Obesidad.<sup>5-7</sup>
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor de 15 g/día.
- Tabaquismo.

El factor de riesgo más importante relacionado con el estilo de vida es la obesidad y dado que en nuestro país esta condición está presente en un porcentaje muy elevado de la población, representa un serio problema de salud

pública. La obesidad y el cáncer de mama constituyen dos patologías de extrema prevalencia en la actualidad y con un alto impacto en la sociedad.

Las mujeres obesas poseen un riesgo mayor de padecer cáncer de mama después de la menopausia en comparación con las no obesas. Esto parece tener su explicación en los altos niveles de estrógenos circulantes. Asimismo, las mujeres con antecedente de cáncer mamario que desarrollan obesidad tienen mayor riesgo de una recaída tumoral o de un segundo primario.

Existen reportes acerca de que una circunferencia de cintura mayor de 80 cm incrementa considerablemente el riesgo de cáncer de mama; por otro lado, una edad de menarquía temprana asociada a estados de obesidad mórbida es otro de los factores de importancia en la génesis temprana de esta enfermedad.

La atención de la paciente obesa debe incluir una dieta basada en vegetales, promoción de actividad física, componentes de cambio de comportamiento y seguimiento a largo plazo.

Por otra parte, la bibliografía científica avala que el ejercicio físico es una actividad efectiva para disminuir el riesgo de padecer cáncer de mama.<sup>8-11</sup>

Las recomendaciones generales de actividad física se describen a continuación:

- 150 minutos semanales de ejercicios aeróbicos de moderada intensidad, caminata o bicicleta.
- 75 minutos por semana de actividad aeróbica de vigorosa intensidad o, bien, correr, trotar, saltar, nadar, jugar básquetbol, etc. ([www.cdc.gov/healthyweight/physical\\_activity/index.html](http://www.cdc.gov/healthyweight/physical_activity/index.html)).

La motivación de las mujeres es fundamental para lograr la adherencia al tratamiento y mantener sus efectos a largo plazo. La inclusión de actividades físicas en la comunidad ayuda a prevenir las enfermedades crónicas en general y tales actividades son protectores para cáncer de mama, por lo que su importancia debe difundirse por los medios masivos a toda la población.

## **IV. Prevención primaria del cáncer mamario**

### **Terapia reductora de riesgo**

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

- Edad > 60 años.
- Edad de 35 a 59 años con riesgo en el modelo de Gail de cáncer de mama  $\geq 1.66\%$  en 5 años.

- Edad  $\geq$  35 años con antecedentes de carcinoma lobulillar o ductal *in situ*, hiperplasia atípica ductal o lobulillar.
- Portadoras de mutaciones BRCA-1, BRCA-2 sin mastectomía profiláctica.<sup>2</sup>

Intervención farmacológica:

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

- a) Tamoxifeno a dosis de 20 mg por día en pre y posmenopáusicas o raloxifeno a dosis de 60 mg por día en posmenopáusicas por un tiempo de 5 años, con base en los estudios P-1 (NSABP), RUTH 4, MORE 4, CORE, STAR 2, IBIS-I. Su uso mostró reducción del riesgo de carcinoma ductal invasor y fueron aprobados para este fin.<sup>1,3-10</sup> No hay estudios aleatorizados para pacientes menores de 35 años.
- b) Inhibidores de aromatasa (IA) en pacientes posmenopáusicas:
  - Exemestano (estudio MAP-33) y anastrozol (IBIS-II6) mostraron reducción del riesgo de cáncer de mama invasor.<sup>11,12</sup> Estos agentes aún no han sido aprobados por agencias regulatorias para esta indicación.

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

En mujeres pre y posmenopáusicas deben hacerse recomendaciones con respecto a los factores de riesgo que pueden modificarse:

- Evitar o disminuir la obesidad.
- Practicar actividad física.
- Limitar el consumo de alcohol.
- Evitar el tabaquismo.

## **V. Diagnóstico temprano. Evaluación de la mama por imagen**

### **Estudios de tamizaje**

*Recomendaciones generales*

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (7 días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.

- El US mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria.

## **Estudios de imagen**

El uso de los estudios de imagen como la mastografía, el ultrasonido (US), la resonancia magnética (RM) y más recientemente los moleculares permite detectar, caracterizar, evaluar la extensión de la enfermedad y dar seguimiento a las lesiones mamarias.

El estudio histopatológico es el estándar de oro en el diagnóstico; las biopsias percutáneas con aguja de corte y sistemas corte aspiración con guía por rayos X o por ultrasonido son el método de elección en lesiones no palpables con sospecha de malignidad y en fecha más reciente también son aceptadas para las palpables.

### **1. Mastografía**

La mastografía fue considerada por muchos años el único método de imagen que demostró disminución de la mortalidad de 15% a 20% en mujeres de 40 a 74 años debido a la oportunidad de un diagnóstico temprano.<sup>1</sup>

Recientes estudios controlados aleatorizados demuestran que el uso de mastografía de tamizaje no disminuye, al menos de manera significativa, el número de muertes por cáncer mamario;<sup>2</sup> sin embargo, está documentado que mejora la supervivencia global de las pacientes e incrementa el tiempo de vida.<sup>3</sup>

También es importante considerar que la mastografía de tamizaje puede ocasionar sobrediagnóstico y tratamientos innecesarios (20%), ansiedad en las mujeres<sup>3,4</sup> y cáncer inducido por radiación (uno en mil mujeres tamizadas).<sup>5</sup>

#### *Mastografía*

- Adquisición convencional. El mastógrafo es análogo y la adquisición de las imágenes se realiza con el sistema pantalla-película, lo que requiere además un equipo dedicado de revelado automático.
- Adquisición digital. A través de detectores integrados al propio mastógrafo (digital) o detectores externos (digitalizada, CR); la impresión del estudio se realiza con un equipo láser de alta resolución.

#### *Mastografía digital*

- Emplea detector digital. La adquisición, el procesamiento y la visualización de la imagen se manejan de forma independiente, lo cual representa una mayor ventaja en relación con el sistema análogo; asimismo, se reduce el porcentaje de repeticiones debido al constante

control de calidad de la imagen, lo cual reditúa en una mayor productividad y menor dosis de radiación ionizante.

- La mastografía digital, desde el punto de vista clínico, incrementa la detección del cáncer de mama en pacientes con mamas densas, las cuales son un factor de riesgo reconocido para cáncer de mama.<sup>6</sup> La mastografía digital tiene capacidad para aplicaciones avanzadas tales como:
  - Telemastografía.
  - CAD: sistema de detección asistida por computadora. Se creó como un segundo lector para ayudar a la interpretación al señalar regiones con microcalcificaciones agrupadas y masas. En general, aumenta la sensibilidad pero disminuye la especificidad.<sup>7</sup>
- Mastografía con tomosíntesis o tridimensional.
  - Se obtienen múltiples imágenes mastográficas desde diferentes ángulos.
  - Mastografía 2D (bidimensional) y 3D (tridimensional), la cual es superior a la 2D sola en la detección; aunque duplica la dosis de radiación, mejora la detección del cáncer de mama y disminuye el número de repeticiones y rellamado (10%).
  - La mastografía sintetizada consiste en obtener imágenes 3D a partir de una reconstrucción bidimensional, lo que reduce la dosis de radiación y resalta también áreas de distorsión de la arquitectura, masas y microcalcificaciones.<sup>8</sup>

Sin importar el tipo de técnica mastográfica empleada, debe existir un programa de garantía de calidad que involucra el área física, el equipamiento, el personal, la interpretación de estudios y la referencia de las pacientes.

La mastografía deberá ser interpretada y la conclusión emitida en sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology, Mammography, 5th ed., 2013) (**tabla 1**).

**Tabla 1.**

Categoría		Recomendaciones
0	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (ultrasonido y resonancia magnética), así como la comparación con estudios previos.

<b>1</b>	Negativo Ningún hallazgo que reportar	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
<b>2</b>	Hallazgos benignos	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
<b>3</b>	Hallazgos probablemente benignos. Menos de 2% de probabilidad de malignidad	Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos, de manera semestral por 2 o 3 años.
<b>4</b>	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: <b>4a</b> - Baja sospecha de malignidad <b>4b</b> - Sospecha intermedia de malignidad <b>4c</b> - Hallazgos moderados de sospecha de malignidad pero no clásicos	Requiere biopsia.
<b>5</b>	Clásicamente maligno	Requiere biopsia.
<b>6</b>	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.

### *Mastografía diagnóstica*

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

- Mama densa.
- Lesiones mamarias detectadas con otra modalidad de imagen y en las que clínicamente se requiera este estudio.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción sanguinolenta por el pezón.
- Cambios en la piel del pezón o la areola.

### *Indicaciones especiales de mastografía*

- Mujer joven con sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad.
- Historia de cáncer familiar 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). Deberá considerarse la resonancia magnética como complemento en este grupo de riesgo.

- Antecedentes de biopsia mamaria con reporte histológico de lesiones de alto riesgo

## **2. Ultrasonido mamario (US)**

Valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica. Se requieren equipos de alta resolución, además de experiencia y conocimiento de la anatomía y la patología de la glándula mamaria y su evaluación por ecografía. El US debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, banda ancha y zona focal variable (ideal entre 12 y 18 MHz).<sup>9</sup>

El ultrasonido dirigido es complemento de la mastografía diagnóstica por su utilidad para diferenciar nódulos quísticos de sólidos y de éstos, los benignos de los malignos. Los hallazgos de malignidad en nódulos sólidos incluyen espiculaciones, márgenes angulares, hiperecogenicidad marcada, sombra acústica posterior, microcalcificación, extensión ductal, patrón ramificado, microbulaciones de 1 a 2 mm, más alto que ancho, engrosamiento de la piel y ligamentos de Cooper, descritos por el doctor Stavros desde 1995.

El US de tamizaje está indicado en pacientes con mama densa y mastografía negativa. Numerosos estudios han comprobado que en estos casos el ultrasonido demuestra adicionalmente de dos a cinco carcinomas ocultos por 1000 mujeres.<sup>10</sup> Usualmente estos tumores ocultos en las mastografías y detectados en US son invasivos y con ganglios negativos.

El ultrasonido de tamizaje debe considerarse también en pacientes con alto riesgo para cáncer de mama que no toleran la realización de RM.

### *Indicaciones clínicas del ultrasonido mamario*

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

La modalidad de visión extendida del ultrasonido mamario es útil para medir lesiones de gran tamaño, valorar multifocalidad (lesiones en el mismo cuadrante y distancia entre ellas menor de 5 cm dentro del mismo sistema ductal)

y/o enfermedad multicéntrica (lesiones localizadas en diferentes cuadrantes o distancia mayor de 5 cm entre ellas en sistemas ductales distintos).<sup>11</sup>

El Doppler color y el Doppler poder son útiles para evaluar quistes y masas quísticas complejas con componente sólido; si se demuestra vascularidad dentro de un quiste simple o complicado, o masa compleja, confirma la presencia de componente sólido que requiere biopsia.

La elastografía mejora la especificidad de la evaluación ultrasonográfica de lesiones clasificadas como BIRADS 3 y 4A, incluidos quistes complicados.

En el estudio de 201 pacientes con diagnóstico reciente de carcinoma mamario de Moon et al., el ultrasonido de estadiaje demostró enfermedad multifocal o multicéntrica en 14% de las pacientes y enfermedad contralateral en 4%, lo que condicionó un cambio en el tratamiento de 28% de ellas.<sup>12</sup>

Algunas lesiones detectadas en RM son mastográficamente ocultas, pero pueden encontrarse mediante ultrasonido dirigido (segunda revisión intencionada). Estudios recientes han demostrado un incremento en la detección de 46% a 71%.<sup>13</sup>

El cáncer de intervalo es 18 veces más frecuente en mujeres con mama densa y el pronóstico es peor que el de los detectados por tamizaje.

Diversos estudios han demostrado que en mujeres con tejido mamario denso, el ultrasonido de tamizaje puede detectar carcinomas mastográficamente ocultos (3 a 4.2 cánceres adicionales por cada 1000 mujeres examinadas).<sup>13</sup> La densidad mamaria es un factor importante en el diagnóstico del carcinoma mamario dado que produce disminución de la sensibilidad mastográfica para la detección; además representa un aumento significativo del riesgo para desarrollar dicha patología (4.7 veces mayor que en las mujeres con mamas grasas).

El papel del radiólogo en la etapificación del cáncer de mama es demostrar, antes de un procedimiento quirúrgico, la presencia de metástasis axilares con un valor predictivo positivo que sea lo suficientemente alto para permitir al cirujano decidir cuándo realizar disección axilar.<sup>14</sup> La presencia de metástasis axilares y el tamaño del tumor primario son dos factores pronósticos para evaluar a los pacientes con cáncer de mama invasor y determinan el uso de quimioterapia sistémica y radioterapia. A las pacientes con ganglios negativos T1 y T2 se les efectúa ganglio centinela.<sup>15</sup>

El ultrasonido es la herramienta básica para evaluar ganglios axilares; tiene una sensibilidad moderada, pero puede ser sumamente específico, en especial cuando los criterios morfológicos están afectados. Un ganglio axilar normal debe ser oval, de bordes bien definidos y con una corteza discretamente

hipoecoica y uniforme. El hilio ecogénico debe constituir la mayor parte del ganglio y la vascularidad puede demostrarse con Doppler color.

Hallazgos como la pérdida del hilio graso y vascularidad fuera del hilio son criterios más importantes que el tamaño del ganglio para identificar metástasis. El engrosamiento cortical focal o difuso se considera el signo más temprano para identificar metástasis, pero es un criterio difícil de aplicar y con un valor predictivo bajo porque no es específico. Se puede evaluar de forma subjetiva o específica midiendo el espesor de la corteza, la cual debe ser menor de 2 a 3 mm.

La invasión tumoral puede modificar la morfología del ganglio y reemplazarlo por completo, lo que puede interferir en la captación del radiotrazador o la tinción cuando se utiliza un colorante en el procedimiento de ganglio centinela porque estos compuestos no pueden entrar cuando está invadido y obstruido.<sup>15</sup>

Los ganglios linfáticos con morfología sospechosa por imagen se someten a 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 de 25% a 87%; la biopsia con aguja de corte, de 90 a 94%.<sup>16</sup>

### **3. Resonancia magnética (RM)**

Método de imagen complementario de la mastografía y el US mamario en el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento del cáncer de mama, así como en la detección de esta enfermedad en mujeres de alto riesgo. Este método no utiliza radiación ionizante y proporciona información no sólo morfológica sino también funcional a través de la inyección endovenosa de una sustancia paramagnética (gadolinio);<sup>17</sup> es necesario contar con un resonador de por lo menos 1.5 tesla y antena dedicada a la glándula mamaria.

Para la obtención de las imágenes se manejan múltiples secuencias y curva de perfusión (dinámico).

La curva tipo IA es de lento ascenso y representa patología benigna en 100% de los casos; la curva IB es una variante de la anterior en la que 94% de las lesiones son benignas. La curva II o en meseta es de tipo indeterminado y se relaciona con malignidad en más de la mitad de los casos (64%). La curva tipo III tiene rápido ascenso y lavado inmediato, y está presente en la mayoría de los cánceres mamarios (87%).<sup>18</sup>

La RM tiene mayor número de falsos negativos en tumores menores de 3 mm, así como en el carcinoma *in situ* de bajo grado y en el lobulillar, por lo que para un diagnóstico certero es fundamental la integración de las características morfológicas y funcionales aunadas a los hallazgos de la mastografía y el US.

La conclusión y las recomendaciones deben efectuarse con el sistema BI-RADS.<sup>19</sup>

La especificidad de este método se incrementa con la técnica de espectroscopia (biopsia virtual), que permite la cuantificación de colina, marcador tisular de proliferación celular que brinda información bioquímica del tejido. 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.<sup>20</sup>

#### *Indicaciones de la resonancia magnética contrastada*

- Valoración de márgenes después de escisión de tumor primario, recurrencia local, respuesta al tratamiento, búsqueda de primario oculto con metástasis axilares, embarazo y sospecha de cáncer mamario, tamizaje en paciente con alto riesgo y mama densa, alternando con mastografía y US; guía de biopsias en caso de lesiones visibles sólo a través de este método y no corroboradas en la segunda revisión intencionada por US.
- No se recomienda el uso 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 re-escisión, ni reducir los costos.<sup>21</sup>
- 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.

#### **4. Tomografía por emisión de positrones (PET)**

Imagen diagnóstica que combina tomografía computarizada (TC) con medicina nuclear (PET) y permite de forma simultánea un estudio no sólo morfológico sino también molecular (metabólico) con la localización precisa de una lesión metastásica, previa inyección endovenosa de un radiotrazador, por lo general 18-fluorodesoxiglucosa (FDG).

La PET/TC es una alternativa en la detección de recurrencia locorregional y metástasis a distancia, la evaluación de respuesta a la terapia y el seguimiento.

## **VI. Lesión sospechosa no palpable<sup>1</sup>**

Hasta hace algunos años, la biopsia escisional, previo marcaje con aguja percutánea, era la única herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente no palpables. Actualmente, la biopsia con aguja de corte se ha convertido en una herramienta de evaluación diagnóstica en lesiones no palpables de la mama que evita biopsias escisionales en los casos benignos, abate costos y reduce

riesgos para la paciente, con mínimos cambios del tejido mamario que puedan alterar el seguimiento en mastografías posteriores.<sup>2</sup>

En los casos de neoplasias malignas permite al cirujano planear en conjunto con la paciente las alternativas terapéuticas. Debe elegirse el método guía en el cual la lesión se visualice mejor (microcalcificaciones mediante rayos X, masa o nódulo por US y RM).

La biopsia guiada por imagen aumenta la precisión diagnóstica, incluidos los casos de tumor palpable.

### **Indicación de biopsia: lesiones categorizadas como BIRADS 4 y 5**

1. Tumor o masa.
2. Microcalcificaciones.
3. Asimetría en la densidad mamaria.
4. Neodensidad o cambios en una ya existente detectada en el seguimiento mastográfico.
5. Distorsión arquitectónica.

### **A. Biopsia por aspiración (citología)**

La citología por aspiración con aguja fina tiene grandes limitantes; requiere una gran experiencia tanto del radiólogo que la realiza como del citólogo que la interpreta.

Sin embargo, es importante considerar la utilidad del resultado para la toma de decisiones en un enfoque multidisciplinario, ya que se trata de un procedimiento que puede ayudar en la evaluación de ganglios con morfología sospechosa.

- Tiene una sensibilidad que oscila desde 27% hasta 100%, una especificidad de 95% a 100 %, un índice de falsos negativos (FN) de 3.7% hasta 19% y de falsos positivos de 0.68%. Su valor predictivo positivo (VPP) es de 64% a 100% y el valor predictivo negativo (VPN), de 59% a 80%.<sup>3</sup>
- El marcaje de los ganglios reportados citológicamente como metastásicos provee una mejor evaluación de la respuesta patológica posterior a la quimioterapia neoadyuvante, para determinar si existe enfermedad residual.

### **B. Biopsia con aguja de corte y corte aspiración (histológica)**

Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables; se realiza bajo anestesia local. Además de contar con el equipo necesario y el entrenamiento

adecuado, es importante mencionar que su principal aplicación se encuentra en la biopsia de calcificaciones.

En las lesiones de categorías BIRADS 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. Es necesario colocar un clip metálico en el sitio de la biopsia.

La corroboración de la extracción de las microcalcificaciones se lleva a cabo con la radiografía de los fragmentos, 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 6 meses.

En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología debe ser la pauta para el tratamiento; los grupos multidisciplinares de manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistemático que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo.<sup>1</sup>

En la **tabla 1** se describen los criterios para la elección del tipo de biopsia.

**Tabla 1**

Tipo de biopsia	Tipo de lesión	Calibre de aguja
<b>BAAF</b>	Quistes, ganglios axilares No se recomienda en tumor primario de mama	22-25 G
<b>Aguja de corte</b>	Lesiones sólidas	11 y 14 G son las más utilizadas
<b>Corte aspiración automático, Mammotome Vacora, Surus, etc.</b>	La principal aplicación es en biopsia de calcificaciones	9, 11 y 14 G Incidión en la piel, 5 a 8 muestras requeridas
<b>Biopsia quirúrgica</b>	Lesiones que no pueden ser biopsiadas de manera percutánea (limitación técnica), presencia de lesiones múltiples Biopsias previas con aguja de corte no concordantes	

## VII. Estudio histopatológico

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

I. Indicaciones de transoperatorio:

- a) Estatus de los bordes quirúrgicos.
- b) Ganglio centinela.

II. Manejo del espécimen:

- a) El espécimen debe ser referido con estudio radiológico.
- b) Bordes referidos (6) con sedas, cuentas o entintado (idealmente teñidas por el cirujano).
- c) La pieza quirúrgica debe recibirse intacta (sin ningún tipo de manipulación o corte).
- d) El espécimen debe ser seccionado únicamente por el médico patólogo.
- e) Cortes perpendiculares de los bordes quirúrgicos (se considera borde quirúrgico negativo para carcinoma ductal in situ cuando éste dista > 2 mm).<sup>1</sup>
- f) Cortes seriados del espécimen con grosor de 2 a 3 mm.
- g) Incluir los cortes en forma seriada y ordenada. Si la pieza cuenta con arpón, referir el número de cápsulas de la lesión marcada.
- h) Se recomienda incluir la totalidad del tejido marcado con el arpón y 1 cm en su periferia, además de representativos del tejido restante.
- i) Indicar la relación de cortes en la descripción macroscópica.

### 2. Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario infiltrante

Este Consenso recomienda el protocolo de la AJCC para el examen de especímenes de pacientes con cáncer de mama.<sup>2</sup> A continuación se mencionan los parámetros del diagnóstico que consideramos imprescindibles en el reporte histopatológico.

I. Tipo de procedimiento realizado: diagnóstico o terapéutico y localización anatómica.

II. Parámetros macroscópicos:

- a) Peso y tamaño del tumor en sus tres dimensiones.
- b) Tipo de bordes: infiltrantes y no infiltrantes.
- c) Distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico, referidos por el cirujano.

### III. Parámetros microscópicos:

- a) Tipo histológico: el diagnóstico del tipo histológico debe apegarse a los criterios de la 4ª edición de la Clasificación de los Tumores de la Mama según la OMS.<sup>3</sup>

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

- b) Grado histológico: el carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular, deberán graduarse con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) descrito a continuación:

- Formación de túbulos:
  - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
  - Calificación de 2: de 10 a 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, 2 o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.
- Número de mitosis:
  - Calificación de 1: igual o menor a 3 mitosis por mm<sup>2</sup>.
  - Calificación de 2: 4 a 7 mitosis por mm<sup>2</sup>.
  - Calificación de 3: igual o mayor a 8 mitosis por mm<sup>2</sup>.

\*Consultar tabla de conversión de objetivo en referencia 3.

También se recomienda agregar el número de mitosis por 10 campos de gran aumento (400×).

- 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.

El carcinoma lobulillar debe evaluarse con la escala de SBR modificada.<sup>4</sup>

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

IV. Permeación linfovascular valorada en el tejido peritumoral.

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

VI. La evaluación del infiltrado linfocítico tumoral (TILs) se realizará siguiendo las recomendaciones del International TILs Working Group 2014.<sup>5</sup> Los porcentajes se reportan en tres grupos: 1-19% bajo, 20-49% intermedio y  $\geq$  50% alto.

VII. Reportar la presencia de microcalcificaciones en biopsias con aguja de corte, biopsias por estereotaxia y productos de cirugías conservadoras.

VIII. Otras entidades asociadas (hiperplasia, células columnares, adenosis microglandular, etc.).

IX. Disección axilar:

- a) Especificar el total de ganglios disecados.
- b) Número de ganglios con metástasis.
- c) Tamaño de los ganglios disecados.
- d) Ruptura capsular e infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares.

### **3. Recomendaciones para el reporte de especímenes post-tratamiento**

Se recomienda reportar los especímenes post-tratamiento con el índice de carga tumoral residual (RCB),<sup>6</sup> que ha demostrado ser un buen predictor de supervivencia libre de enfermedad. Para determinar se requiere la siguiente información:

- I Tamaño del tumor residual (dos dimensiones en mm).
- II Densidad celular del carcinoma invasor.
- III Número de ganglios linfáticos positivos.
- IV Diámetro (mm) de la metástasis mayor en ganglios linfáticos.

La información se integra a una fórmula matemática en línea ([www.mdanderson.org/breastcancer\\_RCB](http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB)) para calcular un valor numérico que determina cuatro categorías (**tabla 1**).

Para realizar una evaluación completa y guiar el muestreo de los especímenes post-tratamiento, el patólogo debe tener la siguiente información: tamaño del tumor previo al tratamiento, multifocalidad o multicentricidad, localización, signos clínicos de carcinoma inflamatorio, relación con la piel y la pared torácica, resultados de la biopsia previa, incluidos los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ), así como la evaluación clínica y radiológica secundaria al tratamiento.

**Tabla 1. Clases de respuesta al tratamiento según índice RCB (*Residual Cancer Burden*) M.D. Anderson Center.**

CLASE	RESPUESTA
<b>RCB 0</b>	Respuesta patológica completa (no carcinoma invasor ni metástasis a ganglios linfáticos)
<b>RCB 1</b>	Respuesta parcial, enfermedad residual mínima
<b>RCB 2</b>	Respuesta parcial, enfermedad residual moderada
<b>RCB 3</b>	Quimiorresistente, respuesta mínima o ausencia de respuesta

Se recomienda colocar un clip metálico antes del tratamiento con el fin de asegurar la identificación del lecho tumoral.

#### **4. Reporte histopatológico de lesiones precursoras de alto grado y carcinoma mamario *in situ***

I. Recomendaciones para el reporte histopatológico de carcinoma papilar intraquístico y neoplasias papilares relacionadas.<sup>7</sup>

- a) Los criterios de diagnóstico se establecen en la **tabla 2**.
- b) Cuando existan focos de invasión en el carcinoma papilar intraquístico se debe reportar únicamente el tamaño del componente infiltrante para fines de etapificación.
- c) Está contraindicado emitir diagnósticos definitivos de neoplasias papilares en transoperatorio, biopsia con aguja de corte y biopsia por aspiración.

II. El carcinoma lobulillar *in situ* se puede asociar con carcinoma tubular y lesiones de células columnares (tríada de Rosen).<sup>8</sup>

- a) El diagnóstico de células columnares como lesión precursora se puede realizar siguiendo el diagrama de flujo expresado en la **figura 1**.<sup>9</sup>

III. Carcinoma triple negativo y asociación con adenosis microglandular.

La adenosis microglandular (AMG) se considera una proliferación ductal benigna, pero en 27% de los casos existe un riesgo significativo para el desarrollo de carcinoma invasor o *in situ* de tipo basal (triple negativo). Por lo anterior, la detección y el diagnóstico de certeza de AMG son importantes e incluyen el siguiente panel de IHQ: S-100 positivo, RE negativo y p63 negativo.<sup>10,11</sup>

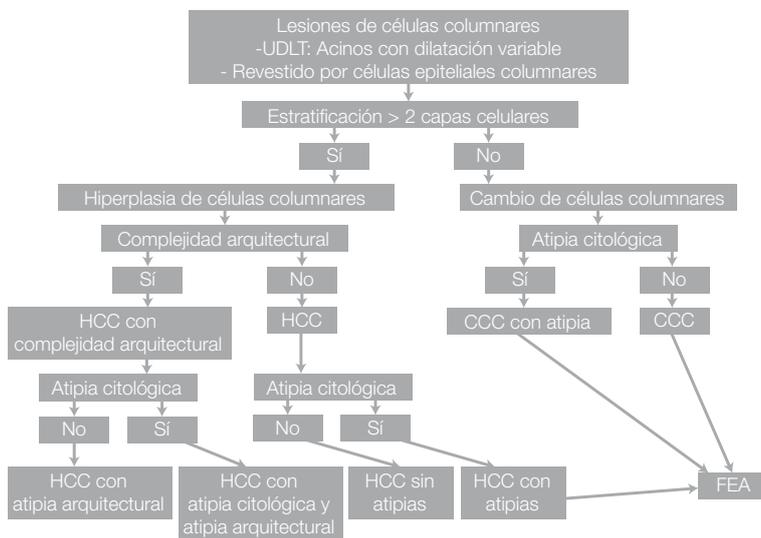
IV. Recomendaciones para el reporte de carcinoma ductal *in situ*.<sup>12-14</sup>

- a) Correlación anatómico-radiológica
  - Mastografía del espécimen (microcalcificaciones, alteración en la densidad).

**Tabla 2. Recomendaciones para el reporte histopatológico de neoplasias papilares.**

	CK 5/6
<b>CARCINOMA PAPILAR ENCAPSULADO O INTRAQUÍSTICO</b>	Negativa
<b>CARCINOMA PAPILAR SÓLIDO</b> - <i>In situ</i> - Invasor	Negativa
<b>PAPILOMA INTRADUCTAL</b> - Atípico (área de atipia $\leq$ 3 mm, foco $\geq$ 3 mm se considera papiloma asociado a CDIS) - Con CDIS - Con CLIS	Positiva (patrón en mosaico) Negativa en áreas de carcinoma

**Figura 1. Algoritmo para diagnóstico de lesiones de células columnares papilares.**



b) Tamaño del tumor:

- Multiplicar el número de laminillas con tumor por 4 mm.
- Medir el diámetro mayor.
- Se tomará como tamaño del tumor la medida que resulte mayor de las dos anteriores.

	RE	p63, AML o calponina
	Positivo intenso	Ausentes en la periferia y al centro del tumor
	Positivo intenso	Ausentes en la periferia y en el centro del tumor
	Positivo débil y focal	Presente en la periferia y en el centro de la lesión Negativo en áreas de carcinoma

c) Grado histológico

- 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 el 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
- Cribiforme.

- Papilar.
- Micropapilar.
- Sólido.
- Variantes poco frecuentes:
  - Células apocrinas.
  - Quístico hipersecretor.
  - Tipo mucocoele.
  - Células en anillo de sello.
  - Células pequeñas.
  - Tipo escamoso.
- Lesiones papilares:
  - Papiloma complejo o atípico.
  - Papiloma complicado con carcinoma *in situ*.
- d) Márgenes quirúrgicos:
  - Especificar la distancia entre el foco más próximo de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y el margen entintado. En caso de ser positivos, reportar si son focales o difusos (se considera borde quirúrgico negativo para carcinoma ductal *in situ* cuando éste dista > 2 mm).<sup>1</sup>
- e) Microcalcificaciones:
  - Asociadas a carcinoma *in situ*.
  - Adyacentes al área de carcinoma *in situ*.
- f) El reporte debe incluir la suma de las variables utilizadas en el índice pronóstico de Van Nuys.<sup>15-17</sup>
- g) Otros parámetros:

Determinación de receptores hormonales con reporte que debe incluir porcentaje de células neoplásicas positivas. En el consenso no se consideró relevante la determinación de HER-2 neu para carcinoma ductal *in situ*; sin embargo, se puede realizar con fines de investigación.
- h) Carcinoma microinvasor.<sup>18</sup>

El término carcinoma microinvasor se refiere a la presencia de CDIS en el cual existe ruptura de la membrana basal y un foco microscópico de infiltración de hasta 1 mm, foco único de carcinoma invasor < 2 mm o bien tres focos de invasión cada uno < 1 mm.

## **5. Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela**

La evaluación del ganglio centinela (GC) incluye:

I. Procedimiento en el transoperatorio:<sup>19,20</sup>

- a) Cortes seriados longitudinales del ganglio cada 2 mm.
- b) Evaluación citológica por aposición o impronta de cada cara.

II. Diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras<sup>21</sup> e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte #5, sólo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.

III. Informe histopatológico:

- a) Ganglio negativo a metástasis por hematoxilina-eosina (H-E) y por IHQ.
- b) Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores de 2 mm).
- c) Ganglio positivo con micrometástasis de 0.2 mm hasta 2 mm de dimensión mayor. Consignar si fueron detectadas por H-E o IHQ.
- d) Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm). Consignar si fueron detectadas por H-E o IHQ.<sup>22</sup>
- e) Informar ruptura capsular y el tamaño de la extensión al tejido adiposo.<sup>22</sup>

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

El Consenso no recomienda tomar decisiones terapéuticas basadas en el diagnóstico citopatológico del tumor primario.

## **7. Recomendaciones para el reporte de BAAF de ganglio axilar con posible metástasis**

- I. Positivo para metástasis.
- II. Negativo para metástasis.
- III. Insuficiente para diagnóstico.

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

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER-2, **Ki67** son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este diagnóstico.<sup>23,24</sup>

I. Manejo del tejido:

- a) Se debe utilizar como fijador el formol amortiguado a 10%, el cual se puede comprar o hacer en el laboratorio de patología con la fórmula de la **figura 2**.
- b) El tejido debe colocarse lo más rápido posible en el fijador; máximo 15 minutos después de la cirugía.

**Figura 2. Fórmula de formol buffer (pH~6.8).**

Formol puro	1 litro
Agua destilada	9 litros
Fosfato de sodio monobásico	40 gramos
Fosfato de sodio dibásico	65 gramos

- c) El tejido debe estar seccionado en cortes de 2 a 5 mm de espesor y en el caso de biopsia tru-cut se recomienda incluir dos cilindros por cápsula debido a la reconocida heterogeneidad del cáncer de mama.
- d) La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 20 a 1.
- e) Se recomienda la fijación mínima de 6 horas y máxima de 48 horas; para evitar la fijación prolongada es deseable que antes de alcanzar las 48 horas se cambie a solución amortiguadora.
- f) Está indicado determinar receptores hormonales, HER-2 neu y Ki-67 en el tumor primario, el tumor residual y las metástasis.

#### II. Criterios de interpretación

- a) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:<sup>25</sup>

Se deben emplear clonas de anticuerpos validadas:

- Clonas para receptores de estrógeno: 1D5, 6F11, SP1, 1D5+ER.2.123.
- Clonas para receptores de progesterona: 1A6, 1294, 312.
- Clonas para HER-2: 4D5, CB11, A085.<sup>25</sup>
- Siempre se deben revisar controles positivos y negativos. No debe haber tinción inespecífica en el control ni en el caso problema (por ejemplo, tejido sano positivo para HER-2 neu).
- Interpretar cada tinción sólo en muestras que tengan más de 0% de tejido bien conservado. El área mínima de tumor recomendada para la evaluación confiable de marcadores es equivalente a dos cilindros de biopsia tru-cut con al menos 60% de tejido neoplásico viable.
- b) Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) son positivos cuando se expresan como tinción nuclear.

Se sugieren los sistemas H-score y Allred<sup>26,27</sup> especificando porcentaje de células positivas.

- Sistema H-score:
  - % de células positivas × 3 (tinción nuclear intensa), más

- % de células positivas × 2 (tinción nuclear moderada), más
- % de células positivas × 1 (tinción nuclear débil).

El resultado es el índice H-score que va de 0 a 300.

- Sistema Allred:

Área positiva con más intensidad de la tinción calculada de la siguiente manera:

- Área positiva:
  - 0: Sin células positivas.
  - 1: < 1% de células positivas.
  - 2: 1 a 10% de células positivas.
  - 3: 11 a 33% de células positivas.
  - 4: 34 a 66% de células positivas.
  - 5: 67% o más de células positivas.
- Intensidad de la tinción: 1 = débil, 2 = moderada y 3 = intensa.

El resultado es el índice Allred que va de 0 a 8.

- Actualmente es válido sólo reportar el porcentaje de células positivas tanto para receptores de estrógeno como para progesterona. Se consideran positivos tanto RE como RP con un porcentaje de 1% de células neoplásicas positivas.<sup>28</sup>

c) Sobreexpresión de HER-2.<sup>29,30</sup>

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

En HER-2 la clasificación sólo aplica para carcinoma invasor, no para carcinoma *in situ*. Los casos que presenten positividad de HER-2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse.

d) Recomendaciones para reportar Ki67.<sup>31-33</sup>

- Preanalítico:
  - El índice de Ki-67 se puede realizar en biopsias tru-cut y/o tumores completos en escisiones amplias.
  - El índice de Ki-67 en micro-arreglos de tejido sólo debe usarse en estudios clínicos o epidemiológicos.
- Analítico:
  - En las laminillas electrocargadas se deben incluir controles positivos y negativos conocidos.

- La tinción nuclear sólo se considera positiva.
- El anticuerpo MIB-1 es el aceptado actualmente.
- Interpretación:
  - En la vista panorámica del tumor se deben elegir cuando menos tres campos de gran aumento (400x) 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 1000 células.
  - En estudios para valorar el pronóstico se recomienda evaluar el borde invasivo del tumor.
  - En estudios de farmacocinética que comparan biopsias tru-cut y escisiones amplias se recomienda evaluar todo el tumor.
  - “Hot spot” se define como el área donde la tinción es particularmente más alta en relación con otras áreas adyacentes. Si hay varios “hot spots” se debe elegir el de rango más alto.
  - Es recomendable utilizar dos métodos:
    - Promedio: consiste en contar manualmente el número de células positivas en los tres campos seleccionados con anterioridad y calcular el promedio.
    - Hot spot: consiste en contar manualmente el número de células positivas en el “hot spot” de más alto rango y calcular el promedio.
- Reporte
  - El índice de Ki67 que se reporta es el porcentaje de células neoplásicas positivas entre el total de células contadas.
  - Recomendamos reportar el índice obtenido por los dos métodos arriba descritos: “hot spot” y “promedio”.
  - El punto de corte recomendado por este Consenso es de 20%.

### III. Formato de reporte

- a) El reporte de IHQ debe vincularse al reporte principal de patología para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final.
- b) Para garantizar que los resultados sean reproducibles, el reporte debe incluir la clona y marca del anticuerpo, el estatus (positivo o negativo), así como los criterios y sistema utilizados.

### IV. Control de calidad rutinario

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

- a) Se deben incluir controles positivo y negativo en la misma laminilla donde se analice el tejido problema. Si estos controles están en una

laminilla separada, debe asegurarse que sean sometidos a procedimientos simultáneos e idénticos a la muestra problema.

- b) Los controles deben ser fijados y procesados de manera idéntica al tejido estudiado y sometidos al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción.
- c) Para obtener una tinción adecuada, es necesario el uso de controles que tengan tres niveles de tinción (negativa, débil/moderada, intensa).
- d) Los cortes histológicos para realizar la inmunohistoquímica deben estar en un cuarto a temperatura ambiente por un periodo no mayor de 14 días; después los resultados son cuestionables.<sup>32</sup>

#### V. Control de calidad externo<sup>34</sup>

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

## **9. Recomendaciones para biología molecular**

### **Amplificación de HER-2**

En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER-2; 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), técnicas que pueden ser sencillas (basándose solamente en la detección de HER-2) o duales (basándose en la relación de HER-2 y el centrómero del cromosoma 17).<sup>35</sup>

- a) Se debe buscar la amplificación de HER-2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por IHQ.
- b) Se pueden emplear las técnicas de CISH o SISH siempre y cuando se haya realizado un proceso de validación de las mismas en paralelo con la técnica de FISH y se haya demostrado una concordancia de al menos 95% entre la FISH y otra metodología.

#### I. Criterios de interpretación de las reacciones de hibridación para HER-2:

- a) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de errores en la interpretación:
  - En el corte del tumor con H-E se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor; el estudio no se realizará en áreas de carcinoma *in situ*.
  - Inicialmente se evalúa el control; si no es adecuado, debe repetirse la prueba.

- Debe hacerse una evaluación global del caso y contar un mínimo de 20 células neoplásicas para SISH o CISH y 40 para FISH en por lo menos dos campos diferentes de carcinoma invasor. En caso de haber áreas con y sin amplificación han de contarse por separado. Se debe informar como amplificado con una nota que especifique que hay zonas sin amplificación.<sup>29,30</sup>

II. Puntos de corte para FISH y SISH dual:

- a) Positivo: razón HER-2/CEP 17 > 2.0
- b) HER-2/CEP 17 < 2 pero con una cuenta absoluta de HER-2 por núcleo > 6.
- c) Indeterminado: razón HER-2/CEP 17 < 2 y con una cuenta absoluta de HER-2 por núcleo  $\geq 4$  y < 6.
- d) Negativo: razón HER-2/CEP 17 < 2 y una cuenta absoluta < 4.

III. Puntos de corte para CISH sencilla:

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

Nota: Se recomienda usar preferentemente sistemas duales.

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

El trabajo de medicina traslacional sobre los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y *normal breast-like*) definidos inicialmente mediante genómica<sup>36</sup> ha permitido aproximarse a esta clasificación mediante metodologías más accesibles como la IHQ, empleando marcadores rutinarios como RE, RP y HER-2.<sup>37-40</sup> En población mexicana, la frecuencia promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4% y triples negativos 23.1%.<sup>41,42</sup> En la **tabla 3** se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este Consenso.<sup>43-45</sup>

### **Cáncer de mama triple negativo**

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) y el *basal-like* no deben considerarse sinónimos ya que sólo 49% a 71% de los CMTN son *basal-like* y 77% de los *basal-like* son triples negativos.<sup>46,47</sup> Los CMTN se han subclasificado por expresión génica de diferentes maneras: a) HER-2 neu enriquecido, *basal-like* y *Claudin low* 42, b) basal 1, basal 2 (BL1 y BL2), mesenquimal (M) y

**Tabla 3. Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este consenso.**

Subtipo de acuerdo al Consenso de Colima 2015	Aproximación por inmunohistoquímica
<b>Luminal A</b>	RE +, RP > 20%, Ki67 < 20% GH 1 o 2, y HER2 -
<b>Luminal B</b>	RE +, RP < 20%, Ki67 > 20% GH 3 y HER2 + o -
<b>HER-2</b>	HER2 +, RE y RP -
<b>Triple negativo</b>	RE -, RP - y HER2 -

*mesenquimal-like* células madres, (MSL) inmunomodulador (IM) y tipo luminal asociado a andrógenos (LAR).<sup>48,49</sup>

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

- a) Citoqueratinas basales (ck5/6, ck14 y ck17).
- b) EGFR.
- c) P53.
- d) Receptores de andrógenos.

### Clasificación de los tumores triple negativos

- a) Bajo grado histológico:
  - Adenoideo quístico.
  - Secretor.
  - Metaplásico.
    - Metaplásico fibromatosis like.
    - Adenoescamoso.
- b) Grado intermedio histológico:
  - Carcinoma medular.
- c) Alto grado histológico:
  - Metaplásico.
  - Neuroendocrino.
  - CDI SE.

**Tabla 4. Características de los subtipos moleculares y asignación de los tipos histológicos especiales de cáncer de mama.**

Subtipo molecular	ER, PR, HER2	Marcador adicional	
<i>BASAL-LIKE</i>	ER – PR – HER-2 –	CK5/6 + EGFR +	
HER/ER-	ER – PR – HER-2 +	CK5/6 +/- EGFR +/-	
<i>NORMAL BREAST-LIKE</i>	ER -/+ PR desconocido HER –	CK5/6 EGFR +	
LUMINAL	ER + (-) PR +/- HER – (+)		
MOLECULAR APOCRINO	ER – PR – HER0 +/-	AR + CK5/6 +/- EGFR +/-	
BAJO CLAUDINA	ER – PR – HER-2 –	CLDN bajo/– CDH1 bajo/– CK5/6 +/- EGFR +/-	
RELACIONADO-INTERFERÓN	ER -/+ PR desconocido HER-2–	STAT1	

AR: Receptor de andrógenos; CDH1: E-caderina; CLDN: Claudina; CK: Citoqueratina; EGFR: Receptor del factor epidérmico; ER: Receptor de estrógeno; PR: Receptor de progesterona; STAT1: Trasductor de señal y activador de transcripción 1; –: Negativo; +: Positivo; +/-: Positivo ocasional; -/+: Raramente positivo.

	Micro arreglos de proliferación	Tipo histológico especial
	Alto	Adenoideo quístico Células acinares Medular Metaplásico Lobular pleomorfo Secretor
	Alto	Apocrino Lobulillar Micropapilar Lobulillar pleomórfico
	Bajo	Medular Metaplásico
	Bajo/alto	Apocrino Carcinoma ductal osteoclástico Lobulillar Micropapilar Mucinoso Neuroendocrino Lobulillar pleomorfo Tubular
	Alto	Apocrino Lobulillar pleomorfo
	Alto	Metaplásico Medular (?)
	Alto	Medular (?)

### Tipos especiales

Grupo de carcinomas con características morfológicas, conducta biológica y evolución clínica diferente al carcinoma ductal infiltrante NOS que además representan 25% de todos los carcinomas de mama.<sup>50,51</sup> En la **figura 3** y la **tabla 4** se muestran los tipos especiales en correlación con el subtipo molecular. En el carcinoma secretor y el carcinoma adenoideo quístico se han identificado alteraciones genéticas características y actualmente es requisito demostrarlas para tener un diagnóstico de certeza en estas entidades.

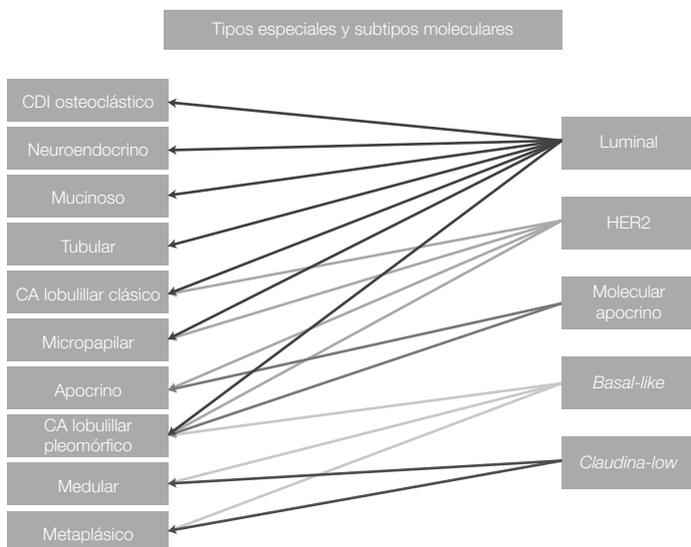
- a) El carcinoma secretor debe tener la t(12;15)(p13;q25) con el gen de fusión ETV6-NTRK3.44.
- b) El carcinoma adenoideo-quístico debe tener la t(6;9)(q22-23;p23-24) con el gen de fusión MYB-NFIB.

En los casos de carcinoma lobulillar de difícil diagnóstico utilizar e-cadherina, B catenina y p120.<sup>52</sup>

### Biología molecular en la clasificación del carcinoma ductal *in situ*

El estudio molecular del carcinoma ductal *in situ* y otras lesiones precursoras de cáncer de mama ha evidenciado la existencia de dos vías moleculares en la oncogénesis mamaria (**tablas 5 y 6**). La primera da origen a

**Figura 3. Tipos especiales y subtipos moleculares.**



carcinomas invasores de bajo grado e involucra el cambio y la hiperplasia de células columnares con atipia citológica, la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma ductal *in situ* de bajo grado.

La segunda vía da origen a carcinomas invasores de alto grado que involucra el carcinoma *in situ* de alto grado sin otros precursores bien identificados.<sup>53,54</sup>

## **10. Firmas moleculares del carcinoma mamario invasor**

Las firmas moleculares son una herramienta útil para la elección personalizada del tratamiento sistémico en un grupo seleccionado de pacientes con enfermedad temprana.<sup>55-58</sup> Esto permite tener mayor certeza de la utilidad del tratamiento indicado, evitando la toxicidad de una terapia con beneficio limitado.

Su uso se recomienda exclusivamente en pacientes con enfermedad temprana y tumores hormono-sensibles, HER-2 negativo.<sup>55-58</sup>

En la actualidad, existen en México tres firmas moleculares disponibles que pueden emplearse en este grupo de pacientes: Oncotype DX, Mamaprint y Endopredict.

### **Oncotype DX**

El Oncotype DX es una prueba que: i) cuantifica la probabilidad de recurrencia de la enfermedad en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano, con ganglios negativos, RE positivo, HER-2 normal, (significado pronóstico) y ii) evalúa el posible beneficio de cierto tipo de tratamiento, quimioterapia u hormonoterapia (significado predictivo).<sup>59,60</sup> Oncotype DX analiza un panel de 21 genes del tumor para determinar una puntuación de recurrencia (RS  $\leq$  18 baja, de 18 a 30 intermedia y  $\geq$  31 alta).

Los resultados del estudio TAILORx proveerán información definitiva, en pacientes con ganglios negativos receptores hormonales positivos y HER-2 negativo con riesgo de recurrencia intermedio (RS 10-25), sobre el beneficio en adyuvancia de la quimioterapia + hormonoterapia vs. hormonoterapia. Los resultados iniciales del estudio demostraron que aquellas pacientes con puntuación de recurrencia  $<11$  tienen un excelente pronóstico, con una tasa libre de recurrencia a distancia del 99.3% a 5 años.<sup>61</sup>

### **Mamaprint**

Mamaprint es una prueba de genómica para evaluar el riesgo de metástasis de un tumor de mama. Mamaprint se basa en la firma genómica de 70

genes utilizando tejido fresco para el análisis de microarreglos y tejido en parafina.<sup>62-64</sup>

Los resultados iniciales del estudio MINDACT demostraron que en pacientes consideradas de riesgo clínico alto, pero con resultado de Mamaprint bajo, el riesgo de supervivencia libre de metástasis a 5 años fue de 94.7% en aquellas que no recibieron quimioterapia.<sup>65</sup>

### **Endopredict**

Es una firma de expresión genómica validada para predecir la probabilidad de recurrencia a distancia en pacientes con cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos, HER-2 negativo tratadas con terapia endocrina adyuvante.<sup>66-68</sup> La prueba analiza cuantitativamente los niveles de ARN mensajero de ocho genes de interés relacionados a cáncer y tres genes de referencia por medio de qRT-PCR en tejido tumoral fijado en formalina y embebido en parafina. Se desarrolló una puntuación de riesgo de recurrencia y posteriormente la combinación de ésta con el estado ganglionar y tamaño tumoral permite obtener una puntuación de riesgo integral (Epclin). Se estableció el punto de corte de 3.3 para Epclin para categorizar a las pacientes en riesgo bajo o alto.

Para cualquiera de las firmas, se recomienda que en pacientes catalogados como de bajo riesgo, se omita tratamiento con quimioterapia.<sup>61,65,67</sup>

El empleo de las firmas genómicas en pacientes con ganglios positivos no se recomienda en la actualidad.<sup>67</sup>

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

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

- a) a) Emplear únicamente muestras que en su proceso hayan sido fijadas en formol al 10% amortiguado.
- b) Anexar diagnóstico completo y adecuado incluyendo marcadores de inmunohistoquímica de acuerdo a la firma que se realizará.
- c) No hay suficiente información con respecto a los criterios de extensión mínima del tumor. En general, muestras con tumor que cubra por lo menos un campo 10x serán adecuadas.
- d) No son adecuadas para su procesamiento:

- Mamaprint: muestras con menos de 30% de tumor
  - Oncotype: muestras con sólo focos tumorales menores a 1 mm.<sup>69</sup>
- e) Evitar seleccionar bloques que contengan áreas extensas de necrosis o hemorragia.
- f) Seleccionar bloques con menos de 5 años de antigüedad.

**Tabla 5. Vías oncogénicas en carcinoma ductal *in situ*.**

Grado	Alteraciones citogenéticas	Datos histopatológicos	Evolución	
Bajo grado	Patrón simple de alteraciones genómicas Pérdida 16q Ganancia 1q	Núcleos pequeños grado I Ausencia de necrosis Receptores hormonales positivos	Periodo largo de tiempo  10 a 20 años	Carcinoma invasor bien diferenciado
Alto grado	Patrón complejo de alteraciones genómicas Pérdidas 16q, 11q, 14q, 8p, 13q y 18q Ganancias 1q, 17q, 8q, 20q y 5p Amplificaciones 17q12, 17q22-24, 6q22, 8q22, 11q13 y 20q13	Grado nuclear alto Presencia de comedo-necrosis Receptores hormonales negativos, HER-2 neu positivo	  Periodo corto de tiempo  2 a 5 años  	Carcinoma invasor poco diferenciado

**Tabla 6. Pronóstico de carcinoma ductal *in situ* de acuerdo a las alteraciones genéticas.**

Genética	Análisis de expresión genética	Pronóstico
Ganancia de 6p21-25	Mal pronóstico Riesgo de metástasis	Malo
Ganancia 17q21		Malo
Pérdida de 16q	Buen pronóstico	Bueno
Ganancia de 17q21		Intermedio

## VIII. Clasificación TNM<sup>1</sup>

### Tumor primario

TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i> .
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide $\leq 1$ mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide $> 1$ mm, pero $\leq 5$ mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide $> 5$ mm, pero $\leq 10$ mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide $> 10$ mm, pero $\leq 20$ mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide $> 20$ mm, pero $\leq 50$ mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide $> 50$ mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), lo cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

### Ganglios linfáticos

<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales (clínico)</b>
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente).
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables.

N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles.
N2	Metástasis a ganglio(s) axilar(es) homolateral(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilar(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) homolateral(es) o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilar(es) palpable(s) o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular(es) homolateral(es) y ganglio(s) axilar(es).
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilar(es) homolateral(es).
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclavicular(es) homolateral(es).

<b>pN</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales (patológico)</b>
pNX	No se estudiaron los ganglios regionales.
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares, pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.
pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2 mm.
pN0(mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR.

pN0(mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn).
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN1mi	Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y no mayor de 2 mm).
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor de 0.2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor de 2 mm o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).

pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen).
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

### Metástasis a distancia

MX	No evaluable.
M0	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

RT-PCR: transcriptasa reversa-reacción en cadena de la polimerasa.

### Estadificación

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIC	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
	IV	Cualquier T	Cualquier N

Posterior a la reunión del Consenso se publicaron los cambios de la 8ª edición para la estadificación del cáncer de mama del American Joint Committee on Cancer (AJCC),<sup>2</sup> la cual se ha propuesto que se implemente a partir del 1 de enero de 2018.

En relación con ella y para fines del presente consenso, se hace referencia a que adicionalmente a los factores contemplados en las ediciones anteriores: T (tumor), N (estado ganglionar), M (metástasis), se deberán incluir factores biológicos determinados por inmunohistoquímica (receptores de estrógenos, receptores de progesterona y sobreexpresión de Her 2) y resultados de pruebas genómicas (Oncotype Dx u otras) para categorizar con mayor precisión los grupos de riesgo. Además, se decidió eliminar el carcinoma lobulillar *in situ* debido a que no corresponde a una lesión maligna y sólo es un marcador de riesgo.

## **TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO Y MANEJO INTERDISCIPLINARIO**

El tratamiento del cáncer mamario es complejo y requiere la participación de un equipo multidisciplinario para poder ofrecer a las pacientes con ese diagnóstico un tratamiento óptimo. Tanto los cirujanos como los oncólogos médicos, los radiooncólogos, los patólogos y los especialistas restantes presentes en la reunión coincidieron en hacer hincapié en la importancia de este trabajo en conjunto.

En nuestro país, hay evidencia de que los retrasos en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama son frecuentes y se asocian con presentaciones en estadios clínicos más avanzados. Se ha observado que dichos retrasos se inician incluso desde el momento de la sospecha de malignidad,<sup>1</sup> por lo que como responsables de servicios de salud y como equipo multidisciplinario es nuestra obligación garantizar que todas las pacientes reciban un manejo óptimo y administrado de manera temprana.

## **IX. Carcinoma *in situ***

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

Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal, y se identifican por microscopía de luz. Adopta diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presenta

características citológicas y de necrosis variables; generalmente es unifocal. Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal.

Estos carcinomas se sospechan inicialmente por la existencia de un hallazgo mastográfico anormal (microcalcificaciones, masa o un área densa asimétrica) o por la existencia de un tumor palpable o secreción por el pezón; una forma de presentación poco frecuente puede ser la enfermedad de Paget.

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión (tamaño) son indispensables para la selección de la terapéutica adecuada, por lo que muchas veces, sobre todo en lesiones pequeñas, el tratamiento se efectuará en dos tiempos. La radiografía de la pieza operatoria es un método útil para verificar la escisión completa de la lesión. Siempre deberá marcarse la pieza operatoria reseca para conocer con precisión cada uno de los bordes (superior, inferior, interno, externo, superficial y profundo). Se reconoce que con frecuencia el carcinoma intraductal crece dentro de los ductos de manera discontinua y que la extensión a menudo es mayor que la visualizada en la mastografía o calculada por la clínica.

### ***Recomendación de tratamiento local y regional***

Los márgenes patológicos menores de 2 mm se consideran subóptimos; el margen final patológico en la escisión se considera positivo o cercano cuando es  $\leq 2$  mm y negativo cuando es  $> 2$  mm.<sup>1</sup> En caso de lecho quirúrgico con fascia, se considera óptimo.

Recomendaciones para re-escisión:

- Margen menor de 2 mm.
- Microcalcificaciones residuales.

Si no se logra un margen adecuado, se realizará mastectomía.<sup>2,3</sup> En los casos tratados con cirugía conservadora, la radioterapia se administrará a la mama solamente, a dosis de 50 Gy.<sup>4-6</sup> El beneficio de la radioterapia no es de la misma magnitud en todas las pacientes, por lo que deberán ser informadas de los riesgos y resultados. No está indicada la radioterapia a zonas ganglionares.<sup>4,5</sup>

Recomendaciones para mastectomía total:

- Enfermedad multicéntrica.
- Relación mama-tumor desfavorable.
- Imposibilidad de conseguir márgenes de 2 mm.
- Microcalcificaciones difusas, visibles en mastografía.
- Deseo de la paciente.
- Imposibilidad para administrar radioterapia.

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

En general no se necesita disección axilar o procedimiento de mapeo linfático con búsqueda de ganglio centinela; sin embargo, en aquellas pacientes que requerirán mastectomía total para su manejo o en las que se tenga sospecha de invasión, debe realizarse el procedimiento de mapeo linfático, localización y estudio histológico del ganglio centinela y actuar en consecuencia de su resultado.

Las pacientes en las que se identifique microinvasión o invasión en el estudio histológico definitivo se tratarán de acuerdo con los lineamientos de etapa I.

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

Se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por 5 años como terapia reductora de riesgo de recaída en pacientes con cirugía conservadora de mama y receptores hormonales positivos. En mujeres posmenopáusicas puede considerarse tratamiento con inhibidor de aromatasa por 5 años.<sup>6,7</sup>

En caso de mastectomía ver apartado de quimioprevención.

### ***Seguimiento***

La evaluación de la glándula mamaria en casos de CDIS tratados con cirugía conservadora deberá incluir una mastografía posterior al tratamiento quirúrgico y antes de la radioterapia para verificar la escisión completa de la lesión. En los casos en que no se considere radioterapia posoperatoria, se realizará tan pronto se considere que el estudio es tolerado por la paciente. Después se efectuará una mastografía anual. En los centros especializados, un equipo interdisciplinario podrá valorar en situaciones especiales proponer la mastectomía profiláctica bilateral, la cual ha demostrado ser segura y eficaz al reducir la posibilidad de un cáncer en el futuro en mujeres asintomáticas con alto riesgo.<sup>8</sup>

### **Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)**

Es una lesión poco frecuente y su diagnóstico histológico y diferencial con la hiperplasia atípica requiere la intervención de patólogos expertos. En general no se relaciona con masa palpable o cambios mastográficos específicos. Esta lesión se considera como un marcador de riesgo y no un cáncer que evolucione hacia la forma invasora de manera directa. Alrededor de 10% a 15% de las pacientes presentará durante su vida un carcinoma invasor en cualquiera de las mamas, generalmente de tipo ductal infiltrante. El riesgo de aparición de cáncer de mama invasor se aproxima a 0.5% por año de seguimiento y cuando se vincula con carga genética de primer grado el riesgo aumenta a 1% por año.

El tratamiento de elección es la escisión de la zona afectada tras verificar

que no exista lesión clínica, radiológica o histológica residual o adicional. No está indicada la radioterapia o la terapia médica adyuvantes. Se ha considerado que el subtipo pleomórfico de CLIS conlleva más riesgo para desarrollar enfermedad invasora y en este subgrupo especial podría ser una lesión que evoluciona a carcinoma invasor y no sólo un marcador de riesgo. Todas las pacientes con CLIS deberán incluirse en un programa de seguimiento y vigilancia estrechos, además de asesoramiento en relación con quimioprevención o mastectomía bilateral profiláctica.

## **X. Estudio de los estadios I y II**

El estudio de estos casos (excepto T3 N0 M0) debe incluir:

- Historia clínica completa dirigida. Se deberá hacer énfasis en antecedentes familiares de cáncer mamario, de ovario, páncreas y colon; factores de riesgo para cáncer mamario; e interrogatorio cuidadoso sobre síntomas que denoten metástasis viscerales u óseas. La exploración debe identificar el tamaño, la localización y las características del tumor, así como otros signos mamarios, además de presencia o ausencia de adenomegalias en regiones linfoportadoras. Deben mencionarse las condiciones de la mama contralateral.
- Estadificación del tumor por el sistema TNM y pTpNpM.
- Exámenes de laboratorio generales.
- Radiografía posteroanterior de tórax.
- Mastografía bilateral en proyecciones cefalocaudal y lateral oblicua.

En mujeres menores de 40 años y en aquellas con mamas muy densas, puede ser útil o necesario incluir US mamario o RM con objeto de evaluar multicentricidad y bilateralidad. Se investigarán metástasis hepáticas u óseas si hay síntomas sugestivos de diseminación o alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.

En una lesión sospechosa se recomienda realizar una biopsia preoperatoria antes del tratamiento definitivo, con mínima invasión o por marcaje, de tal manera que se documente el diagnóstico histológico.

La biopsia con aguja de corte (tipo Tru-cut) tiene la ventaja de permitir un estudio histológico más completo y con menos posibilidades de error. No se recomienda la biopsia con aguja delgada (BAAF).

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

## XI. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II

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

- **Tratamiento conservador:** implica resección tridimensional del tumor y tejido sano circundante, con márgenes libres y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo el control local del tumor primario preservando la estética de la mama.
- **Tratamiento radical:** mastectomía radical modificada.<sup>4-6</sup>

Estas opciones deben ofrecerse en un lenguaje sencillo y objetivo a la paciente.

### A. *Tratamiento conservador*

Incluye cirugía, radioterapia y, en la mayoría de los casos, terapia adyuvante sistémica. El éxito de este manejo se basa en la selección óptima de las pacientes y la participación multidisciplinaria del equipo tratante. Con este tipo de cirugía, aunado a la radioterapia posoperatoria, se ofrecen similares posibilidades de supervivencia y control locoregional respecto de la mastectomía radical, pero con la importante ventaja de preservar la mama.

#### 1. *Indicaciones*

- Pacientes en estadios I y II con tumor primario  $\leq 3$  cm que deseen conservar la mama y acepten el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.
- En casos muy seleccionados, con tumores  $> 3$  cm e incluso  $> 5$  cm (T3) es posible iniciar tratamiento sistémico neoadyuvante para disminuir el tamaño del primario y realizar una cirugía conservadora o con patrón oncoplástico de inicio.

#### 2. *Contraindicaciones*

- Imposibilidad de obtener márgenes negativos. Multicentricidad clínica o radiológica.
- Incapacidad de obtener un resultado cosmético adecuado por la relación mama-tumor y localización. Sin embargo, puede considerarse la aplicación de técnicas de cirugía oncoplástica que permitan el desplazamiento de tejidos fibroglandulares con resultados cosméticos adecuados.
- No contar con radioterapia o tener contraindicación para recibirla.
- Rechazo explícito de la paciente.

#### 3. *Condiciones para efectuar el tratamiento conservador*

- El tratamiento debe realizarlo un cirujano oncólogo con entrenamiento y experiencia en el manejo conservador del cáncer mamario.
- Contar con un patólogo calificado que conozca y utilice los marcadores histopronósticos.
- Tener acceso a tratamiento con radioterapia.

Si la paciente es candidata y acepta la quimioterapia neoadyuvante con fines de efectuar tratamiento conservador, es obligatorio delimitar el sitio y tamaño del tumor original. Esto se realiza con clip metálico, de preferencia en el centro del tumor, dado que la respuesta a la quimioterapia puede dificultar la localización original de la neoplasia.<sup>5</sup>

El cirujano tiene la obligación de obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor ya que esto se asocia con una tasa baja de recurrencia local. La presencia de células tumorales en el borde quirúrgico obliga a la re-escisión o la mastectomía.<sup>7,8</sup>

#### 4. Técnica quirúrgica

- La resección tridimensional del tumor debe efectuarse con un margen periférico adecuado, buscando obtenerlo libre de tinta. El marcaje de los bordes quirúrgicos es indispensable para una adecuada valoración de los límites de resección, además de la evaluación radiográfica del espécimen en el mamógrafo y/o con US, así como por patología durante el acto quirúrgico. De forma obligada debe efectuarse concomitantemente el tratamiento quirúrgico de la axila.
- Para facilitar el trabajo del radiooncólogo es obligatorio dejar grasas metálicas que delimiten el área de resección en la glándula mamaria porque la dosis adicional de radiación puede ser más precisa de esta manera.
- Debe buscarse un adecuado resultado cosmético de la mama sin comprometer el tratamiento oncológico.
- Existen nuevas técnicas de cirugía oncoplastica que permiten resecciones de tumores de mayor tamaño con resultado cosmético apropiado. Para ello se utilizan procedimientos realizados por cirujanos con experiencia o con el apoyo de cirujanos plásticos, sin repercutir en el control oncológico, considerando como dato importante el marcaje previo a la manipulación o rotación de colgajo.

#### **B. Tratamiento radical (mastectomía)**

La mujer que es sometida a una mastectomía debe ser informada de la posibilidad de reconstrucción mamaria.

El momento adecuado y la técnica de reconstrucción deben discutirse con la paciente y el cirujano plástico reconstructor, quien debe ser parte del equipo multidisciplinario.

1. Recomendaciones para mastectomía
  - Preferencia de la paciente después de recibir información completa de sus opciones quirúrgicas.
  - Enfermedad multicéntrica sin posibilidad de márgenes libres.
  - Relación mama-tumor desfavorable.
  - Dificultad para un seguimiento adecuado.
  - Sin posibilidades de administrar radioterapia posoperatoria.
2. Mastectomía preservadora de piel

Esta técnica, que requiere mayor experiencia, consiste en la práctica de la mastectomía radical modificada pero preservando la mayor cantidad de piel posible, resecaando el complejo areola-pezones en caso de positividad del margen de los conductos galactóforos terminales.<sup>1-3,9</sup>

La disección axilar podrá realizarse mediante incisiones separadas. Éstas y la resección del sitio de biopsia previa deben planearse y programar a la paciente para reconstrucción inmediata mediante tejido autólogo o material protésico. Esto redundará en mejor resultado cosmético, reducción de costos y menor efecto psicológico, sin disminuir el control oncológico.

### **C. Cirugía oncoplástica**

La cirugía oncoplástica de mama es un abordaje del tratamiento conservador que permite efectuar la escisión amplia del tumor sin comprometer la imagen natural de la glándula mamaria. Se basa en la integración de técnicas de cirugía plástica para la inmediata remodelación de la mama después de la escisión amplia del cáncer, ya que el éxito de la cirugía conservadora se fundamenta en la extirpación completa del tumor, con márgenes adecuados, pero preservando la apariencia natural. El factor limitante es la cantidad del tejido extirpado no sólo en términos absolutos, sino en relación con la localización del tumor y el tamaño de la mama.<sup>1</sup>

Clough y colaboradores proponen clasificar las técnicas oncoplásticas en dos grupos:

- a) Cuando el volumen de tejido a escindir es menor de 20%. Estas técnicas las puede efectuar un cirujano oncólogo sin entrenamiento específico en cirugía plástica.
- b) Cuando se prevé escindir de 20% a 50% del volumen mamario y se requiere resecaar el exceso de piel para remodelar la mama. Estas técnicas se basan en las de la mamoplastia y requieren entrenamiento

específico en cirugía oncoplástica, ya que además debe efectuarse la simetrización de la mama contralateral de forma simultánea o diferida.

Estos procedimientos oncoplásticos han permitido ampliar las indicaciones del tratamiento conservador de la mama en pacientes que eran sometidas a mastectomía por la imposibilidad de obtener un resultado estético adecuado después de la escisión del tumor.<sup>2-6</sup> Los resultados óptimos se obtienen en el contexto de equipos multidisciplinarios que incluyan cirujanos acreditados en cirugía de mama y cirugía reconstructiva, enfocados no sólo en lograr resultados oncológicos adecuados sino en el resultado estético, en línea con los deseos de la paciente para lograr una óptima calidad de vida.<sup>7-9</sup>

En la cirugía oncoplástica, el lecho tumoral debe marcarse con grapas después de la resección y antes de la reconstrucción para facilitar al radiooncólogo la identificación del área que deberá recibir dosis adicional.<sup>8-10</sup>

#### ***D. Tratamiento quirúrgico de la axila***

Las pacientes con cáncer de mama invasor en etapas clínicas I y II requieren una evaluación histopatológica del estado ganglionar. Se recomienda la realización del mapeo del GC y su resección para la etapificación quirúrgica de la axila clínicamente negativa.<sup>1-4</sup>

La recomendación se basa en los resultados de estudios aleatorizados que han demostrado menor morbilidad (dolor, linfedema y pérdida sensorial) tanto en el hombro como en la extremidad superior en pacientes con cáncer de mama sometidas al procedimiento de GC frente a disección axilar convencional.<sup>3-6</sup> En ninguno de estos estudios se documentaron diferencias en la efectividad del procedimiento en comparación con la disección axilar de los niveles I y II para determinar la presencia o ausencia de metástasis.

En relación con la técnica del GC, varios estudios han demostrado una elevada concordancia independientemente del sitio de inyección del radioisótopo o del colorante.<sup>7</sup> La técnica de localización preferida es con doble marcador (radiomarcador y colorante); sin embargo, se ha documentado que en sitios donde no se cuente con un departamento de medicina nuclear, la realización del GC con colorante es una técnica válida, con tasas de identificación similares a las logradas con doble marcador.<sup>8,9</sup>

Se requiere un equipo experimentado para la realización de la técnica del GC.<sup>10</sup> En caso de no existir un grupo con experiencia, las pacientes con cáncer de mama invasor en estadios clínicos I y II deben ser referidas a instituciones donde exista la posibilidad de etapificar la axila mediante GC.

Se recomienda asimismo la realización de GC en los casos de carcinoma ductal *in situ* extenso que va a ser tratado con mastectomía, dado que no es posible realizar GC si se documenta carcinoma invasor en la pieza quirúrgica.

No todas las pacientes son candidatas a la realización de un GC. El procedimiento exige axila clínicamente negativa o bien corroboración (mediante biopsia por aguja de corte o aspiración con aguja delgada) de que los ganglios sospechosos son negativos para enfermedad metastásica. Después de quimioterapia neoadyuvante se recomienda biopsia de ganglio centinela si los ganglios axilares se consideraron clínicamente negativos al inicio y permanecen negativos después de la quimioterapia. En axila clínicamente positiva después de neoadyuvancia se realizará linfadenectomía axilar sin considerar la respuesta al tratamiento.

Después de la escisión del GC, si la paciente tiene un tumor T1 o T2, uno o dos GC positivos, no ha sido tratada con quimioterapia neoadyuvante y será sometida a cirugía conservadora con radioterapia adyuvante, no se recomienda realizar la disección axilar.<sup>11</sup>

El estudio AMAROS concluye que la disección axilar y la radioterapia a axila en presencia de un GC positivo dan un control excelente y comparable a tumores T1 y T2 con ganglios axilares no palpables, con menor morbilidad por la radioterapia.<sup>12-14</sup> En caso de existir ruptura capsular o invasión extracapsular en el ganglio centinela se recomienda tratamiento complementario a la axila con cirugía o radioterapia.

La disección axilar de los niveles I y II se recomienda para el tratamiento de pacientes con ganglios clínica o citológicamente positivos. En caso de contar con el recurso, en pacientes con ganglios clínicamente positivos se recomienda confirmación citológica guiada por US. Si es negativo, la paciente es candidata a mapeo linfático con GC. Si se documenta enfermedad axilar antes de la quimioterapia neoadyuvante por cualquier método (biopsia por aspiración, GC), se recomienda disección axilar al término del tratamiento.

En la disección axilar tradicional de los niveles I y II se recomienda evaluar al menos 10 ganglios para una correcta etapificación de la axila. En caso de tener menos de 10 ganglios, el manejo se individualiza de acuerdo con las características de la paciente. La disección de los ganglios del nivel III sólo está indicada si existe enfermedad macroscópica a ese nivel.

### **E. Reconstrucción mamaria**

La reconstrucción mamaria debe ofrecerse a toda paciente que va a ser sometida a una mastectomía. Puede realizarse de forma inmediata o tardía.

Las ventajas de la reconstrucción inmediata son:

- a) Gran beneficio psicológico.
- b) Un procedimiento quirúrgico menos.
- c) Menor formación de fibrosis y retracción cicatricial.

Métodos disponibles para la reconstrucción mamaria

- a) Reconstrucción con materiales aloplásticos.
- b) Reconstrucción con tejidos autólogos.
- c) Combinación de ambos métodos.

El método para elegir el tipo de reconstrucción mamaria debe contemplar:

- a) Tipo de mastectomía.
- b) Terapia adyuvante (si la paciente va a recibir o ya recibió radioterapia).
- c) Tejidos disponibles para la reconstrucción.
- d) Tamaño y forma de la mama contralateral.
- e) Existencia o no de enfermedades asociadas.
- f) Expectativas de la paciente.
- g) Familiaridad con las diferentes técnicas de reconstrucción.

Las pacientes deben considerar:

- a) Técnica deseada (hay quienes solicitan una técnica conocida).
- b) Número de procedimientos que cada técnica quirúrgica conlleva.
- c) Cicatrices resultantes del procedimiento.
- d) Si desea o no que se modifique la mama contralateral.
- e) Deseo o rechazo del uso de implantes.
- f) Riesgos y beneficios de cada cirugía.
- g) Costo de cada procedimiento.

### **Técnicas de reconstrucción mamaria**

#### *Reconstrucción mamaria con expansor seguido de implante<sup>1</sup>*

Indicaciones:

- Piel suficiente en cantidad y de buena calidad.
- Preservación del músculo pectoral.

Complicaciones:

I. Expansor:

- Infección.
- Necrosis/exposición.
- Dehiscencia.
- Seroma.
- Hematoma.

II. Implante:

- Contractura capsular.
- Desplazamiento.
- Asimetría.
- Menor naturalidad.

*Reconstrucción mamaria con tejidos autólogos (colgajos)<sup>2</sup>*

Indicaciones:

- Piel insuficiente para expansión.
- Piel con daño por radioterapia.
- Ausencia de músculo pectoral mayor.
- Depresión infraclavicular.
- Rechazo de implantes.

*Ventajas de la reconstrucción de mama con tejido autólogo vs. materiales aloplásticos<sup>3-5</sup>*

Ventajas:

- Mejores resultados estéticos a largo plazo.
- Reconstrucción de apariencia más natural.
- Consistencia casi idéntica a la de una mama normal.

Desventajas:

- Tiempo quirúrgico más prolongado.
- Mayor tiempo de recuperación.
- Complicaciones del sitio donador.

*Opciones de reconstrucción con tejido autólogo*

1. Colgado dorsal ancho.
2. Colgajo TRAM pediculado y colgajos libres de abdomen.
3. Colgajos libres no TRAM.

*Reconstrucción mamaria con colgajo dorsal ancho<sup>6</sup>*

Ventajas:

- Confiabilidad del colgajo.
- Coloración y textura muy similares a las de la mama.

Desventajas:

- Se requiere un implante para dar volumen hasta en 90% de los casos.
- Cicatriz hipertrófica en área donadora.
- Alto porcentaje de formación de seroma.

*Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM<sup>7-9</sup>*

Opciones vasculares:

- Pediculado en un solo músculo.

- Pediculado con ambos músculos.
- Supercargado.
- Retardado. Libre.

*Opciones de colgajos libres de abdomen*<sup>10,11</sup>

- De perforante (DIEP).
- Preservador de músculo.
- Basado en la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA).

*Ventajas de los colgajos libres de abdomen vs. TRAM pediculado*<sup>12,13</sup>

1. Mayor flujo sanguíneo.
2. Menor incidencia de necrosis grasa.
3. Menos cambios de coloración y atrofia.
4. Mayor versatilidad para su remodelación.
5. Menor cantidad de músculo.
6. Menor morbilidad en el área donadora.
7. Ausencia de abultamiento en epigastrio.

*Reconstrucción mamaria con colgajos libres no TRAM*<sup>14-16</sup>

- Glúteo superior.
- Glúteo inferior.
- Transverso de gracilis (cara interna del muslo).

Estos colgajos están indicados cuando no se cuenta con el colgajo TRAM por una dermolipectomía previa.

*Radioterapia y reconstrucción mamaria*

La reconstrucción mamaria con tejidos autólogos no está contraindicada en pacientes irradiadas o con indicación de radioterapia posoperatoria, ya que el resultado cosmético y el riesgo de complicaciones es equivalente.<sup>17-19</sup>

*Complicaciones asociadas a radioterapia*

*Problemas de cicatrización*

- Fibrosis.
- Necrosis del colgajo.
- Contracturas capsulares.
- Desplazamiento del implante.
- Disminución del volumen mamario.
- Mala simetría y proyección.

**Conclusiones**

La cirugía reconstructiva juega un papel muy importante en la paciente con cáncer de mama tratada con mastectomía o cirugía conservadora.

El manejo multidisciplinario permite optimizar las posibilidades de control oncológico en estrecha coordinación de las modalidades de tratamiento, que incluyen radioterapia, tratamiento sistémico y cirugía. Con el conocimiento apropiado de todos estos aspectos, el cirujano reconstructor podrá ofrecer a cada paciente opciones individualizadas para satisfacer sus expectativas.

### ***F. Mastectomía reductora de riesgo***

La práctica de este tipo de mastectomía se ha incrementado en parte por una sobreestimación del riesgo de cáncer mamario tanto por médicos como por pacientes. Es una opción a considerar cuando el riesgo de desarrollar cáncer de mama se encuentre elevado. Dado que son pocas las pacientes que tendrán un beneficio en la supervivencia global, se recomienda una discusión multidisciplinaria para determinar el riesgo individual además de las alternativas de prevención. La discusión puede ser apropiada si la paciente la solicita y en cualquiera de las siguientes situaciones:<sup>1-3</sup>

- Edad temprana de presentación.
- Antecedente familiar de cáncer de mama que sugiera patrón hereditario.
- Dificultad para el seguimiento.

La paciente deberá ser informada sobre los riesgos y beneficios, así como acerca del hecho de que el procedimiento no ofrece una protección absoluta contra el cáncer de mama y tiene implicaciones en la imagen corporal y efectos psicosexuales secundarios.<sup>3</sup>

Si se realiza una mastectomía reductora de riesgo, es necesario utilizar los límites anatómicos de una mastectomía terapéutica con preservación cutánea y del complejo areola-pezones, sin necesidad de estadificación axilar.<sup>4,5</sup>

### ***Indicaciones potenciales para la mastectomía reductora de riesgo sin diagnóstico de cáncer***

1. Antecedente familiar evidente de cáncer sin susceptibilidad genética demostrable como:
  - Edad temprana de aparición de cáncer (< 40 años).
  - Dos cánceres primarios de mama o de ovario/trompa de Falopio/primario de peritoneo en familiares de primer grado o uno en primer grado con dos en segundo grado.
  - Combinación de cáncer de mama con uno o más de los siguientes: cáncer de tiroides, páncreas, tumores cerebrales, cáncer gástrico difuso, manifestaciones dermatológicas de leucemia/linfoma en la misma rama familiar.

- Familiares con mutaciones conocidas de cáncer de mama.
  - Población de riesgo (mujeres judías Askenazi de cualquier edad con cáncer de mama o de ovario).
  - Antecedente de cáncer de mama en hombre.
  - Cáncer de ovario/trompas de Falopio/peritoneo.
2. Mutación de genes de susceptibilidad BRCA 1 y 2.
  3. Otras mutaciones que con menos frecuencia se han asociado con cáncer de mama, como mutaciones en los genes TP53 y PTEN (vinculados con síndromes de Li-Fraumeni y Cowden).
  4. Factores de riesgo histológico (p. ej., neoplasia lobulillar *in situ*, hiperplasia atípica lobulillar y ductal).

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

1. Reducción de riesgo.
2. Aspectos estéticos y reconstructivos (asimetría, balance).
3. Dificultad para vigilancia (densidad mamaria, microcalcificaciones difusas).
4. Biopsia de la mama contralateral con resultado histológico de neoplasia lobulillar *in situ* o hiperplasia atípica lobulillar o ductal.

## **XII. Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables**

Con el objeto de determinar la terapia adyuvante óptima, el oncólogo clínico deberá contar con una información completa de las características del tumor. En particular, la expresión o no de los blancos terapéuticos (receptores hormonales y el HER-2 neu) tiene importancia trascendental para brindar el mejor tratamiento individualizado.

### **Definición, indicaciones y objetivos**

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 supervivencia global.<sup>1-3</sup> El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia ± quimioterapia ± trastuzumab) deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico debido al grado de actualización necesario y a las complicaciones y toxicidades que pueden relacionarse con el mismo.

**Pacientes con ganglios positivos.** A causa del alto riesgo de recaída en este grupo, todas las pacientes con ganglios positivos deberán recibir tratamiento

sistémico adyuvante (quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab) sin importar el número de ganglios afectados.

**Pacientes con ganglios negativos.** Se recomienda la administración de tratamiento adyuvante sistémico (quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab) cuando exista alguna de las siguientes condiciones:<sup>4,5</sup>

- Tumor > 1 cm (más de 3 cm para histologías favorables como cáncer tubular y mucinoso) con receptores hormonales positivos y HER negativo (hormonoterapia ± quimioterapia).
- Tumor triple negativo > 5 mm (quimioterapia)
- Tumor > 5 mm con sobreexpresión del oncogén HER-2 neu (quimioterapia + trastuzumab ± hormonoterapia)
- Oncotype DX con alta puntuación de recurrencia ( $\geq 31$ ) en los casos en que esté disponible (quimioterapia + hormonoterapia).

Considerar también tratamiento sistémico (quimioterapia ± hormonoterapia ± trastuzumab) si algunas de las siguientes características está presente:

- Tumor de alto grado.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Oncotype DX con puntuación intermedia de recurrencia (18-30).
- Edad < 35 años.

### **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 radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambas están indicadas, se iniciará con quimioterapia y al término de ésta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia de forma conjunta; esta última debe comenzar hasta el término de la primera.

Estudios retrospectivos han demostrado de manera consistente que los retrasos en la administración de la quimioterapia adyuvante están relacionados con disminución de la supervivencia global y la supervivencia asociada con cáncer de mama. Las pacientes en las que la administración de quimioterapia adyuvante se retrasa tienen peor pronóstico independientemente del subtipo de tumor, aunque al parecer el impacto es más grave en aquéllas con tumores altamente proliferativos como los triples negativos y los que sobreexpresan HER2-neu. Cabe señalar que en diversos estudios, los retrasos en la administración de quimioterapia adyuvante son más frecuentes en pacientes de mayor edad, con más comorbilidades y con desventajas sociodemográficas.<sup>6</sup>

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

### *Lineamientos generales*

- La quimioterapia deberá ser indicada y debidamente vigilada por un oncólogo médico, en un área adecuada y con el auxilio de una enfermera especializada en oncología y aplicación de 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 supervivencia global al compararlos con esquemas previos como el CMF.<sup>1-3</sup> Asimismo, la administración de taxanos ha demostrado beneficio clínico moderado independientemente de la expresión de receptores hormonales, el número de ganglios axilares afectados o el estado menstrual.<sup>3,7,8</sup>
- En las pacientes con tumores triple negativos se recomienda utilizar los mismos esquemas ya mencionados, dado que hasta el momento no hay evidencia para indicar otros regímenes o medicamentos.

La mayor evidencia de beneficio con quimioterapia adyuvante se obtiene con los esquemas de tercera generación:

- FAC o FEC seguido de paclitaxel semanal.<sup>9,10</sup>
- FEC-100 seguido de docetaxel trisemanal.<sup>11</sup>
- EC/AC seguido de paclitaxel semanal.<sup>12,13</sup>
- TAC.<sup>14</sup>
- TC.<sup>15</sup>
- Dosis densas de AC, seguidas de dosis densas de paclitaxel.<sup>16</sup>
- Dosis densas de AC, seguidas de paclitaxel semanal.<sup>16</sup>

Los esquemas de quimioterapia de dosis densas con AC bisemanal seguido de paclitaxel semanal más filgrastim logran una reducción de 26% en el riesgo de recurrencia y de 31% en la posibilidad de muerte.<sup>16</sup>

Con respecto a la secuencia de aplicación entre antraciclinas y taxanos, un meta-análisis recientemente publicado 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 inclusión en adyuvancia de otros medicamentos como la gemcitabina, las sales platinadas o la capecitabina a los esquemas con antraciclinas y taxanos

no se recomienda, ya que los estudios en neoadyuvancia no han demostrado beneficio clínico.

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

### ***Carcinoma *in situ****

- Se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por 5 años como terapia reductora de riesgo de recaída en pacientes con cirugía conservadora de mama y receptores hormonales positivos.<sup>1-3</sup> Para mujeres posmenopáusicas puede considerarse tratamiento con inhibidor de aromatasa por 5 años.<sup>4,5</sup>
- En caso de mastectomía ver apartado de quimioprevención.

### **Carcinoma invasor**

#### **Premenopáusicas\* al diagnóstico**

- Se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por una duración de 5 a 10 años en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos.<sup>3</sup> Para las mujeres que al terminar 5 años de tratamiento con tamoxifeno se consideren posmenopáusicas se recomienda terapia extendida con inhibidor de aromatasa por 5 años más.
- Para las mujeres que permanecen premenopáusicas después de haber recibido quimioterapia (o que hayan recuperado la función ovárica en los primeros 8 meses posteriores al término de la quimioterapia) y con algún factor de alto riesgo (menores de 35 años, tumores mayores de 2 cm, ganglios positivos y grado histológico 3) se recomienda tratamiento por 5 años con inhibidor de aromatasa o tamoxifeno más ablación ovárica (ablación médica, por radioterapia o quirúrgica).<sup>6,7</sup>
- Se aconseja iniciar con ablación médica para valorar la tolerancia y los efectos adversos antes de recomendar un método ablativo permanente.

#### **Posmenopáusicas\* al diagnóstico.**

Se recomiendan inhibidores de aromatasa por 5 años en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

- En las pacientes en quienes se inicie terapia con tamoxifeno por 2 a 3 años y se decida continuar con un inhibidor de aromatasa, se recomienda administrarlo por 2 a 5 años.<sup>8,9</sup>
- Para las pacientes que inicien terapia con tamoxifeno por 5 años pueden considerarse 5 años más con inhibidor de aromatasa o tamoxifeno

en caso de intolerancia, contraindicación o falta de acceso a inhibidores de aromatasa.

- Antes de considerar prescribir terapia extendida (por más de 5 años) es importante valorar la expectativa de vida, la presencia de factores clínico-patológicos de alto riesgo (p. ej., ganglios positivos, grado, tamaño, etc.), la tolerancia previa al tratamiento y las comorbilidades de cada paciente.

**\*Definición de menopausia:** pacientes con ooforectomía bilateral, edad  $\geq$  60 años, edad  $\leq$  60 años y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno 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 tener edad  $\leq$  60 años, son necesarios niveles de FSH y estradiol sérico en valores de posmenopausia. En las mujeres que al inicio de la quimioterapia 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 inhibidores de aromatasa.<sup>10</sup>

### **Hormonoterapia adyuvante extendida**

Cinco años de tamoxifeno más 5 años de inhibidores de aromatasa o continuar tamoxifeno por 5 años más constituyen una opción en mujeres con factores de mal pronóstico, especialmente en pacientes con enfermedad ganglionar positiva.<sup>11,12</sup>

#### ***C. Tratamiento adyuvante con terapias blanco (trastuzumab)***

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu +++ por IHQ o FISH +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha permitido la obtención de beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída (HR 0.62) como en la supervivencia global (HR 0.66).<sup>1-3</sup>

Se recomienda iniciar la adyuvancia con trastuzumab de manera temprana junto con la quimioterapia con taxanos y posteriormente la antraciclina porque esta secuencia ha logrado mejores resultados.<sup>4</sup> No se aconseja la administración simultánea de trastuzumab con antraciclinas dado que se incrementa la cardiotoxicidad.

Se debe considerar el esquema TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab) por seis ciclos sin empleo de antraciclinas en pacientes con alto riesgo

de enfermedad cardiovascular (antecedentes de disfunción cardíaca, edad mayor, hipertensión, obesidad o uso previo de antraciclinas).<sup>5,6</sup>

Actualmente se aconseja que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea de 1 año ya que aplicaciones por menos o más tiempo no han demostrado mejores resultados.<sup>6-9</sup>

En casos seleccionados con ganglios negativos y tumores pequeños (menores de 3 cm), el esquema con paclitaxel semanal + trastuzumab por 12 semanas seguido de trastuzumab cada 3 semanas hasta completar 1 año puede ser una opción.<sup>10</sup>

Las pacientes que reciban trastuzumab deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, en especial aquéllas con antecedente personal de enfermedad cardíaca o alto riesgo. Deberá evaluarse la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo antes de comenzar este agente, cada 12 semanas y al finalizar el tratamiento. Todas las pacientes que reciban este medicamento deberán ser vigiladas mediante ecocardiografía o gammagrama nuclear para detectar de forma temprana una disminución de la función ventricular (**tabla 1**).

En la actualidad no está recomendado el tratamiento adyuvante con otras terapias blanco.

**Tabla 1. Conducta a seguir para la vigilancia cardiológica y ajuste de dosis del fármaco.**

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

LN: Límite normal; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

\*Repetir FEVI en 4 semanas.

## **Toxicidad a mediano y largo plazos derivada del tratamiento médico del cáncer mamario**

El diagnóstico temprano y la implementación de los nuevos avances terapéuticos han mejorado el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama temprano e incrementado de forma importante el número de sobrevivientes. Es por ello

que conocer las toxicidades derivadas del tratamiento médico y estar familiarizado con el manejo recomendado de las mismas resulta fundamental dado el gran impacto que producen en la calidad de vida de las enfermas.<sup>1</sup>

## **A. Cardiotoxicidad**

### ***Antraciclinas***

La cardiotoxicidad relacionada con el uso de adriamicina o epirubicina se presenta como una disfunción sistólica asintomática, con disminución de la fracción de eyección (FE) de hasta más de 15% cuando se usan dosis acumuladas de doxorrubicina mayores de 240 mg/m<sup>2</sup>. El riesgo de desarrollar cardiotoxicidad con epirubicina es de 1% con dosis acumuladas de 550 mg/m<sup>2</sup>, de 1.5% con dosis acumuladas de 700 mg/m<sup>2</sup>; el riesgo se incrementa de manera importante con dosis más altas, por lo que dosis mayores de 900 mg/m<sup>2</sup> no se recomiendan. Un porcentaje menor de pacientes puede presentar insuficiencia cardíaca, la cual aumenta con la dosis acumulada y por lo general no es reversible.<sup>2</sup>

Los factores de riesgo asociados son:

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

Recomendaciones:

- Realizar ecocardiograma o técnica de adquisición sincronizada múltiple (MUGA) basal en pacientes mayores de 50 años o en mujeres jóvenes con comorbilidades cardíacas.
- No exceder dosis (el riesgo es bajo con AC x 4, FAC x 4, EC x 4 o FEC x 4).
- Monitorización clínica de síntomas y en su caso referencia oportuna a cardiología.

### ***Trastuzumab***

La cardiotoxicidad por trastuzumab es generalmente reversible y se asocia con el daño causado por el bloqueo anti-HER 2 a nivel de los miocitos cardíacos. La incidencia de falla cardíaca es de 1.5% a 5%, pero la de disminución asintomática de la FE es de 4% a 20%. Los factores de riesgo son poco

claros; sin embargo, se sabe que pacientes de edad avanzada, con FE basal de 50% a 54%, comorbilidades cardíacas y uso de medicamentos antihipertensivos tienen mayor riesgo.<sup>3,4</sup> El riesgo de cardiotoxicidad puede ser mayor en aquellas que son tratadas con antraciclinas secuenciales. El manejo con beta-bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejora la fracción de eyección y en muchos casos puede normalizarse la función cardíaca. En pacientes seleccionadas es posible reiniciar el tratamiento con trastuzumab, pero esto sólo debe hacerse en quienes son manejadas de manera conjunta con un cardiólogo.

### **Recomendaciones:**

- Ecocardiograma o MUGA antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses hasta finalizarlo (meses 0, 3, 6, 9 y 12).
- Si hay disminución de la FE, suspender el trastuzumab y tratar falla cardíaca.
- Bajo la estrecha supervisión de cardiología es posible reiniciar el tratamiento si la FE mejora.

### **B. Leucemia y síndrome mielodisplásico**

La leucemia mielocítica aguda y el síndrome mielodisplásico se han relacionado con el uso de agentes alquilantes y se presentan entre 5 y 7 años después del tratamiento.<sup>5</sup> También se ha reportado incremento del riesgo de neoplasias hematológicas secundarias con la administración de inhibidores de la topoisomerasa II, incluidas antraciclinas, y suelen presentarse 3 a 5 años después de su empleo. El riesgo asociado con el uso de taxanos no está bien caracterizado dado la relativamente reciente introducción de este tipo de fármacos.

La tasa acumulada a 5 años es de 0.24%, pero se eleva a 0.48% a los 10 años después de finalizado el tratamiento. En comparación con pacientes tratadas únicamente con cirugía, las que reciben quimioterapia tienen un riesgo 6.8 veces mayor y el riesgo se incrementa 7.6 veces si son tratadas con quimioterapia y radioterapia. Sin embargo, es importante recordar que el número absoluto de pacientes que desarrollan una neoplasia hematológica secundaria es pequeño, con una tasa de 0.46/100 años-persona en pacientes tratadas con quimioterapia.<sup>6</sup>

### **C. Neuropatía**

La neuropatía es una complicación muy frecuente en pacientes que reciben tratamiento con taxanos. La incidencia es de 13% a 27% y varía según el

tipo y la frecuencia del taxano utilizado.<sup>7</sup> En casos severos, esta complicación puede llegar a ser incapacitante y permanente. Los factores vinculados con esta toxicidad son: edad avanzada, raza, obesidad, diabetes mellitus e historia de abuso de alcohol. A la fecha no existe un método preventivo eficaz y las opciones terapéuticas tienen beneficio limitado.<sup>8,9</sup>

### **Tratamiento:**

- Duloxetina.
- Gabapentina, pregabalina: beneficio limitado en estudios clínicos; su efecto aparece a dosis altas y después de semanas a meses de tratamiento. Su administración es limitada por la somnolencia y cansancio que ocasionan.
- Opioides en casos severos.
- Antidepresivos: nortriptilina, venlafaxina y fluoxetina han mostrado efectos en el manejo de la neuropatía diabética y la neuralgia posherpética. No hay datos en pacientes con neuropatía asociada con el uso de taxanos.
- Acupuntura.
- Terapia de relajación.
- Terapia ocupacional.
- Neuroestimulación eléctrica.
- Masaje.

### **D. Fatiga**

Se denomina así a la sensación persistente de cansancio asociada de manera no proporcional con actividades físicas. Se presenta hasta en 80% de las pacientes tratadas con quimioterapia y persiste por 6 a 12 meses después de la finalización de la misma en 30% de los casos. Desafortunadamente, las estrategias terapéuticas son limitadas, con mejoras en los síntomas que ocurren de manera lenta. La evidencia ha demostrado que incrementar la actividad física es la estrategia más eficaz para mejorar la fatiga.<sup>10</sup>

### **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, etc.) y tratar de manera correspondiente.

Intervenciones:

- Incremento de la actividad física (150 min de ejercicio aeróbico moderado a la semana y dos a tres sesiones de entrenamiento de fuerza).
- Para pacientes que no se encuentren en condición de ejercitarse, se recomienda caminar o, mínimamente, terapia física.
- Intervenciones cognitivas y psicosociales: técnicas de relajación, grupos de apoyo, etc.
- Intervenciones mente-cuerpo: yoga, acupuntura, masaje.
- Intervenciones farmacológicas: este tipo de estrategias deben considerarse sólo cuando todas las alternativas previamente mencionadas han sido evaluadas. Se puede usar modafanil o metilfenidato; estudios aleatorizados han mostrado poca eficacia en pacientes con cáncer de mama, pero puede haber mejoría en casos de fatiga severa. La evidencia sugiere que la mejoría en los síntomas es frecuente cuando se emplea modafanil durante el tratamiento, con eficacia limitada en pacientes que han concluido la terapia.<sup>11,12</sup>

### **E. Disfunción cognitiva**

Las causas de esta compleja toxicidad que se presenta a mediano y largo plazos son hasta el momento poco claras. La incidencia de daño cognitivo secundario a quimioterapia es de 20% a 30%. Existen reportes que señalan que 17% a 75% de las mujeres sufren cambios cognitivos a causa del tratamiento instituido y probablemente también por el impacto del diagnóstico. En la actualidad no existen intervenciones comprobadas para la prevención o el manejo de las alteraciones cognitivas relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento del cáncer mamario; tampoco las guías internacionales proponen lineamientos específicos.<sup>13</sup> En pacientes con deterioro cognitivo persistente, la evaluación neurocognitiva resulta fundamental.

### **F. Síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico**

La prevalencia de los síntomas climatéricos inducidos por la quimioterapia y el tratamiento hormonal (bochornos y sudoraciones nocturnas, resequedad vaginal y atrofia, incontinencia, dispareunia, insomnio, irritabilidad, artralgias, fatiga) varía de acuerdo con la edad, el tipo de tratamiento y el número de ciclos de quimioterapia administrados. Estos síntomas llegan a presentarse en más de 40% de las pacientes.

Ya que la terapia hormonal de reemplazo está contraindicada, se han utilizado múltiples medicamentos como manejo farmacológico con resultados por lo general no satisfactorios.

### **Recomendaciones:**<sup>14</sup>

- Ejercicio físico.
- Respiración pausada.
- Relajación muscular, meditación, yoga.
- Terapia conductual cognitiva.
- Combinación de intervenciones conductuales.
- Hipnosis.
- Acupuntura.
- Venlafaxina

### **G. Insuficiencia ovárica por quimioterapia**

Todas las pacientes en edad fértil deben recibir asesoría acerca de la probable pérdida de la función ovárica y ser referidas a un especialista en oncofertilidad si es posible. Existen importantes avances en este campo: ya hay clínicas en esta área que proponen criopreservación o bien protocolos de estimulación o de protección ovárica con buen margen de seguridad. Se tiene evidencia de que la goserelina administrada de manera simultánea con la quimioterapia en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos ayuda a preservar la función ovárica. Una revisión más detallada de este tema se puede encontrar en la sección sobre el 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 hagan de 2 a 3 años después del término de la quimioterapia. Todas deberán recibir asesoría estrecha de su oncólogo y su ginecólogo.<sup>15</sup>

## **XIII. Radioterapia adyuvante**

### **Radioterapia posoperatoria en el manejo conservador**

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora deberán recibir radioterapia externa a la mama con dos campos tangenciales. La dosis será de 45 a 50.4 Gy en 25 o 28 fracciones. La dosis adicional al lecho tumoral será de 10 a 16 Gy ya sea con fotones, haz de electrones o braquiterapia, según la disponibilidad de los equipos de radioterapia y la experiencia del radiooncólogo.

Se insiste en que el cirujano deje referencias radioopacas en los márgenes quirúrgicos para facilitar una mayor precisión en la administración de la dosis adicional.<sup>1</sup>

## **Hipofraccionamiento**

El hipofraccionamiento (dosis mayor por fracción, menor número de fracciones y menor tiempo total de tratamiento) tiene las siguientes indicaciones: cirugía conservadora, pacientes  $\geq 50$  años, tumor pT1-T2 N0, márgenes negativos.<sup>2</sup>

Para realizar el hipofraccionamiento se requiere una planeación en 3D. Dentro de la mama a lo largo del eje central, la dosis mínima no debe ser menor de 93% y la máxima no mayor de 107% ( $\pm 7\%$ ) con respecto a la dosis de prescripción. La radioterapia hipofraccionada posmastectomía o a las áreas ganglionares no está indicada.<sup>3</sup>

El hipofraccionamiento no reduce el control locoregional ni empeora el resultado cosmético a largo plazo; puede disminuir la toxicidad aguda en comparación con el esquema convencional.<sup>4</sup>

## **Radioterapia acelerada parcial de la mama**

Otra alternativa de tratamiento conservador en la etapa T1-2 (< 3 cm) N0 M0 es la radioterapia acelerada parcial de la mama. Las indicaciones recomendadas son: pacientes posmenopáusicas, sin mutación BRCA 1 y 2, tamaño tumoral T < 2 cm, margen quirúrgico negativo, receptores hormonales positivos, sin multicentricidad ni multifocalidad, ganglios linfáticos negativos.

Existen diversas modalidades de radioterapia para este abordaje: braquiterapia, radioterapia intraoperatoria y radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Los resultados en términos de recurrencia local con seguimiento a 5 años en estudios aleatorizados demuestran no inferioridad, sin diferencias en toxicidad. Las pacientes cardiopatas con cáncer de mama izquierda que cumplan los criterios mencionados obtienen mayor beneficio porque la dosis al corazón es menor.<sup>5-7</sup>

## **Tiempo para administrar la radioterapia**

El inicio de la radioterapia después de cirugía conservadora sin quimioterapia adyuvante debe ser en las primeras 8 semanas, después de quimioterapia neoadyuvante y cirugía en 30 días, y luego de cirugía y quimioterapia adyuvante en el primer mes (no retrasar más de 7 meses a partir de cirugía).<sup>8-10</sup>

## **Indicaciones de radioterapia adyuvante a cadenas ganglionares**

Axilo-supraclavicular. Ya sea como parte de manejo conservador o de una mastectomía radical modificada, las pacientes deberán recibir radioterapia a todos los niveles axilares en el caso de invasión a cuatro o más ganglios. Todas las pacientes en el grupo de uno a tres ganglios positivos posganglio centinela, sin disección ganglionar, deben irradiarse excepto con micrometástasis o células aisladas.

El Consenso Mexicano recomienda radioterapia ganglionar con uno a tres ganglios axilares positivos después de disección axilar óptima en pacientes menores de 40 años y con ruptura capsular. Otras indicaciones incluyen la presencia de dos o más de los siguientes factores: premenopausia, receptores hormonales negativos, invasión linfovascular, tumores de alto grado (SBR III) y T inicial  $\geq 2$  cm. Es obligatorio usar la técnica que produzca menor toxicidad a nivel de plexo braquial.<sup>11-16</sup>

Cadena mamaria interna. Las indicaciones son ganglios positivos por clínica o imagen y cáncer inflamatorio. El beneficio es limitado y debe evaluarse la toxicidad cardíaca potencial en cada paciente en función de los factores de riesgo de recurrencia ya conocidos.<sup>17-19</sup>

### **Radioterapia a la pared torácica posterior a mastectomía**

El volumen blanco incluye la pared torácica, la cicatriz de mastectomía y se consideran los orificios de drenaje.

La pared torácica se irradia en caso de que exista una o varias de las siguientes condiciones:<sup>20,21</sup>

- Lesión primaria  $\geq 5$  cm (T3).
- Invasión a la piel o la fascia del pectoral (T4).
- Margen quirúrgico positivo.
- $\geq 2$  N2.

Las áreas ganglionares recibirán radioterapia considerando los factores previamente mencionados.

### **Radioterapia asociada a quimioterapia, terapias blanco y hormonoterapia**<sup>21-23</sup>

El uso de la radioterapia concomitante a la quimioterapia no se recomienda. No hay información que contraindique la administración concomitante de radioterapia con terapias blanco. El empleo concomitante de hormonoterapia con radioterapia no ha demostrado incremento estadísticamente significativo de la toxicidad pulmonar, cardíaca o dérmica.

## **XIV. Tratamiento neoadyuvante del cáncer mamario en etapas II y III incluyendo el localmente avanzado**

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). Este grupo comprende los carcinomas mamarios en estadio III. No obstante, para fines de tratamiento se agregan también ciertos casos en etapas II A/B, T2-3 N0 M0, y T1-2 N1 M0.<sup>1</sup>

El estudio inicial de estas pacientes deberá incluir una biopsia del tumor primario con aguja de corte o una quirúrgica abierta, abarcando un segmento de piel cuando se considere útil. Se requiere un estudio histológico completo que incluya receptores hormonales y HER2-neu,<sup>1</sup> además de una evaluación clínica y de imagen del tumor primario y de los sitios potencialmente metastásicos más comunes mediante una telerradiografía o TAC de tórax, ultrasonido o TAC de abdomen, así como un rastreo óseo (este último para pacientes con etapas III). La PET-CT no está indicada como estudio de extensión de rutina.

La propuesta terapéutica la definirá el grupo médico multidisciplinario y se basará en las características de cada paciente (edad, estado menstrual, enfermedades concomitantes, preferencias, etc.), el estado clínico de la enfermedad y las variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario.

En los casos en que la enfermedad sea técnicamente resecable y una cirugía conservadora de mama no sea factible o deseada por la paciente o se considere que la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante será escasa (p. ej., tumores bien diferenciados, histología mucinosa o tubular, receptores hormonales positivos con títulos altos, HER2-negativo) o su toxicidad muy alta y riesgosa, se recomienda la cirugía como procedimiento inicial.<sup>1</sup>

### **Tratamiento neoadyuvante en pacientes con estadios operables e inoperables**

Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en estadios localmente avanzados, en el presente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en pacientes con tumores considerados inicialmente operables, mayores de 2 cm y/o con ganglios positivos.

Las ventajas del tratamiento neoadyuvante son:

1. Incrementar las posibilidades de cirugía conservadora.
2. Conocer la respuesta patológica (RPC ypT0/is, ypN0) al tratamiento<sup>2</sup> ya que esta terapia se asocia con mejor pronóstico.

Si la paciente inicia con quimioterapia neoadyuvante se recomienda marcaje con clip radiopaco del sitio del tumor primario para una adecuada valoración quirúrgica.<sup>3</sup>

### **Quimioterapia neoadyuvante**

Se considera que el estándar de quimioterapia es de tres a cuatro ciclos con antraciclina seguidos por tres a cuatro ciclos de taxanos (más trastuzumab en tumores HER2-neu positivos) antes de la cirugía, ya que se asocia con mayores posibilidades de RPC.<sup>4</sup>

Por otra parte, es importante conocer que la posibilidad de obtener una RPC posterior a una terapia neoadyuvante óptima varía de acuerdo con el subgrupo: hormono-sensible/HER2 negativo 7%, triple negativo 30% y HER2-positivo 32% a 67%.<sup>5</sup>

La adición de carboplatino al esquema de antraciclinas y taxanos en las mujeres con tumores triple negativos mejora la tasa de RPC, por lo que se considera una opción en este subgrupo de pacientes; sin embargo, este esquema se ha relacionado con mayor toxicidad hematológica y no hematológica.<sup>6,7</sup> La adición de otros fármacos como gemcitabina, capecitabina y nab-paclitaxel no está indicada.<sup>8-11</sup>

### **Terapias blanco en la neoadyuvancia**

La adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad HER2-neu positiva aumenta la RPC, con rangos de 32% a 67%. Por lo tanto, en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo se recomienda la administración concomitante de trastuzumab neoadyuvante con taxanos,<sup>12-14</sup> pero no con antraciclinas.<sup>15</sup>

Respecto al doble bloqueo anti-Her2, no se recomienda la terapia con doble bloqueo HER2 con lapatinib,<sup>16</sup> neratinib<sup>17</sup> o TDM-1.<sup>18</sup>

Sin embargo, el doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab está vinculado con incremento significativo en RPC, por lo que se aconseja su uso con los siguientes esquemas: FEC-THP, TCH-P, AC-THP.<sup>19,20</sup>

Bevacizumab no tiene una indicación actual en el tratamiento neoadyuvante.<sup>21</sup>

### **Hormonoterapia neoadyuvante**

La hormonoterapia neoadyuvante está recomendada en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos y etapas II-III o en pacientes en quienes la toxicidad de la quimioterapia no sea aceptable o que padecen múltiples comorbilidades. El objetivo es incrementar la posibilidad de resección del tumor y/o de cirugía conservadora.

Se recomienda el empleo de un IA.<sup>22,23</sup> Tras iniciar la hormonoterapia, si se obtiene respuesta objetiva se recomienda continuar el tratamiento por al menos 4 a 6 meses,<sup>24</sup> seguido del tratamiento quirúrgico local. Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante conforme a la respuesta patológica y las condiciones de la paciente.

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

Después de cada ciclo de quimioterapia deberá valorarse la respuesta clínica y tras la administración de tres a cuatro ciclos se recomienda evaluar la respuesta

clínica y radiológica al tratamiento (mediante mastografía y/o ultrasonido). Si existe respuesta objetiva se continuará el tratamiento neoadyuvante hasta completarlo.

Por otra parte, si no hay respuesta o se observan datos de progresión, pueden realizarse las siguientes acciones dependiendo de la resecabilidad del tumor:

1. Considerar cambio de esquema de quimioterapia (taxanos ↔ antraciclina) por dos a cuatro ciclos más. Posteriormente:
  - a) Si es operable, realizar cirugía radical y radioterapia adyuvante.
  - b) Si no es operable, se puede emplear tratamiento con radioterapia.
    - Si se obtiene respuesta y se puede reseca, se debe proceder a la cirugía.
    - Si no hay respuesta, se administrará quimioterapia de segunda línea.

### **Tratamiento posterior a neoadyuvancia**

De acuerdo con la respuesta y una vez concluida la quimioterapia neoadyuvante, se podrá recurrir a una de las siguientes opciones:

1. Respuesta clínica completa/parcial: se evaluará la posibilidad de tratamiento conservador; los lineamientos para cirugía conservadora son similares a los casos con tratamiento quirúrgico primario. Si no es elegible o deseado por la paciente, se realizará mastectomía radical modificada.
2. En caso de enfermedad estable, si el tumor es resecable deberá efectuarse tratamiento quirúrgico; en caso contrario, se administrará radioterapia a la mama y las áreas linfoportadoras. Dependiendo de la respuesta se valorará tratamiento quirúrgico posterior a la radioterapia o continuar manejo sistémico de segunda línea, incluidas hormonoterapia o terapias blanco si están indicadas.
3. En pacientes con receptores hormonales positivos se indicará hormonoterapia por al menos 5 años y en tumores HER2 neu positivos se continuará el trastuzumab hasta completar 1 año.
4. No está indicado continuar con quimioterapia adyuvante si en la neoadyuvancia la paciente recibió las dosis completas de antraciclina y taxanos independientemente de la respuesta obtenida. En lo que respecta a la radioterapia, se recomienda que todas las pacientes con enfermedad localmente avanzada la reciban.<sup>1-3</sup>

### **Cáncer de mama inflamatorio**

El cáncer de mama inflamatorio debe tratarse con quimioterapia neoadyuvante (más trastuzumab con HER2 positivo). Con base en la respuesta al tratamiento

sistémico, deberá evaluarse manejo locorregional con mastectomía radical modificada y radioterapia posoperatoria. Si la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante es escasa y el tumor no es resecable, podrá valorarse administrar radioterapia y luego efectuar cirugía radical.<sup>4</sup>

### **Cirugía en enfermedad localmente avanzada**

El tratamiento locorregional completo, en el que se logra la extirpación y el control de la enfermedad, se relaciona con una mejor supervivencia. Por lo tanto, la cirugía y la radioterapia son fundamentales en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado. Con el tratamiento sistémico neoadyuvante, por otra parte, se pretende lograr un mayor número de cirugías conservadoras y de procedimientos quirúrgicos con menor complejidad.

Los criterios tradicionales de inoperabilidad inicial son:

- Tumor mamario fijado a la parrilla costal.
- Invasión extensa de la piel.
- Conglomerado ganglionar fijo a la pared o a una estructura irresecable (vascular) (N2).
- Metástasis supraclaviculares ipsilaterales (N3).
- Carcinoma inflamatorio.
- Edema del brazo relacionado con un conglomerado ganglionar.

En algunos casos será factible realizar un procedimiento conservador inicial bajo criterios de selección muy específicos (p. ej., T4b pequeños con N0 o N1). Aun cuando sean técnicamente resecables, no se recomienda con N2 o N3.

### ***Criterios de manejo quirúrgico conservador después de un tratamiento sistémico primario***

- Previo al manejo neoadyuvante debe efectuarse el marcaje de la localización y la extensión del tumor primario.
- Posterior al tratamiento sistémico primario se recomienda realizar estudios de imagen para evaluar la respuesta tumoral.
- En la cirugía se debe extirpar el residual tumoral, así como marcar y orientar la pieza quirúrgica para el estudio histopatológico cuidadoso. Tiene que demostrarse la extirpación completa con márgenes negativos.
- Ante un hallazgo de enfermedad tumoral en algún borde, deberá ampliarse para asegurar margen negativo; si no es posible garantizar un margen negativo con cirugía conservadora, debe realizarse mastectomía total.

- Se recomienda marcar el sitio del tumor extirpado (lecho tumoral) con grapas metálicas para que el tratamiento de radioterapia sea más preciso.<sup>5,6</sup>

El manejo ideal de la región axilar aún es controvertido. Tradicionalmente ha consistido en la disección axilar completa o al menos de los niveles 1 y 2, bien sea antes o después de la quimioterapia. Sin embargo, con base en la experiencia actual, en casos inicialmente considerados quirúrgicos, cuando tengan axila clínicamente negativa (NO) antes del tratamiento sistémico, es factible considerar el mapeo linfático axilar, que deberá realizarse con doble técnica (colorante y tecnecio 99 [Tc 99]) con el fin de tener un porcentaje de identificación aceptable.

Con la evidencia actual, el mapeo linfático después del tratamiento sistémico parece una opción razonable sin impacto deletéreo en el control local.<sup>7,8</sup>

La reconstrucción mamaria es una opción que debe analizarse en todos los casos tratados con mastectomía, aun cuando sean localmente avanzados. El grupo quirúrgico y el de cirugía plástica evaluarán la mejor técnica y el momento adecuado para la reconstrucción. Estrictamente no existe contraindicación para que ésta sea inmediata, aunque debe considerarse que el índice de complicaciones puede incrementarse en los casos que requieran radioterapia posterior a la cirugía. También las técnicas de cirugía oncoplástica permiten resecciones más complejas y con mejores resultados estéticos.<sup>9</sup>

### **Aspectos de radioterapia**

Por lo general la radioterapia en enfermedad localmente avanzada se utiliza de forma posoperatoria y se siguen las recomendaciones mencionadas para pared torácica y ganglios linfáticos.<sup>1-3</sup>

Las indicaciones incluyen:

- Tumores iniciales T3 o T4.
- Márgenes quirúrgicos positivos.
- Cuatro o más ganglios axilares positivos (N2).
- Cirugía conservadora posquimioterapia neoadyuvante.

La dosis recomendada de radioterapia a la pared torácica y las zonas linfoportadoras es de 50 Gy. En caso de margen positivo se recomienda administrar dosis adicional a la pared costal.

### **Enfermedad inflamatoria**

La radioterapia locorregional se recomienda como parte del tratamiento para todas las pacientes con enfermedad inflamatoria a dosis mayores de 50 Gy.<sup>4,5</sup>

## Toxicidad por radioterapia

Deben respetarse la dosis de tolerancia de los órganos en riesgo de acuerdo con las restricciones internacionales establecidas por el análisis cuantitativo de los efectos clínicos en tejidos normales (QUANTEC)<sup>1</sup> o en concordancia con los protocolos de la RTOG que limitan la dosis recibida por determinado volumen de cada órgano en particular.<sup>2,3</sup>

### Toxicidad aguda

La mayoría de las pacientes desarrollará radioepitelitis a partir de la tercera semana de tratamiento. No hay terapia específica para prevenirla o evitarla.

Diez a 15% de las pacientes presentará radioepitelitis húmeda en pliegues cutáneos, la cual no es causa de suspensión de tratamiento.<sup>4</sup>

### Toxicidad subaguda y crónica

#### *Toxicidad pulmonar*

Un infiltrado radiográfico y una fibrosis intersticial localizada son comunes cuando se irradia el campo supraclavicular, sin repercusión clínica. La neumonitis subaguda se presenta en menos de 3% manifestada por tos que cede con antiinflamatorios.

Cuando los síntomas son severos, el tratamiento consiste en cursos cortos de esteroide.<sup>5</sup>

El volumen de pulmón irradiado es un factor predictivo para el desarrollo de neumonitis (**tabla 1**).

**Tabla 1. Restricciones dosis/volumen de acuerdo con la RTOG\***

ÓRGANO EN RIESGO	V20	V10	V5
<b>Pulmón</b>	< 20%	< 35%	< 50%
<b>Corazón</b> Mama izquierda	< 5%	< 3%	
<b>Corazón</b> Mama derecha	0%	< 10%	

\*Estos valores se interpretan de la siguiente manera: por ejemplo, V20 < 20% indica que el volumen del pulmón que recibe 20 Gy debe ser menor de 20%, V10 < 35% indica que el volumen del pulmón que recibe 10 Gy debe ser menor de 35%.

#### *Toxicidad cardíaca*

La complicación aguda es la pericarditis; a nivel coronario la toxicidad tiene un periodo de latencia de 10 años o más. La muerte de origen cardiaco en

pacientes radiadas se documentó antes de 1980 con el uso de técnicas 2D antiguas. Los volúmenes establecidos para prescripción se presentan en la **tabla 1**.<sup>6,7</sup>

### Segundos primarios

El riesgo absoluto es relativamente bajo (1.13 RR); el aumento de la supervivencia de las pacientes obliga a mejorar las técnicas de radiación para evitar los tejidos sanos.<sup>8,9</sup>

## **XV. Tratamiento del cáncer de mama metastásico**

### **Introducción**

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

Esta etapa de la enfermedad no es curable; sin embargo, en coincidencia con la introducción de novedosos y más eficaces tratamientos sistémicos, en las dos últimas décadas se ha observado una mejoría en la supervivencia.<sup>2,3</sup>

Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

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

Los factores clínico-patológicos más importantes para decidir la mejor estrategia terapéutica son:<sup>1,4</sup>

- Edad.
- Síntomas relacionados con la enfermedad y estado funcional.
- Enfermedades concomitantes.
- Intervalo libre de enfermedad.
- Número y localización de metástasis.
- Tratamiento previo y respuesta al mismo.
- Receptores hormonales y HER-2 neu.
- Preferencias de la paciente.

En pacientes con recurrencia tumoral se recomienda 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 alrededor de 30% de los casos cambia su inmunofenotipo. Lo anterior significa que

en una proporción importante de pacientes deberá modificarse el tratamiento evitando terapias insuficientes o excesivas. No se recomienda realizar otros biomarcadores.<sup>1,5-7</sup>

## **Tratamiento de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama**

### ***A. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo***

En general, el tratamiento de elección en este subgrupo es la hormonoterapia dependiendo del estado menstrual. Sin embargo, en las pacientes con síntomas importantes y/o metástasis viscerales de progresión rápida (crisis visceral\*), la quimioterapia de combinación debe ser la primera opción porque produce mayores porcentajes de respuesta y paliación.

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

El tamoxifeno y/o la terapia combinada de tamoxifeno con supresión/ablación ovárica es el tratamiento de elección de primera línea en pacientes sin hormonoterapia previa. En caso de progresión con tamoxifeno, pero con respuesta inicial objetiva a éste, o cuando las pacientes hayan recibido terapia adyuvante previa reciente con este fármaco o exhiban intolerancia al mismo, se podrá indicar la ablación o supresión ovárica.<sup>1-3</sup> y continuar con el tratamiento como se recomienda para pacientes posmenopáusicas.

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

#### ***Primera línea***

El tratamiento recomendado es palbociclib + letrozol.<sup>4</sup> Un inhibidor de aromataza es otra opción en aquellas pacientes para las que no se tenga disponibilidad de palbociclib.<sup>5</sup> En las que recibieron un inhibidor de aromataza en la adyuvancia, es posible usarlo nuevamente en enfermedad metastásica siempre y cuando el intervalo libre de enfermedad sea mayor de 1 año.

Otra posibilidad adicional de primera línea es el fulvestrant, principalmente en pacientes con ausencia de metástasis viscerales.<sup>6</sup>

#### ***Segunda línea***

Si las pacientes ya recibieron un IA no esteroideo (anastrozol/letrozol) o presentan progresión durante el tratamiento adyuvante con IA, son varias las opciones de tratamiento.

- a. IA esteroideos (exemestano).<sup>7,8</sup>
- b. Antiestrógeno puro, fulvestrant.<sup>9</sup>

- c. Exemestano más everolimus.<sup>10,11</sup>
- d. Fulvestrant + palbociclib, siempre y cuando no se hubiera usado algunos de los medicamentos en primera línea.<sup>12</sup>

En las pacientes con respuesta o claro beneficio clínico inicial con hormonoterapia y que progresan con una primera línea, deberá intentarse una segunda, tercera e incluso cuarta líneas hormonales dependiendo del fármaco utilizado previamente, dado que a menudo se obtiene de nuevo respuesta tumoral,<sup>13</sup> lo que significa la posibilidad de supervivencia libre de quimioterapia con mejor calidad de vida. En caso de resistencia comprobada al manejo hormonal deberá cambiarse a quimioterapia. Para las pacientes con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta el máximo beneficio se sugiere continuar con hormonoterapia de mantenimiento y el fármaco elegido se administrará hasta la progresión.

### ***B. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu positivo***

El tratamiento recomendado en este grupo de pacientes es quimioterapia más terapia anti-HER-2 (ver apartado de cáncer de mama HER-2 positivo y receptores hormonales negativos).<sup>1,2</sup>

En pacientes posmenopáusicas en las que no está indicada la quimioterapia se recomienda un inhibidor de aromatasas más lapatinib o trastuzumab.<sup>3,4</sup>

En pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia más terapia anti-HER-2 posterior a finalizar o suspender la quimioterapia se considera adecuado continuar tratamiento con terapia anti-HER-2 más hormonoterapia monodroga.

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

La elección del tratamiento debe tomar en cuenta si se administró tratamiento previo en adyuvancia (**tabla 1**) y el intervalo entre finalizar éste y la recurrencia. En pacientes con un intervalo mayor de 1 año es posible evaluar la reinducción de fármacos, considerando la tolerancia y la dosis acumulada en todos los casos. Para pacientes con tumores triple negativos la única opción de tratamiento es la quimioterapia, sin que sea posible recomendar en la actualidad un esquema o secuencia específicos.<sup>1,2,5</sup>

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

No se recomienda poliquimioterapia de forma estándar. Se prefiere el tratamiento con fármacos monodroga y de forma secuencial debido a su mejor

tolerancia y calidad de vida. El uso de poliquimioterapia debe evaluarse, si las condiciones de la paciente lo permiten, únicamente en aquéllas en las que se busca una rápida respuesta o paliación de síntomas y/o crisis visceral\* y/o en los casos en que se considere que la expectativa de vida sólo permite una oportunidad de tratamiento.<sup>1,2,6,7</sup>

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

En caso de que se elija una combinación se recomienda un taxano más capecitabina o gemcitabina. Ambos esquemas se han asociado con mayores tasas de respuestas e intervalo libre de progresión *versus* taxano como monodroga. La eficacia de ambos esquemas es similar y la elección dependerá de las características de cada paciente y los recursos disponibles.

**Tabla 1. Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo no candidato a hormonoterapia<sup>8-19</sup>**

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

\* En caso de elegir paclitaxel se recomienda de forma semanal.

\*\* Eribulina demostró incremento en la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama triple negativo.

\*\*\* Sólo en tumores triple negativos.

\*Crisis visceral: disfunción orgánica grave representada por síntomas y signos, estudios de laboratorio y enfermedad rápidamente progresiva. La crisis visceral no se refiere exclusivamente a la presencia de metástasis viscerales, sino que implica compromiso visceral significativo que obliga a una terapia eficaz y de acción rápida, en particular si otra opción de tratamiento después de una ulterior progresión no es potencialmente posible.<sup>2</sup>

La elección del tratamiento depende de las características de las pacientes, la tolerancia y respuesta a tratamientos previos así como de la disponibilidad. Los puntos de interés a tomar en cuenta incluyen lo siguiente:

Los mejores resultados con paclitaxel se obtienen cuando se administra de forma semanal.

En pacientes con antecedente de adyuvancia e intervalo libre de enfermedad menor de 1 año no se recomienda la reinducción con fármacos utilizados con anterioridad.

La eribulina es el único fármaco que ha demostrado impacto en supervivencia global en pacientes previamente tratados con taxanos/antraciclinas, sobre todo en población con tumores triple negativo.

Ixabepilona se recomienda como monodroga, excepto en casos en que se desea una rápida paliación, en los que se puede valorar el uso combinado con capecitabina de acuerdo con las características de la paciente.

### ***Sales de platino***

Existen estudios que muestran la efectividad del platino y sus derivados en tumores triple negativos.<sup>20,21</sup> El estudio TNT, un ensayo fase III, evaluó el uso de docetaxel *versus* carboplatino y demostró no superioridad de la sal platinada en población triple negativa no seleccionada (BRCA mutado *versus* mutado); sin embargo, en la población con mutación BRCA presente se observó una superioridad en la supervivencia libre de progresión a favor de carboplatino.<sup>22</sup> Aunque las sales de platino no se recomiendan como terapia de primera línea en población no seleccionada, puede representar una opción en población con la mutación BRCA .

### ***Bevacizumab***

El uso de bevacizumab más un agente de quimioterapia incrementa el control de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión pero no impacta en la supervivencia global como terapia de primera línea en cáncer de mama metastásico.<sup>23-27</sup> Para fines de este Consenso se considera una opción de tratamiento bevacizumab más taxano en pacientes con tumores triple negativo o en aquellas con receptores hormonales positivos que cursan con una evolución clínicamente agresiva y se consideran candidatas a quimioterapia de primera línea.

### ***Duración del tratamiento***

La duración del tratamiento no se ha definido por completo. Varios estudios han demostrado que continuar la quimioterapia puede incrementar el intervalo

libre de progresión, pero sin prolongar la supervivencia.<sup>28,29</sup>

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

#### **D. Cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo**

El tratamiento estándar de primera línea para este grupo de pacientes es docetaxel más trastuzumab y pertuzumab ya que ha demostrado claramente un beneficio en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas.<sup>30,31</sup>

En pacientes que no pueden recibir pertuzumab debe considerarse trastuzumab más taxano como una alternativa.<sup>32</sup> En casos seleccionados, vinorelbina más trastuzumab puede ser una opción cuando el taxano no esté indicado.<sup>33</sup>

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

Los esquemas de tercera línea y subsecuentes se basan en la administración de lapatinib más capecitabina, lapatinib más trastuzumab o trastuzumab más un agente de quimioterapia.<sup>35-37</sup>

En todas las pacientes se recomienda mantener el bloqueo con terapia anti-HER-2 durante todas las fases del tratamiento antineoplásico, excepto en los casos en que este contraindicado, ya que está demostrado su impacto en el control de la enfermedad.<sup>1,2,36,37</sup>

### **Papel de la cirugía en enfermedad metastásica**

El pronóstico de supervivencia para pacientes con cáncer de mama estadio IV ha mejorado en los últimos años. Con tratamiento multimodal se ha reportado supervivencia de 23.4% a 5 años. El papel de la cirugía en pacientes en esta situación es controversial y algunos autores la consideran una opción para aumentar la supervivencia.<sup>1-2</sup>

En pacientes con cáncer de mama metastásico se puede evaluar el tratamiento quirúrgico en tres escenarios:

- a. Resección de enfermedad metastásica (primordialmente hepática y/o pulmonar).
- b. Resección del tumor primario en presencia de metástasis a distancia.
- c. Resección paliativa del tumor en presencia de ulceración o sangrado.

## ***A. Resección de enfermedad metastásica***

### ***Metástasis hepáticas***

Algunas pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico lo presentan a nivel hepático y en una tercera parte de ellas éste es el único sitio de enfermedad a distancia. Muchos estudios han evaluado la resección hepática en pacientes con cáncer de mama metastásico. Se ha reportado que la tasa de supervivencia a 5 años después de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas oscila entre 18% y 61%.<sup>2</sup> Las técnicas quirúrgicas actuales permiten que la resección tenga una mortalidad posoperatoria inferior a 6% y una morbilidad entre 0.8% y 5.4% en centros de referencia.<sup>2</sup> Otra opción válida es utilizar ablación de las metástasis con radiofrecuencia o con termoterapia intersticial inducida con láser, con lo que se reporta supervivencia media de 30 a 60 meses y supervivencia a 5 años de 27% a 41%.<sup>3</sup>

En relación con factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de la resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para la supervivencia en muchos de ellos.<sup>3,4</sup> Otros factores predictores adversos para la supervivencia han sido el estatus de los receptores hormonales, la escasa respuesta a la quimioterapia, la invasión vascular, el número de metástasis y el intervalo libre de enfermedad < 1 año después de la resección primaria de cáncer de mama. Con base en lo anterior, deben considerarse para resección o ablación de metástasis hepáticas por cáncer de mama las pacientes con receptores positivos, intervalo libre de enfermedad > 1 año con una buena respuesta a la quimioterapia preoperatoria y metástasis única u oligometástasis en la que sea posible la resección R0.<sup>2-4</sup>

### ***Metástasis pulmonares***

La resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares puede realizarse con morbilidad y mortalidad bajas. Varios estudios retrospectivos han observado que 15% a 25% de las pacientes con metástasis por cáncer de mama las presentan en pulmón o el espacio pleural. La supervivencia a 5 años alcanza entre 27% y 54%.<sup>5-6</sup>

Un hallazgo común en la mayoría de los estudios que evalúan el papel de la resección de las metástasis pulmonares es que el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de metástasis pulmonares impacta muy significativamente en la supervivencia. Otros factores asociados con mejoría de la supervivencia han sido los RE positivos, positividad para HER-2 neu y metástasis solitarias.<sup>5-6</sup> Como en el caso de las metástasis hepáticas, las

pacientes con metástasis únicas e intervalo libre de enfermedad prolongado deben considerarse candidatas a metastasectomía pulmonar.

### **Otros sitios metastásicos**

Este tipo de grupos son menos estudiados y no han mostrado beneficio en la supervivencia. Un ejemplo corresponde a las metástasis cerebrales ya que estas pacientes tienen un pronóstico desfavorable, si bien se ha sugerido la utilidad de la resección paliativa.<sup>7</sup> Otro ejemplo es el de las metástasis óseas; según varios reportes, en esas pacientes la resección quirúrgica no ha mostrado beneficio en el pronóstico.<sup>8</sup> En ambos casos la radioterapia es la modalidad paliativa de elección. Por otra parte, algunos estudios han encontrado que la resección de metástasis en esternón o caja torácica se asocia con incremento de la supervivencia.<sup>9</sup> Menos estudiadas por su infrecuencia son las metástasis adrenales, ováricas y gastrointestinales; en estos casos no se recomienda la resección salvo en situaciones de paliación de síntomas.

### **B. Resección del tumor primario en enfermedad metastásica**

Éste es un escenario clínico donde las controversias son aún mayores y la evidencia también es escasa ya que las potenciales recomendaciones se basan en estudios retrospectivos con importante sesgo de selección. Varios estudios tanto institucionales como poblacionales han demostrado una ventaja en supervivencia cuando se realiza resección del tumor primario en pacientes con cáncer de mama estadio IV.<sup>10,11</sup> Se plantea que dejar el tumor *in situ* sería fuente de nuevas metástasis, de forma que su remoción reduciría la posibilidad de progresión de la enfermedad. Por otra parte, la reducción del volumen tumoral podría incrementar la eficacia de la quimioterapia al disminuir la probabilidad de aparición de clonas celulares resistentes.<sup>10</sup>

Todos los estudios que evalúan este problema son retrospectivos y las pacientes seleccionadas para cirugía no lo fueron de forma aleatoria sino por el médico tratante, por lo general con base en menor carga tumoral, ausencia de metástasis viscerales y edad más joven, entre otros factores. Estudios que han controlado estadísticamente estas variables no han encontrado beneficio de la remoción del tumor, por lo que debemos esperar los resultados de los estudios prospectivos aleatorizados en curso, indispensables para saber si el tratamiento locorregional puede mejorar el pronóstico en pacientes con cáncer de mama metastásico.<sup>12-14</sup>

Por lo tanto, actualmente se recomendaría la resección del tumor primario en presencia de metástasis con fines paliativos (ulceración o inminente ulceración

del tumor primario) para mejorar la calidad de vida, sin impacto en la supervivencia. Los datos disponibles indican que es razonable seleccionar a pacientes con características clínicas favorables, específicamente edad joven, buen estado general, enfermedad con receptores hormonales positivos, con sólo enfermedad ósea y con volumen tumoral limitado, o bien que hayan recibido tratamiento sistémico inicial y que hayan presentado una respuesta excelente, para ser sometidas a tratamiento locorregional.<sup>10-16</sup>

### ***C. Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica***

En este escenario clínico no hay controversia: la cirugía está indicada cuando exista ulceración del tumor o hemorragia del mismo, si éste es reseccable con baja morbilidad. En caso de tumores primarios no reseccables se puede considerar radioterapia paliativa.

## **Papel de la radioterapia en enfermedad metastásica**

El beneficio de la radioterapia al sitio primario en pacientes con cáncer de mama metastásico es controversial; estudios retrospectivos y prospectivos muestran un resultado positivo en control local, mientras que lo reportado sobre el beneficio en sobrevida global no es consistente, por lo que su indicación debe individualizarse en el marco de un análisis multidisciplinario.<sup>1-3</sup>

El tratamiento de la enfermedad metastásica separa dos grupos de pacientes de acuerdo con diferentes características: el que incluye a pacientes con buenas condiciones generales, tumor primario controlado y enfermedad confinada a tres sitios y otro grupo con mal estado funcional o diseminación metastásica extensa.

En pacientes con primario controlado y enfermedad oligometastásica, está justificado el uso de recursos ablativos como radiocirugía o radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT por sus siglas en inglés), en tanto que pacientes con deterioro clínico o diseminación metastásica múltiple requieren el alivio de síntomas como dolor, sangrado o afección cutánea mediante esquemas cortos de radioterapia paliativa.

### **Metástasis óseas**

Los esquemas de radioterapia paliativa incluyen 37.5 Gy en 15 sesiones, 30 Gy en 10 sesiones, 20 Gy en 5 sesiones o una dosis única de 8 Gy. La efectividad en el control del dolor entre los esquemas se ha demostrado equivalente; sin embargo, mientras más corto sea el curso de radioterapia mayores son las

tasas de retratamiento,<sup>4</sup> por lo que debe considerarse la expectativa de vida para la mejor elección del tratamiento.<sup>5</sup>

### **Metástasis cerebrales**

La cirugía se reserva para lesiones voluminosas, únicas y sintomáticas. Las modalidades de radioterapia comprenden: irradiación a encéfalo total, radiocirugía estereotáctica (SRS) o ambas. La radioterapia a encéfalo total se utiliza en lesiones cerebrales metastásicas múltiples, primario no controlado o mal estado funcional. La radiocirugía estereotáctica generalmente se recomienda para  $\leq 3$  lesiones y  $< 3$  cm.<sup>6</sup>

La radiocirugía mejora la supervivencia en pacientes menores de 50 años. La adición de radioterapia a encéfalo total después de radiocirugía disminuye el riesgo de aparición de nuevas lesiones cerebrales, sin impacto en la supervivencia y con un efecto deletéreo en la memoria del paciente.<sup>7</sup>

La carcinomatosis meníngea es una entidad aparte y se trata con fines paliativos.

### **SBRT en enfermedad oligometastásica**

La enfermedad oligometastásica representa una diseminación metastásica limitada que es potencialmente curable con tratamiento local y que por lo general se describe como  $\leq 5$  sitios metastásicos.

#### **A. SBRT en metástasis hepáticas**

La radioterapia estereotáctica está indicada en pacientes con metástasis hepáticas que no son candidatas a manejo quirúrgico o que rechazan la cirugía. Las condiciones para esta técnica son: mujeres con adecuado estado funcional ECOG 0-1, enfermedad extrahepática ausente o estable,  $\leq 3$  lesiones,  $\leq 3$  cm, buen funcionamiento hepático y volumen hepático  $> 1000$  cm<sup>3</sup>.

El grupo limítrofe incluye: paciente con cuatro lesiones, con diámetro entre 4 y 6 cm, funcionamiento hepático moderado y volumen hepático funcional de 700 a 1000 cm<sup>3</sup>.<sup>8,9</sup>

#### **B. SBRT en metástasis pulmonares**

La SBRT ha demostrado ser superior en control local y supervivencia en comparación con la radioterapia externa y con tasas de control equivalente al tratamiento quirúrgico. La SBRT en metástasis pulmonares da un control local a 1, 3 y 5 años de 80%, 58% y 46% respectivamente. Se asocia con mayor supervivencia en lesiones pequeñas con volumen  $< 11$  cc; una dosis biológica equivalente (BED)  $\geq 100$  Gy resulta en mejor control local.<sup>10</sup> Las

complicaciones son bajas y pueden incluir astenia, adinamia, tos, neumonitis y fractura costal.

### ***C. SBRT en columna***

Las indicaciones abarcan: KPS > 60, con enfermedad metastásica demostrada, lesión única o múltiple ( $\leq 2$  vértebras consecutivas o hasta tres sitios no contiguos), sin datos de compresión medular ni fractura patológica, residual o recurrente posterior a cirugía y con un intervalo mayor de 6 meses en casos de re-irradiación.<sup>11</sup>

### ***Otras lesiones metastásicas***

La radioterapia paliativa se usa también en caso de invasión a piel, tejidos blandos y otros sitios menos frecuentes como lesiones oculares.

## **Bifosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL) en metástasis óseas, adyuvancia y con inhibidores de aromatasa**

Tanto los bifosfonatos como los inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL), permiten mejorar los resultados en el manejo de las metástasis óseas,<sup>1</sup> la hipercalcemia maligna y la salud ósea al reducir la osteopenia u osteoporosis secundarias al tratamiento sistémico.<sup>2,3</sup>

### ***Metástasis óseas***

- Los pacientes con evidencia radiográfica de metástasis óseas deben recibir tratamiento ya sea con denosumab (120 mg subcutáneo cada 4 semanas),<sup>4</sup> ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa [IV] en 15 minutos)<sup>5,6</sup> o pamidronato (90 mg IV en 2 horas) cada 3 a 4 semanas.<sup>5,7</sup>
- La duración total del tratamiento con bifosfonatos debe ser hasta de 2 años. El ácido zoledrónico puede aplicarse cada 3 a 4 semanas o cada 3 meses desde un inicio.<sup>8</sup> Después de 1 año de tratamiento y en caso de enfermedad estable, se recomienda la administración de ácido zoledrónico cada 12 semanas durante el segundo año<sup>9</sup> y después reconsiderar su uso según la actividad de las metástasis óseas. No se conoce la duración óptima del tratamiento con denosumab.

### ***Terapia adyuvante***

La administración de bifosfonatos y denosumab como terapia adyuvante no está recomendada.<sup>10,11</sup>

## ***Pérdida ósea relacionada con los inhibidores de aromatasa (IA)***

Las pacientes que inician con un IA deben someterse a una densitometría mineral ósea (DMO) de cadera y columna,<sup>11-14</sup> así como a evaluación de los factores de riesgo para fractura siguiendo las conductas señaladas en la **figura 1**.

**Figura 1. Flujograma para valorar los riesgos de fractura.**



Se recomienda ácido zoledrónico a 4 mg IV cada 6 meses durante los 5 años de terapia con IA o denosumab 60 mg SC cada 6 meses por 2 años.

La determinación de biomarcadores de recambio óseo no es de uso rutinario en pacientes que reciben IA.<sup>13,14</sup>

### ***Recomendaciones con el uso bifosfonatos e inhibidores de RANKL***<sup>13-15</sup>

- Valoración oral previa a su administración.
- Examen de la cavidad oral cada 6 a 12 meses.
- Evitar las cirugías dentales durante el tratamiento.
- No se recomiendan en pacientes con infecciones orales preexistentes o con mala higiene bucal.
- El ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min.
- Denosumab debe usarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina < 40 ml/min.
- La paciente debe recibir suplemento con calcio (1200 mg) y vitamina D (1000 mg) diariamente.<sup>15</sup>
- Realizar densidad mineral ósea de control cada 1 a 2 años.

## XVI. Cáncer de mama en mujeres jóvenes

Este Consenso considera un corte de edad de 40 años para definir a la paciente joven. 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: fertilidad, autoimagen, percepción de la calidad de vida y objetivos personales, cuando se comparan con mujeres por arriba de este límite de edad.

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

- La edad joven no debe ser por sí sola una razón para prescribir terapia más agresiva que las recomendaciones generales.<sup>1,2</sup>
- Es sumamente 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.
- 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 US y la RM de mama en mujeres jóvenes, en particular en pacientes con tejido mamario extremadamente denso o con predisposición genética.
- Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de las mujeres jóvenes con cáncer de mama temprano –aunque debe individualizarse– no han de diferir de las indicadas para pacientes mayores.
- Aunque la edad joven es un factor de riesgo independiente para la recurrencia local,<sup>3</sup> el tratamiento con cirugía conservadora de mama y radioterapia no afecta la sobrevida total cuando se compara con el tratamiento quirúrgico con mastectomía y debe considerarse una opción para este grupo de pacientes.<sup>4-6</sup>
- En caso de tratamiento con cirugía conservadora, después de finalizar la radioterapia adyuvante se recomienda ofrecer un boost de 16 Gy al lecho tumoral a todas las jóvenes pacientes dado que el riesgo de recurrencia locorregional a 5 años disminuye de modo significativo (de 20 a 10%).<sup>7,8</sup>
- Las pacientes con cáncer de mama hormono-sensible deben recibir terapia endocrina adyuvante por lo menos 5 años (ver sección pertinente).

Si se utiliza un análogo GnRH en este grupo etario, debe administrarse mensualmente (no cada 3 meses) para optimizar la supresión y eficacia ovárica.<sup>9</sup> Se debe verificar que la supresión ovárica sea adecuada con la medición de niveles de estradiol (meses 0, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60).<sup>10</sup> En casos de supresión inadecuada, es necesario discutir estrategias alternativas (ooforectomía o continuación con tamoxifeno solo).

- Las indicaciones para quimioterapia y radioterapia adyuvante son las mismas que para otras pacientes. Las recomendaciones para el manejo del cáncer de mama avanzado tampoco difieren de las de otro grupo etario (ver secciones pertinentes).
- 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).
- 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.
- Todas las mujeres jóvenes deben ser informadas y aconsejadas acerca de los riesgos y síntomas relacionados de amenorrea y menopausia prematura resultantes del tratamiento sistémico antes de iniciarlo (quimioterapia o terapia endocrina).
- Debe recomendarse a las mujeres jóvenes que reciban asesoramiento especializado en fertilidad y anticoncepción antes de tomar cualquier decisión de tratamiento.
- Se puede considerar la administración concomitante de análogos GnRH de forma mensual con quimioterapia en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama interesadas en preservar la función ovárica y/o la fertilidad.<sup>11</sup> Su empleo en pacientes con receptores hormonales positivos y negativos no confiere riesgo de recurrencia.<sup>12,13</sup>
- 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: DIU (T de cobre). El uso de DIU con levonorgestrel es controvertido.
  - Otra opción para pacientes con fertilidad no satisfecha: preservativo (considerar fallas relacionadas con el empleo incorrecto).

- Interrogar sobre uso de anticonceptivos hormonales y recomendar suspensión.
- Las pacientes deben ser informadas de la posibilidad de embarazo aun durante la terapia endocrina a pesar de presentar amenorrea y de la necesidad de un anticonceptivo no hormonal adecuado.
- Se recomienda realizar una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento sistémico con quimioterapia y/u hormonoterapia.
- No se ha demostrado detrimento en el pronóstico de pacientes con embarazos subsecuentes al diagnóstico de cáncer de mama.<sup>14,15</sup> Los médicos deben discutir caso por caso esta posibilidad con las interesadas en buscar un embarazo y no desalentar su deseo de maternidad.<sup>1,16</sup>
- El tiempo de la búsqueda del embarazo debe ser personalizado tomando en cuenta la edad y la reserva ovárica de la paciente, los tratamientos anti-neoplásicos previos y el tiempo de su finalización, así como el riesgo individual de recaída.<sup>16</sup> En general, se recomienda buscar el embarazo 2 a 3 años después del término de la quimioterapia en pacientes con tumores hormono-negativos.<sup>17</sup> Para pacientes con cáncer de mama hormono-sensible, está activo el estudio POSITIVE que permite suspender de forma temporal el tratamiento anti-hormonal por 2 años.<sup>18</sup>
- 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).

## **XVII. Tratamiento en pacientes de edad avanzada**

Este Consenso considera un corte de edad de más de 70 años para definir “mujer de edad avanzada”. Este grupo de pacientes corresponde a un grupo heterogéneo en el que la edad fisiológica no necesariamente es un reflejo de la edad biológica. Existe una división general de la población anciana<sup>1</sup> en la que se establece una relación directa entre edad y expectativa de vida: a) ancianas jóvenes: 65 a 75 años con expectativa de 15 años, b) ancianas mayores: 76-85 años con expectativa de 10 años y c) ancianas viejas: > 85 años con expectativa de 5 años.

De acuerdo con Balducci,<sup>2</sup> esta población se clasifica de la siguiente forma:

- Sanas: son funcionalmente independientes, sin grandes comorbilidades; son candidatas a recibir tratamiento onco-específico en condiciones estándar.

- Vulnerables: son pacientes parcialmente independientes con no más de dos comorbilidades; se benefician de un tratamiento modificado con intención curativa.
- Frágiles: pacientes dependientes con tres o más comorbilidades o presencia de un síndrome geriátrico, por lo que son candidatas a tratamiento sintomático y/o paliativo.

La evidencia<sup>3-5</sup> científica actual no permite establecer recomendaciones de tratamiento específico para esta población debido a que este grupo de pacientes raramente se incluye en la mayoría de los estudios clínicos. Sin embargo, se sugiere tomar en cuenta los siguientes factores:<sup>6-10</sup>

La edad por sí misma no debe dictar la decisión de tratamiento;<sup>5</sup> se sugiere realizar una evaluación geriátrica para definir si la paciente es sana, frágil o vulnerable, lo que permitirá otorgar un tratamiento en el que se evaluarán comorbilidades<sup>4,5</sup> para obtener mejores índices terapéuticos. Es necesario explicar a la paciente y sus familiares los objetivos del tratamiento; aquellas con expectativa de vida > 10 años deben recibir el mismo manejo que las jóvenes.<sup>5</sup>

En la **tabla 1** ([www.mycarg.org](http://www.mycarg.org))<sup>11,12</sup> se relaciona el estado funcional (Cancer and Aging Research Group), la evaluación geriátrica y el predictor de toxicidad por quimioterapia.

**Tabla 1. Predictores de toxicidad por quimioterapia en pacientes de edad avanzada CARG (Cancer and Aging Research Group)<sup>12</sup>**

Edad > 72 años
Cáncer GI o GU
Quimioterapia estándar
Poliquimioterapia
Hemoglobina < 10 g/dL en hombres < 11 g/dL en mujeres
Depuración de creatinina < 34 mL/min
Disfunción auditiva
Impedimento funcional > 1 caída en 6 meses IADL: necesidad de ayuda en actividades básicas MOS: limitación para caminar una cuadra MOS: disminución de actividad social por disfuncionalidad física o emocional

IADL: Instrumental activities of daily living; GI: gastrointestinal; GU: genitourinario; MOS: Medical Outcomes Study.

### **Cirugía en mujeres de edad avanzada**

De acuerdo con la literatura reciente, la recomendación en este grupo de pacientes es que la edad no es un factor que determine la elección del tratamiento quirúrgico; el riesgo debe evaluarse con base en las comorbilidades<sup>6</sup> y en algunos casos se considera la alternativa del tratamiento médico.

### **Tratamiento sistémico**

Las recomendaciones específicas para las pacientes geriátricas con base en su estado general se muestran en la **tabla 2**.

El tratamiento endocrino definitivo o primario se recomienda en pacientes no operables, con receptores hormonales positivos y expectativa de vida menor de 2 años.

En pacientes con T < 1 cm, N0, de bajo grado o pacientes con comorbilidades graves puede omitirse la hormonoterapia adyuvante.

Debe considerarse el tratamiento con quimioterapia convencional en toda paciente con expectativa de vida mayor de 10 años (ePrognosis.ucsf.edu; riesgo de mortalidad a 10 años < 5%).

### **Radioterapia en mujeres de edad avanzada**

De acuerdo con las guías<sup>6</sup> de Society of Geriatric Oncology (SIOG)/European Society of Breast Cancer (EUSOMA) de 2012,<sup>3</sup> el tratamiento del cáncer de mama en este grupo etario debe realizarse en función de la evaluación geriátrica. En la **tabla 2** se propone el tratamiento de radioterapia.

### **Recomendaciones de radioterapia**

En las mujeres manejadas con cirugía conservadora,<sup>10</sup> la administración del tratamiento adyuvante de radioterapia impacta en el control locorregional sin que exista beneficio en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad a distancia, por lo que está indicado en pacientes con los siguientes criterios:<sup>11-13</sup>

- Mujeres  $\geq$  70 años, ganglios clínicamente negativos, RE+, T1 (categoría 1), margen negativo y que estén dispuestas a tomar el tratamiento endocrino.
- Disposición a aceptar recurrencia local de 10% a 10 años.

Para las pacientes sometidas a mastectomía se emplearán los mismos criterios para indicar la radioterapia; debe considerarse la condición clínica y las comorbilidades para valorar esquemas de hipofraccionamiento en algunos casos. En las pacientes frágiles que no sean candidatas a cirugía

por la condición general o las comorbilidades puede valorarse administrar únicamente radioterapia.<sup>14</sup>

**Tabla 2. Algoritmo de manejo en pacientes ancianas con cáncer de mama<sup>2</sup>**

Estado general	Perfil biológico	Adyuvancia		Enfermedad metastásica
		Tratamiento sistémico	Esquema de radioterapia	
Sanas	TN	N+ → A-Tax	Radical, dosis convencionales	QT en monodrogas secuenciales
	HER2+ ER+	NO → QT baja toxicidad QT + T HT IA		QT/HT + T HT IA
Vulnerables	TN	N+ → QT monodroga	Valorar dosis convencionales versus hipofraccionamiento	QT en monodrogas secuenciales
	HER2+	NO → vigilancia N+ → QT monodroga + T o T NO → vigilancia		QT monodroga + T o T monodroga
	ER+	HT IA		HT IA
Frágiles	ER+	Considerar HT IA	Esquemas de hipofraccionamiento versus vigilancia	Considerar HT IA
	ER-	Vigilancia		Vigilancia

A: antraciclina; ER: receptor de estrógeno; HT: hormonoterapia; IA: inhibidor de aromatasas; N: ganglios; T: trastuzumab; Tax: taxano; TN: triple negativo; QT: quimioterapia.

## XVIII. Cáncer de mama en el hombre

El cáncer mamario en el hombre representa menos de 1% del total de los casos de cáncer de mama.<sup>1</sup> Los principales factores de riesgo son

mutación del gen *BRCA 2*, síndrome de Klinefelter, criptorquidia, radioterapia previa en tórax y uso de estrógenos exógenos.<sup>2,3</sup>

El tipo histológico predominante es el ductal invasor, presente en alrededor de 90% de los casos. La gran mayoría tiene receptores hormonales positivos (90% a 95%), mientras que HER-2 neu es positivo sólo en 11% de los tumores.

El tratamiento del cáncer mamario en el hombre ha sido prácticamente “extrapolado” de los datos disponibles del cáncer mamario en la mujer y se trata etapa por etapa de manera semejante, tomando en cuenta la edad y el estado general de salud del paciente, así como las características patológicas del tumor, incluida la expresión de receptores hormonales y HER-2 neu.

El tratamiento local recomendado es la mastectomía radical modificada con ganglio centinela o disección axilar de acuerdo con el estadio clínico. La cirugía conservadora de la mama no está indicada. Las recomendaciones de radioterapia incluyen: tamaño tumoral grande, extensión a piel, areola o músculo pectoral mayor, compromiso ganglionar, localización retroareolar y compromiso de los márgenes quirúrgicos.<sup>4</sup>

El manejo sistémico adyuvante sigue los mismos lineamientos que en la mujer. Se recomienda tamoxifeno por 5 años como estándar en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos. El uso de tamoxifeno por 10 años también sigue los mismos lineamientos que en la mujer. Los inhibidores de aromataza no están indicados. No se recomienda el empleo de plataformas genómicas para decisión de tratamiento adyuvante como Oncotype, Mamaprint o Endopredict, ya que no existe información suficiente para evaluar su utilidad. Por otra parte, a pesar de que no hay evidencia del beneficio de trastuzumab adyuvante en hombres con cáncer de mama HER-2 neu positivo, debe considerarse su empleo según las indicaciones establecidas.<sup>4</sup>

En cuanto al cáncer de mama localmente avanzado, muchos pacientes se diagnostican en esa etapa y deben tratarse siguiendo los lineamientos propuestos para la mujer.

En la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos se considera que el tamoxifeno es el tratamiento de elección, excepto en los casos de tumores en rápido crecimiento o con metástasis viscerales, en los que es necesario buscar una pronta respuesta objetiva con terapia citotóxica. Finalmente, en pacientes con receptores negativos u hormonorrefractarios, la quimioterapia con esquemas y dosis iguales que los utilizados en la mujer es el tratamiento de elección. Los pacientes con tumor HER-2 neu positivo deberán ser valorados para agregar trastuzumab y pertuzumab a su manejo sistémico con base en los mismos lineamientos que para la mujer.<sup>5</sup>

## XIX. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia

### Lineamientos generales

- Se define como cáncer asociado al embarazo aquel que se diagnostica durante el periodo de gestación, la lactancia o dentro del primer año posterior al parto.<sup>1</sup>
- Los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia dificultan y retrasan el diagnóstico.<sup>1,2</sup>
- El estudio de imagen inicial preferido es el ultrasonido mamario.<sup>1,2</sup>
- La mastografía deberá realizarse con protección abdominal y solicitarse si hay sospecha de multicentricidad o bilateralidad.
- Para corroborar el diagnóstico se prefiere una biopsia por aguja de corte; es importante comunicar el estado de gravidez de la paciente al servicio de patología que manejará los especímenes.<sup>2,3</sup>
- Los estudios de extensión sugeridos son:<sup>4,5</sup>
  - o Telerradiografía de tórax con protección abdominal.
  - o Ultrasonido hepático.
  - o Resonancia magnética de columna toracolumbar sin medio de contraste en caso de sospecha de enfermedad ósea.
- Deben evitarse los estudios de tomografía computarizada y de medicina nuclear.<sup>4,5</sup>
- El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario e incluir al grupo oncológico y el obstétrico.<sup>5</sup>

### Cirugía

- La cirugía es un procedimiento seguro durante cualquier trimestre del embarazo.<sup>4,6</sup> Sin embargo, la cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y tercer trimestres de la gestación seguida de radioterapia al finalizar el embarazo.<sup>5</sup>
- El tratamiento axilar estándar es la disección de niveles I y II. La información científica es limitada en cuanto a la realización de ganglio centinela durante el embarazo. No obstante, algunos centros han tenido experiencia con el uso de colorantes vitales como el azul patente y el de metileno. El radiocoloide tecnecio 99 puede ser utilizado en el tercer trimestre de la gestación; se estima que la exposición del feto a la radiación es de 4.3 mGy.<sup>4,6,7</sup>

## **Radioterapia**

El tratamiento con radioterapia está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad y la inducción de neoplasias malignas, así como alteraciones hematológicas.<sup>8</sup>

## **Tratamiento sistémico**

### *Quimioterapia*

- La quimioterapia se recomienda a partir del segundo trimestre de la gestación.<sup>4,9,10</sup>
- Los esquemas basados en antraciclinas son los recomendados. Existe poca experiencia con la administración de taxanos durante el embarazo; están indicados cuando existe progresión o contraindicación para el uso de antraciclinas.<sup>6,10,11</sup>
- Debe evitarse la administración de quimioterapia después de la semana 35 de gestación a fin de evitar complicaciones obstétricas.<sup>12</sup>
- La exposición a quimioterapia in utero a partir del segundo trimestre no afecta el desarrollo cognitivo, cardíaco y físico de los niños.<sup>13</sup>

### *Terapias biológicas*

- Está contraindicado el uso de trastuzumab adyuvante. No se recomienda el empleo de ninguna otra terapia biológica durante el embarazo.<sup>14</sup>
- Terapia endocrina
- La administración de tamoxifeno durante el embarazo está contraindicada.<sup>4</sup>

### *Antieméticos y terapias de soporte*

- El uso de bifosfonatos no se recomienda.<sup>4</sup>
- Los antieméticos y los factores estimulantes de colonias deben utilizarse de acuerdo con las recomendaciones de manejo habitual.<sup>4,15</sup>

### *Parto y lactancia*

- La lactancia debe evitarse si la paciente está recibiendo terapia sistémica o radioterapia.<sup>10</sup>

## **Pronóstico**

- La terminación temprana del embarazo no mejora la supervivencia.<sup>16</sup>
- Existe información contradictoria para considerar la presencia de embarazo por sí sola como un factor de mal pronóstico independiente.<sup>16,17</sup>

## XX. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

Al concluir el tratamiento primario para el cáncer de mama, habitualmente con cirugía, quimioterapia y radioterapia, inicia la etapa de vigilancia y control denominada “seguimiento”.

En la **tabla 1** se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes. Es importante destacar que la aparición de metástasis luego del tratamiento primario adecuado es ajena al accionar médico; además, anticipar el diagnóstico de la recaída no aumenta la supervivencia ni la calidad de vida.

**Tabla 1. Recomendaciones para el seguimiento**

Procedimiento	Frecuencia
Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término de su tratamiento radical
Examen físico	Primeros 2 años cada 3 a 4 meses. Tercero a quinto años cada 6 meses. A partir del quinto año, anual
Autoexploración mamaria	Mensual
Mamografía	Anual
Marcadores tumorales	No se recomiendan
TAC de tórax, abdomen, PET, centellografía ósea y enzimas hepáticas	Sólo si hay sintomatología específica
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	En cada consulta

## XXI. Terapia hormonal de reemplazo (THR)

Se ha demostrado que la administración de THR incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama (HR 1.66) y de muerte por la misma enfermedad (HR 1.22) relacionado con su base de estrógenos.<sup>1</sup> El riesgo es aplicable a las diversas presentaciones (oral, vaginal, transdérmica);<sup>2,3</sup> asimismo, se reconoce

que es mayor en usuarias actuales con más de 5 años de terapia hormonal combinada (estrógenos y progesterona; HR 2).<sup>4,5</sup>

Existen pocos estudios del empleo de THR en mujeres con antecedente de cáncer de mama, la mayoría retrospectivos o prospectivos no controlados.<sup>2-8</sup> Por otra parte sólo hay dos estudios aleatorizados pero con resultados contradictorios, lo que dificulta establecer conclusiones basadas en evidencia. Hasta ahora únicamente uno de ellos demuestra un mayor riesgo: el estudio HABITS, el cual es un estudio doble ciego en sobrevivientes de cáncer con THR que fue detenido en 2003 por el incremento del riesgo de cáncer.<sup>9</sup> Una actualización de este estudio demostró un aumento acumulado a 5 años de la incidencia de nuevos eventos de cáncer en sobrevivientes con uso de THR (22.2% en brazo con THR vs. 8% en grupo de control),<sup>10</sup> lo cual resultó estadísticamente significativo.

Aunque se ha utilizado tibolona como alternativa para el manejo de síntomas menopáusicos, su administración no se recomienda debido a un incremento del riesgo de recurrencia tanto locorregional como sistémica (HR 1.4) en mujeres con antecedente de cáncer de mama según los resultados del estudio LIBERATE.<sup>11</sup>

Con base en todo lo anterior, las guías internacionales y este Consenso contraindican el uso de THR en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama.

## **XXII. Genética y cáncer mamario**

Del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, 5% a 10% forman parte de un síndrome hereditario y 25% a 40% de ellas son menores de 35 años de edad. Aproximadamente 20% de los pacientes tienen familiares de primero o segundo grado con antecedente de cáncer de mama, lo que se considera una presentación familiar. En este caso las edades al momento del diagnóstico coinciden con lo esperado para la población general e incluso pueden identificarse factores de riesgo que contribuyan al desarrollo de esta enfermedad, distinta a los síndromes de cáncer hereditario.<sup>1,2</sup>

Los genes relacionados con el cáncer hereditario de mama pueden dividirse en los que confieren alta susceptibilidad para el desarrollo de cáncer (mayor de 50%) (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *NF1*, *PTEN*, *TP53* y *STK11*), moderada susceptibilidad (20-50%) (*ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD50* y *NBS1*) y baja susceptibilidad (menos de 20%) (*FGFR2*, *LSP1*, *MAP3K1*, *TGFB1* y *TOX3*).<sup>3</sup>

La prevalencia de la mutación germinal de los genes *BRCA1* y *BRCA2* en la población general se ha calculado en 0.1% a 0.2% y las mutaciones en estos genes son responsables de 3 a 8% de todos los casos de cáncer de mama. Sin

embargo, las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* explican hasta 60% de las presentaciones hereditarias de cáncer de mama y causan el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario (SCMOH). Cuando se es portador de mutaciones patogénicas en el gen *BRCA1*, se tiene un riesgo acumulado (70 años) para el desarrollo de cáncer de mama de hasta 85% y para *BRCA2* de hasta 80%. Para cáncer de ovario, el riesgo es de hasta 44% con *BRCA1* y de 27% con *BRCA2*. Otros tumores asociados son: cáncer de orofaringe, páncreas y vía biliar, colon, gástrico, próstata, endometrio y piel (melanoma).

El SCMOH tiene un mecanismo de herencia autosómica dominante, por lo que los familiares de primer grado de las pacientes portadoras tienen un riesgo de 50% de heredarlo.<sup>4,5</sup> Es esencial que el personal médico y paramédico identifique a pacientes con alto riesgo de padecer cáncer hereditario para su canalización al servicio de Genética, donde deberá preguntarse acerca de antecedentes heredofamiliares oncológicos como parte de la valoración. El tipo de cáncer y la edad al momento del diagnóstico en los familiares son claves para la integración de un síndrome de cáncer hereditario. En algunos casos puede no haber antecedentes de cáncer en la familia, pero esto no excluye la posibilidad de que se trate de un síndrome de cáncer hereditario.

Al confirmarse que una paciente es de riesgo alto, se propondrá la realización del estudio molecular de acuerdo con el gen/síndrome que se sospeche, iniciando siempre con una paciente afectada (si está disponible).<sup>6</sup> Es importante que el paciente reciba asesoramiento genético antes de que se someta a un estudio molecular y en cuanto se tengan los resultados del mismo. El no obtener una evaluación de riesgos de forma completa ha dado lugar a resultados no deseados, que incluyen solicitud de pruebas equivocadas (recuérdese que no todos los casos se deben a mutaciones en los genes *BRCA*), efectos emocionales negativos, directrices de gestión médica incorrectas e interpretación errada de las pruebas. Lo anterior implica recursos perdidos (proveedor, tiempo, dinero), diagnósticos de cáncer tardío en caso de falsos negativos y cirugías reductoras de riesgo innecesarias debido a falsos positivos.

Por otra parte, los paneles multigenes para cáncer hereditario, que se ofrecen como parte de los servicios clínicos, pueden tener un papel importante para el diagnóstico de estas pacientes; sin embargo, en la actualización más reciente sobre valoración del riesgo familiar de cáncer de mama y ovario emitida por NCCN se mencionan las limitaciones de los paneles: desconocimiento del nivel de riesgo para muchos genes, falta de guías clínicas y alto porcentaje de variantes de significado clínico incierto que pueden obtenerse al realizar este tipo de estudios. Estas mismas guías especifican que los paneles multigenes

sólo deben ser ordenados por un genetista con experiencia en el tema para una interpretación cuidadosa de los resultados, igual que el consiguiente asesoramiento, en particular cuando se encuentran mutaciones en genes de riesgo moderado o pacientes con resultados negativos.<sup>7,8</sup> Se debe elegir un laboratorio con experiencia en la realización e interpretación correcta de estas pruebas por el riesgo de falsos positivos o negativos que lleven a emitir recomendaciones equivocadas a las pacientes. Este estudio no es un tamizaje que pueda ofrecerse a la población general, ya que su costo es muy elevado y los beneficios para las pacientes de bajo riesgo son escasos.

Recientemente se han identificado mutaciones en *BRCA1/2* que son más frecuentes en algunas poblaciones, llamadas mutaciones fundadoras. En población mexicana, la pérdida de los exones 9 a 12 del gen *BRCA1* corresponde aproximadamente a 10% de las mutaciones encontradas en este gen. Sin embargo, aún se recomienda que el estudio de *BRCA1/2* sea completo (secuenciación y búsqueda de deleciones y duplicaciones) ya que no hay una distribución preferencial de mutaciones y las mutaciones fundadoras sólo se encuentran en un porcentaje de la población.<sup>9</sup>

Las pacientes deben cumplir ciertas características para ser consideradas candidatas a estudio molecular (**tabla 1**).<sup>4-6</sup> Los antecedentes familiares y personales permiten anticipar de forma empírica la posibilidad de obtener un resultado positivo e informativo. Una vez efectuado el diagnóstico molecular se dará nuevamente asesoramiento genético, con particular interés en los aspectos psicológicos que implica una prueba predictiva. Una prueba molecular de este tipo puede tener tres tipos de resultados: positiva para una mutación deletérea, negativa o con identificación de variantes de significado incierto (VUS por sus iniciales en inglés). Un resultado negativo para los genes *BRCA* no excluye la posibilidad de mutaciones en otros genes. Un reporte de VUS conlleva incertidumbre respecto al riesgo de padecer cáncer y la conducta médica a seguir.

**Tabla 1. Características clínicas de pacientes con sospecha de SCMOH.**

Pacientes con cáncer de mama antes de los 40 años y por lo menos uno de los siguientes criterios: antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia o neoplasia relacionada (ovario, orofaringe, páncreas y vía biliar, colon, gástrico, próstata, endometrio y piel [melanoma]) en dos o más familiares de primero o segundo grado.

Presencia de neoplasia multifocal o bilateral.

Presencia de dos o más tumores primarios en la misma paciente.

Cáncer de mama a edad temprana y cáncer de ovario/trompas de Falopio o carcinomatosis peritoneal en la misma rama familiar.

Pertenecer a grupos con alto riesgo, como judíos Ashkenazi.

Mujeres  $\leq$  60 años con tumores de mama triple negativo (mayor probabilidad de encontrar mutación en *BRCA1*) y que expresen citoqueratina 5/6.

En varones: cáncer de próstata a edad temprana y Gleason  $\geq$  7; antecedente familiar de cáncer de mama y/o cáncer de mama en varones.

Individuos que pertenezcan a familias con mutación conocida en genes de susceptibilidad.

Por tanto, se recomienda mantener el seguimiento a la paciente con dicho resultado, en espera de la generación de mayor información acerca del impacto de la variante en la función del gen.<sup>10</sup> Un resultado positivo que implique la identificación de una mutación en *BRCA1* y/o *BRCA2* tiene el potencial de personalizar la elección del tratamiento, el seguimiento, las opciones de planificación familiar y/o reproducción, así como la elección de opciones de reducción de riesgo.<sup>11</sup> El fenotipo triple negativo se relaciona principalmente con mutaciones en *BRCA1*. Hasta 20% de las pacientes con esta histología tumoral son portadoras de mutaciones germinales y, por tanto, esta característica debe incluirse en los criterios diagnósticos, independientemente de la historia familiar (**tabla 1**).<sup>12,13</sup>

En relación con el seguimiento, se recomienda iniciar con autoexploración mensual a partir de los 18 años, examen clínico anual o semestral, así como mastografía e IRM de mamas a partir de los 25 años. Sin embargo, la edad de inicio puede ser acorde con la edad más temprana de presentación en la familia. La evidencia actual resalta la utilidad de la IRM en el diagnóstico de pacientes con mutaciones en *BRCA1/BRCA2*, sobre todo menores de 40 años, por lo que está indicada como parte del seguimiento. Otras opciones preventivas en pacientes portadoras de mutaciones son la quimioprevención con el uso de tamoxifeno, la mastectomía reductora de riesgo y la combinación de mastectomía/ooforectomía-salpingectomía. Estos procedimientos sólo deben ser considerados en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionadas por un equipo multidisciplinario, con base en el riesgo objetivo de desarrollar cáncer mamario, así como el deseo personal de la paciente después del asesoramiento genético. Aunque el estudio molecular no se traduzca en beneficios directos a la paciente, la extensión a la familia permite llevar a cabo medidas de reducción de riesgo.<sup>14-16</sup>

El asesoramiento pre-prueba molecular en cualquiera de las circunstancias por las cuales sea indicada debe acompañarse de la exacta información del estudio molecular, el significado y posible manejo del resultado de las pruebas ofrecidas, bajo el marco legal de la firma del consentimiento informado que garantice la autonomía de cada paciente.

## **XXIII. Aspectos psicooncológicos en cáncer mamario**

### ***Introducción***

La psicooncología es una especialidad que se encarga de los aspectos psicológicos, sociales, culturales, antropológicos, ético-espirituales y de la sexualidad de los pacientes con cáncer.<sup>1</sup> En este contexto, el diagnóstico de cáncer mamario posee un significado amenazador para la paciente y se presenta como un riesgo prematuro de muerte. Este efecto depende de una variedad de factores como la edad, la situación socioeconómica, el afrontamiento ante la enfermedad y el apoyo social y emocional que la paciente tenga.<sup>2</sup>

### ***Problemas psicológicos***

Entre los problemas psicológicos más prevalentes en pacientes con cáncer de mama está el distrés, definido por la *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) “como una experiencia emocional desagradable de naturaleza psicológica (cognitiva, conductual, emocional), social y/o espiritual, que interfiere con la capacidad para enfrentar el cáncer, sus síntomas físicos y/o su tratamiento”.<sup>3</sup>

En este grupo de pacientes el distrés, la depresión y la ansiedad constituyen los problemas de salud mental más prevalentes que se encuentran estrechamente vinculados entre sí<sup>4-6</sup> y se asocian con trastornos del sueño, dolor y fatiga. Esto se observa principalmente en el subgrupo de pacientes con cáncer metastásico y hay afectaciones en la imagen corporal y el bienestar psicosocial.<sup>7</sup> El diagnóstico y el tratamiento de estas patologías son fundamentales, así como el tipo de afrontamiento de la paciente ya que puede influir en la duración de la estancia hospitalaria, el autocuidado, la adhesión terapéutica y la calidad de vida.<sup>8</sup>

Las pacientes jóvenes (menores de 40 años) experimentan efectos en la sexualidad, sintomatología depresiva, ansiedad, alteraciones en la imagen corporal, problemas de relación de pareja y para el cuidado de los hijos, estigmatización y sensación de discriminación.<sup>9,10</sup> Las sobrevivientes de esta enfermedad

pueden presentar sintomatología ansiosa, menor función ejecutiva, alteraciones en la memoria de trabajo y problemas de concentración en comparación con las mujeres sin antecedentes de cáncer.

Por otra parte, se ha identificado que los cuidadores primarios de este grupo de pacientes pueden sufrir afectaciones psicosociales como ansiedad, depresión y sobrecarga. Se ha reportado que el cáncer impacta significativamente en la relación de pareja;<sup>11</sup> las más afectadas son aquellas que tienen pocas habilidades de resolución de problemas, dificultades conyugales previas al diagnóstico y que difieren en sus percepciones y expectativas respecto al cáncer.<sup>12,13</sup>

### ***Evaluación***

A continuación se enumeran cuatro herramientas breves de detección que pueden ser utilizadas para identificar a los pacientes y parejas con necesidades de intervención psicosocial:

- Termómetro de distrés (Holland, 1999) para identificar el nivel de malestar emocional; validado para población mexicana por Almanza-Muñoz, Juárez y Pérez (2008).<sup>14</sup>
- Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) (Zigmond y Snaith, 1983) para identificar sintomatología ansiosa y depresiva; validada para población mexicana por Galindo y colaboradores (2015).<sup>15</sup>
- Escala de evaluación de desgaste de Zarit (1980) para las parejas de las pacientes que llevan el rol de cuidadores primarios; validada para población mexicana por Galindo y colaboradores (2014).<sup>16</sup>
- Escala de ajuste diádico (DAS) (1976) para evaluar la calidad de la relación de pareja; validada en población mexicana por Moral de la Rubia (2009).<sup>17</sup>

### ***Terapia psicológica***

La terapia cognitivo-conductual (TCC) se considera la alternativa terapéutica para la población oncológica que presenta afectaciones psicológicas. El objetivo de esta terapia es modificar las cogniciones y conductas que compliquen los problemas de salud a través de técnicas basadas en la investigación científica; busca corregir patrones de pensamiento y creencias irracionales asociadas con el aspecto físico, el atractivo y la valía, mediante el mejoramiento de los recursos de afrontamiento y la promoción de la autorregulación emocional.

Los objetivos de la TCC en cáncer se dividen en dos grupos: 1) abordaje de problemas psicológicos asociados al diagnóstico, el tratamiento y el periodo de seguimiento, y 2) manejo de efectos secundarios del tratamiento oncológico como náusea, vómito, dolor, insomnio, incontinencia y disfunción sexual.

Estas pacientes pueden beneficiarse de diferentes formas de intervención psicológica profesional, que pueden clasificarse de la manera siguiente:

- Intervenciones educativo-informativas (*counselling*).
- Intervenciones psicoterapéuticas individuales (conductuales, cognitivas, dinámicas).
- Intervenciones mediadas por procesos psicológicos en grupo.<sup>18,19</sup>

La TCC modifica los patrones que contribuyen a los problemas; también puede emplear principios del condicionamiento y el aprendizaje para modificar comportamientos problemáticos.<sup>20</sup>

Existe suficiente evidencia de que los programas cognitivo-conductuales son eficaces para mejorar el control de algunos síntomas, el estado afectivo relacionado con situaciones concretas y el afrontamiento de la enfermedad en sus diversas fases.<sup>21</sup> Se recomienda realizar más estudios para incrementar la evidencia en población mexicana respecto a los efectos a largo plazo y en grupos de pacientes poco representados (**tabla 1**). Finalmente, la terapia de dignidad ha mostrado un efecto positivo en el bienestar emocional en pacientes con cáncer avanzado y en cuidados paliativos.

**Tabla 1. Evaluación y tratamiento psicooncológico**  
**Pacientes con cáncer de mama**

Objetivo	Instrumento	Periodo de tratamiento	Alternativas terapéuticas
Evaluar el nivel de malestar emocional, necesidades, apoyo social y afrontamiento	Termómetro de distrés	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico</li> <li>• Inicio de tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Información</li> <li>• Psico-educación</li> <li>• Validación emocional</li> <li>• Técnicas de relación</li> </ul>
Evaluar el nivel de síntomas de ansiedad y depresión	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodo de tratamiento</li> <li>• Recurrencia de la enfermedad</li> </ul>	Terapia cognitivo conductual, psiquiatría y/o neurología

### Parejas y cuidadores primarios informales de las pacientes

Objetivo	Instrumento	Fase de tratamiento	Alternativas terapéuticas
Conocer el grado de ajuste (acuerdo) que consideran las parejas dentro de su relación	Escala de ajuste diádico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico</li> <li>• Inicio de tratamiento</li> <li>• Periodo de tratamiento</li> </ul> Tratamiento paliativo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Información</li> <li>• Psico-educación</li> <li>• Terapia cognitivo conductual</li> </ul> Terapia de dignidad
Evaluar el nivel de sobrecarga asociado con el cuidado de la paciente	Escala de evaluación de desgaste de Zarit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodo de tratamiento</li> <li>• Tratamiento paliativo</li> </ul>	Terapia cognitivo conductual

## XXIV. Rehabilitación física de la paciente con cáncer de mama

Los avances en los tratamientos y el incremento de la supervivencia de las pacientes con cáncer demandan que los métodos de rehabilitación sean cada vez más efectivos para lograr una mejor calidad de vida tanto en las supervivientes de la enfermedad como en pacientes en etapa terminal.

Después de los procedimientos quirúrgicos pueden presentarse complicaciones, algunas de las cuales se relacionan exclusivamente con la mama y otras con la disección ganglionar axilar. Algunas de estas complicaciones son:

- Infección de las heridas.
- Seromas.
- Hematomas.
- Plexopatía braquial.
- Disminución de los arcos de movimiento del miembro superior.
- Alteraciones de la sensibilidad en el miembro afectado.
- Dolor neuropático.
- Linfedema.

### *Linfedema*

El linfedema es una complicación común después de una cirugía ganglionar axilar por cáncer de mama. En la actualidad, la rehabilitación indicada es poco

conocida y por ello su incidencia es mayor de la que existiría si se realizara una adecuada prevención.

De 13% a 27% de las pacientes con disección axilar presentarán linfedema;<sup>1,2</sup> el riesgo se incrementa según sean la extensión de la disección axilar y la radioterapia. Por otra parte, el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de padecerlo hasta en 80% de los casos y además limitan los resultados del tratamiento.

El linfedema tiene como complicaciones:<sup>3</sup>

- Trastorno de la imagen corporal.
- Baja autoestima situacional y crónica.
- Riesgo de compromiso de la dignidad humana.
- Deterioro de la interacción social.
- Disfunción sexual.
- Trastorno de la identidad personal.
- Intolerancia a la actividad.
- Déficit de autocuidado.

### ***Etapas del linfedema:***

Etapa 0

- No hay datos clínicos de linfedema.

Etapa I: reversible

- Aumento evidente de volumen.
- Por lo general la elevación del miembro reduce el edema, pero no detiene su progresión.

Etapa II: espontáneamente irreversible

- Volumen del miembro aumentado significativamente.
- La elevación del miembro ya no reduce el edema.

Etapa III: elefantiasis linfoestática

- El miembro se hincha de manera exagerada.
- Incapacidad física.

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

La paciente debe empezar a mover el brazo desde el primer día posquirúrgico: flexión y extensión de hombro con el codo flexionado a 90 grados. No debe hacer movimientos de abducción de hombro por 7 días, ya que los capilares linfáticos en la axila tardan ese tiempo en restablecerse.<sup>4</sup>

A partir del octavo día 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 ([www.asociacionlinfaticademexico.org](http://www.asociacionlinfaticademexico.org)).

Los cuidados preventivos en el brazo, el pecho y la espalda del lado de la cirugía para disminuir el riesgo de linfedema son:

- Evitar esfuerzos (cargar máximo 5 kg).
- Evitar heridas, quemaduras, picaduras de insectos.
- No dormir sobre el brazo afectado.
- No utilizar joyas ni reloj.
- Mantener el peso ideal.
- No aplicar calor en el cuadrante afectado.
- No extraer sangre del brazo afectado.
- No realizar tratamientos de acupuntura en el cuadrante ni en el miembro afectado.
- Utilizar manga de compresión al viajar y hacer ejercicio.
- No usar diuréticos, salvo indicación médica muy necesaria.

Si el brazo aumenta de volumen, cambia de color o su temperatura se eleva, acudir al médico.

La manga de compresión preventiva debe usarse para hacer ejercicio, viajar y realizar las labores pesadas del hogar.

La manga preventiva debe ser especial para linfedema (compresión: 20 a 30 mmHg) y ser recetada por un especialista en linfedema.

El tratamiento indicado para linfedema es la terapia descongestionante compleja (TDC).<sup>5,6</sup> Aunque el linfedema no tiene curación, este tratamiento puede reducir el edema y mantenerlo controlado.

Los cuatro componentes de la TDC son:

- El meticuloso cuidado de las uñas y la piel del cuadrante afectado.
- El drenaje linfático manual (DLM).
- La terapia compresiva con vendas de tracción corta o Circaid y prendas de compresión médica.
- Ejercicios linfoquinéticos.<sup>7</sup>

Esta terapia es suave, no invasiva y en la mayoría de los casos devuelve a la paciente el control sobre su linfedema y la reincorpora a una vida funcional.

Una paciente que ya tiene linfedema debe recibir tratamiento antes de usar una manga. El uso de la manga sin tratamiento edematiza la mano y hacer pensar a la paciente y el médico que la manga no funciona.

La presoterapia secuencial (PTS) forma parte complementaria del drenaje linfático manual (DLM), consensada bajo una presión de trabajo entre 20 y 40 mmHg con una duración de 20 a 45 minutos promedio.

Es importante que todos los pacientes intervenidos por un tumor que puede provocar linfedema reciban la información relativa al riesgo de desarrollarlo y sean advertidos de las normas de prevención y cuidados.

Pacientes que requieren rehabilitación física inmediata:<sup>8</sup>

1. Individuos que se hayan sometido a mastectomía, disección ganglionar y/o radioterapia.
2. Pacientes con dolor y/o neuropatías.
3. Con índice de masa corporal  $> 25 \text{ kg/m}^2$ .

### ***Terapia descongestionante compleja y terapia física como tratamiento paliativo en pacientes con actividad tumoral y en etapa terminal***

La intención de esta terapia en pacientes con enfermedad avanzada o en etapa terminal es mantener la autosuficiencia el mayor tiempo posible, preservando la movilidad y la fuerza muscular y disminuyendo notablemente el dolor. Si bien el linfedema no mejorará de modo considerable, es factible mantener un buen control del mismo.

## **XXV. Cuidados paliativos en cáncer de mama metastásico**

Las múltiples opciones actuales de tratamiento hacen posible que la evolución de las mujeres con cáncer de mama metastásico sea prolongada, con periodos en los que la enfermedad puede estabilizarse sin que ello signifique la ausencia de otros síntomas. El énfasis del tratamiento oncológico está dirigido al control del tumor; sin embargo, el alivio de otros problemas que impactan la calidad de vida con frecuencia es de interés secundario.<sup>1</sup>

Los cuidados paliativos constituyen un planteamiento orientado a mejorar la calidad de vida y el manejo de síntomas de los pacientes que presentan enfermedades neoplásicas o crónico-degenerativas incurables. Su esencia es ofrecer un abordaje integral y transdisciplinario para proveerles prevención y alivio del dolor, el sufrimiento y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales asociados a su enfermedad.<sup>2</sup>

De acuerdo con múltiples estudios, la integración temprana de los cuidados paliativos al manejo de los pacientes con cáncer puede mejorar la calidad de vida, el control sintomático, la satisfacción del paciente y su familia, la atención al final de la vida, la supervivencia y los costos económicos.<sup>3</sup> La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) ha emitido

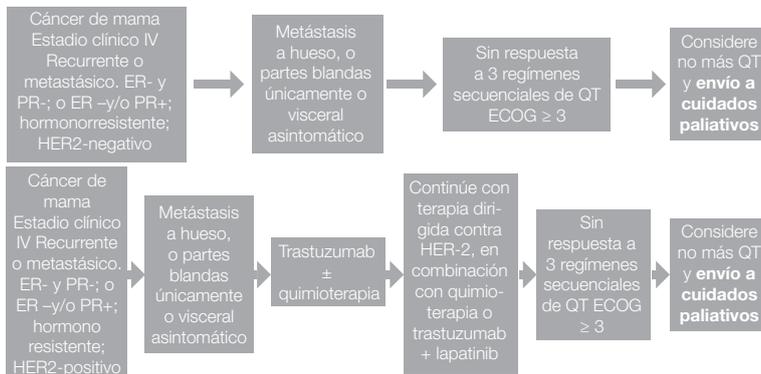
una recomendación provisional para incluir los cuidados paliativos tempranamente en el manejo oncológico,<sup>4</sup> lo que evidencia que el oncólogo tiene un importante papel en la atención paliativa básica como parte de su práctica clínica.

### **Evaluación paliativa por el oncólogo**

La evaluación paliativa se realiza mediante un examen estructurado acerca de la presencia de dolor y otros síntomas. La revaloración periódica de la sintomatología es importante, lo mismo que el mantenimiento de una comunicación abierta con el paciente y su familia. De acuerdo con las guías clínicas de la NCCN para cuidados paliativos,<sup>5</sup> en el seguimiento de los pacientes con cáncer avanzado o recurrente el oncólogo deberá establecer una rutina para la detección de uno o más de los siguientes problemas: descontrol de síntomas, distrés relacionado con el cáncer o su tratamiento, comorbilidades físicas, psicológicas o psiquiátricas graves, expectativa de vida menor de 6 meses, progresión de la enfermedad, así como preocupaciones familiares sobre su evolución y decisiones del tratamiento, además de la solicitud del paciente o su familia de cuidados paliativos.

La discusión de la evaluación oncológica-paliativa integral debe incluir la revisión de riesgos y beneficios del tratamiento antitumoral y su pronóstico, asegurando que la paciente y su familia comprenden la incurabilidad de la enfermedad. En este contexto debe considerarse la opinión del oncólogo acerca del beneficio del envío a cuidados paliativos (**figura 1**).<sup>6</sup>

**Figura 1. Criterios para envío a cuidados paliativos en pacientes con cáncer de mama avanzado o recurrente.<sup>6</sup>**



\*Modificado de Clinical practice guidelines in oncology NCCN Guidelines versión 3.2015.

## Manejo de síntomas por el oncólogo

Los síntomas de la paciente con cáncer de mama son variados y cambiantes durante el proceso de la enfermedad, pero se acentúan conforme ésta progresa y en la fase terminal. Dolor, depresión, ansiedad, fatiga, disnea, insomnio, náusea y pérdida de peso son síntomas frecuentes que ocasionan cada vez mayor dependencia de las pacientes y contribuyen de manera importante a incrementar su sufrimiento. Otros síntomas relacionados con compresión medular, metástasis cerebrales, linfedema y anemia impactan también negativamente en su calidad de vida.<sup>5</sup>

### ***Dolor***

El dolor por cáncer es un síndrome caracterizado por una constelación de síntomas y signos y está presente hasta en 70% de las pacientes con cáncer de mama avanzado debido a la progresión de la enfermedad.<sup>5</sup> Es importante realizar una buena semiología para identificar las características del dolor, así como aspectos psicológicos y sociales que pudieran influir en él, además de establecer metas realistas de tratamiento y la revaloración periódica de la paciente. La **figura 2** muestra algunas recomendaciones para el manejo del síntoma, enfatizando la necesidad de consultar a los especialistas en dolor y cuidados paliativos en casos complejos.<sup>5</sup>

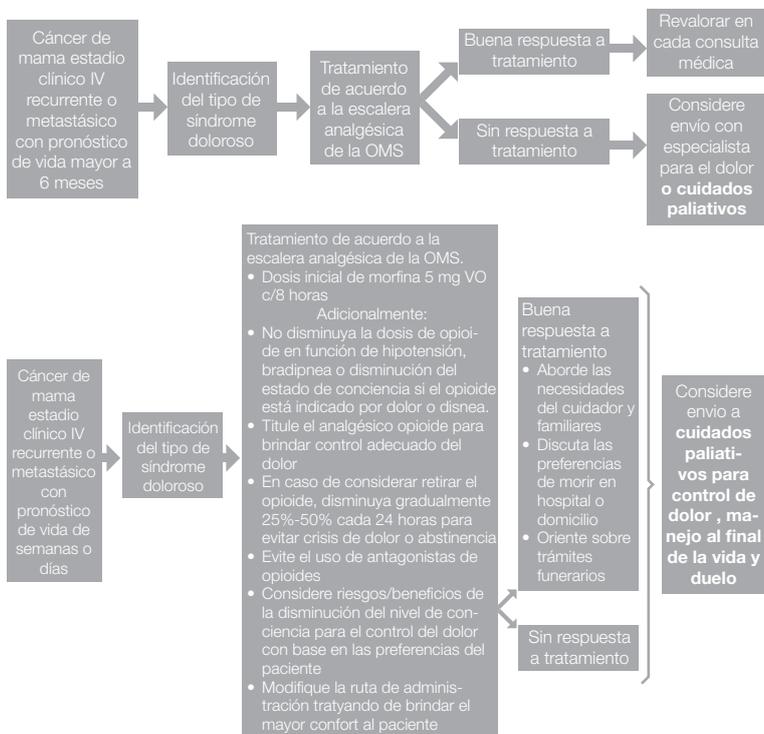
### ***Disnea***

La disnea es un síntoma frecuente en pacientes con cáncer de mama metastásico a pulmón. La Asociación Americana de Tórax la define como “la experiencia subjetiva de malestar respiratorio que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían de intensidad”. Siempre debe considerarse el tratamiento de las causas subyacentes (anemia, insuficiencia cardíaca, asma, infección pulmonar, etc.). En la **figura 3** se presenta el flujograma sugerido para el manejo de este síntoma.<sup>5</sup>

### ***Anorexia***

La anorexia y la pérdida de peso son comunes en pacientes con cáncer avanzado; contribuyen a la sensación de cansancio de los pacientes y son parte importante de las preocupaciones de los familiares. El acetato de meggestrol estimula el apetito pero no mejora la calidad de vida ni la masa muscular y aumenta el riesgo de edema y fenómenos tromboembólicos. Los corticoesteroides mejoran el apetito pero su uso prolongado ocasiona múltiples efectos secundarios.

**Figura 2. Dolor.**

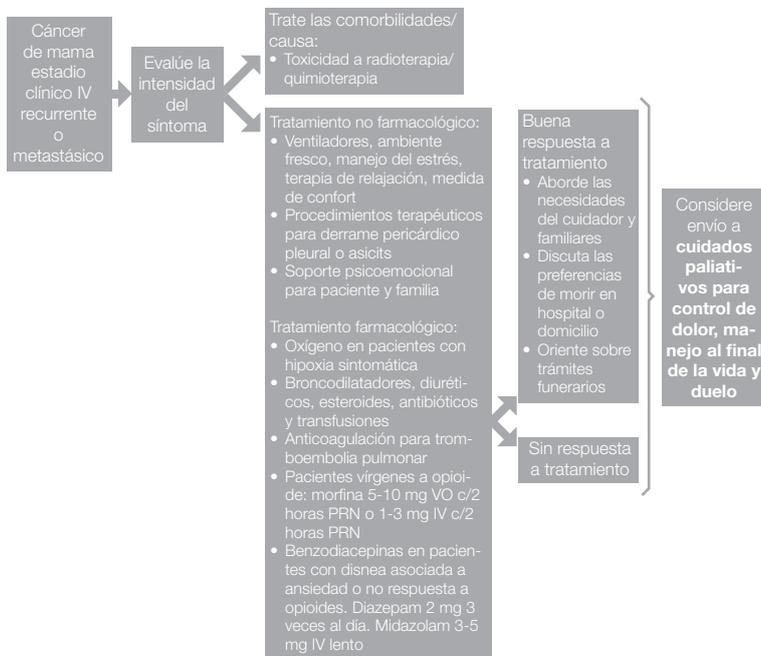


\*Modificado de Clinical practice guidelines in oncology. Versión 1.2016.

## **Delirium**

El delirium es la complicación neuropsiquiátrica más frecuente en las pacientes con cáncer de mama avanzado metastásico. Se caracteriza por disfunción cerebral global con fluctuaciones en el estado de alerta, la atención, el pensamiento, la percepción, la memoria, el comportamiento psicomotor, las emociones y el ciclo de sueño-vigilia. La mayor parte de las veces su etiología es multifactorial: puede ser ocasionado directamente por alteraciones en el SNC (metástasis) o por efecto indirecto de la enfermedad o su tratamiento. El delirium puede ser hiperactivo, hipoactivo o mixto; este último es el más común. El delirium hipoactivo está subdiagnosticado en pacientes con cáncer avanzado en cuidados paliativos. Existen diferentes instrumentos de tamizaje para la evaluación del delirium, el más simple de los cuales es el Método de Evaluación de Confusión (CAM).<sup>7</sup>

**Figura 3. Disnea.**



\*Modificado de Clinical practice guidelines in oncology. Versión 1.2016.

### Criterios de envío a cuidados paliativos de pacientes ambulatorias

La interacción con los especialistas en cuidados paliativos enriquecerá la práctica de la oncología en síntomas de difícil control, en algunas situaciones al final de la vida y durante el duelo. Se han sugerido criterios mayores y menores que orientan al oncólogo acerca de cuándo enviar a una paciente a cuidados paliativos. La **tabla 1** resume los criterios mayores según un panel de expertos.<sup>8</sup>

**Tabla 1. Criterios mayores para envío a cuidados paliativos**

Criterios basados en las necesidades del paciente
Sintomatología física grave (p. ej., dolor, disnea, náusea 7/10)
Síntomas emocionales intensos (depresión, ansiedad 7/10)
Solicitud del paciente de adelantar la muerte
Distrés emocional o espiritual severo
Orientación de directrices avanzadas y toma de decisiones

Por solicitud del paciente

Delirium

Metástasis cerebrales o leptomenígeas

Compresión medular

### **Crterios basados en el pronóstico**

Paciente con diagnóstico de cáncer avanzado incurable con esperanza de vida menor de 1 año

Cáncer metastásico avanzado con progresión de la enfermedad a pesar de tercera línea de tratamiento

El enfoque sintomático paliativo, además de mejorar la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama, puede ayudarlas a ellas y sus familias a tener una visión realista de las metas de tratamiento a corto y largo plazo. También puede ayudar al oncólogo a incorporar aspectos esenciales en la atención de sus pacientes y acompañarlas en las distintas etapas de la enfermedad. Aunque los síntomas contenidos en esta sección no abarcan la totalidad de problemas presentes en las mujeres con cáncer de mama avanzado, dan una visión general del abordaje sintomático paliativo para oncólogos.

## REFERENCIAS

### I. Introducción

1. Primer Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Inst. Nal Cancerol (Mex) 1995;41(3):136-145.
2. Primera Revisión del Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Ginecol Obst Méx 2002;70:349-358.
3. Segunda Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2006;5(supl 2).
4. Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2008;7(supl 6).
5. Cuarta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2011;10(supl 6).
6. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Quinta Revisión. Rev Gamo 2013;12(supl 3).
7. Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Sexta Revisión. Rev Gamo 2015;14(supl 2).
8. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA-2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud 2003:6-7.

### II. Epidemiología

1. Globocan 2014, International Agency for Research on Cancer Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. Golditz G, Baer H, Tamimi R. Cancer Epidemiology and Prevention, 3rd ed, New York: Oxford Press, 2006.
3. Bray F, Piñeros M. Cancer patterns: trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. Salud Pub Mex 2016;58:104-118.
4. Ford D, Easton DF, Bishop D, et al. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 1994;343:692.
5. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana- Hurtado L, et al. The Burden of Cancer in Mexico, 1990-2013. Salud Pub Mex 2016;58:118-131.
6. Mohar-Bentacourt A, Rodríguez-Cuevas S, Barrera-Franco JL. Registro hospitalario interinstitucional de cáncer de mama, grupo de 10 mil pacientes. Presentado en el 34º Congreso Nacional de Oncología, Tijuana, B. C., 21 de octubre de 2016.

### III. Información y educación

1. Ramos AK, Correa A, Trinidad N. Perspectives on Breast Health Education and Services Among Recent Hispanic Immigrant Women in the Midwest: a Qualitative Study in Lancaster County, Nebraska. J. Cancer Educ. Published on line July 22-2015.
2. Curbow B, Garza MA, Mc Donnell K, Benz Scott L, Coyney CA. Community-based cancer screening programs in older populations: Making progress but can we do better? J Prev Med 2004;38:676-693.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud.
4. Guía de práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).
5. Haines A. Identification assessment and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. BMJ 2014;349:g6608.
6. Aguilar-Cordero MJ, González-Jiménez E, García-López AP. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. Nutr Hosp 2011;26(4):899-903.
7. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, et al. Global burden of cancer attributable to high body mass, index in 2012: a population based study. Lancet Oncol 2015;16(1):36-46.
8. Blair CK, Robien K, Inove-Choi, Rahn W, et al. Physical inactivity and risk of poor quality of life among elderly cancer survivors compared to women without cancer. The Iowa Women's Health Study. J Cancer Surviv. Published on line may 25-2015.
9. Ortiz SP, Torres-Mejía G, Mainero F et al. Actividad física y cáncer de mama en mujeres mexicanas. Salud Pub Mex 2008;50(2).
10. Casla-Barrio S, Sampedro-Molinuelo J et al. Cáncer de mama y ejercicio físico. Estudio piloto. Rev Andal Med Deporte 2012;5(4):134-139.
11. Elme A, Utraiainen M et al. Obesity and physical inactivity are related to impaired physical health of breast cancer survivors. Anticancer Res 2013;33:1595-602.

### IV. Prevención primaria del cáncer mamario

1. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97(22):1652-1962.

2. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA 1 and BRCA. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286(18):2251-2256.
3. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer related risks in people with a family history of breast cancer. Clinical Guideline Published: 25 June 2013. nice.org.uk/guidance/cg164.
4. Visvanathan K, Hurler P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic intervention for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2942-2962.
5. Invasive Breast Cancer 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
6. Nelson HD, Smith B, Griffin J, and Rongweil Fu. 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;158:604-614.
7. Barrer-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger M, et al. Effects of raloxifene of cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women for the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) Trial Investigators. *N Eng J Med* 2006;355:125-37.
8. Ettinger B, Black DM , Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3 year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282(7):637-645.
9. Martino S, Cauley J, Barret-Connor E, Powles T, Mershon J. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(23):1751-1761.
10. Vogel V, Costantino J, Wickerham L, Cronin W, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing Breast Cancer. *Cancer Prev Res* 2010;3(6):696-706.
11. Goss P, Ingle J , Alés-Martínez J, Cheung A, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-2391.
12. Cuzick J, Sestak I, Forbes J, Dowsett M, Knox J, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1041-48.

#### **V. Diagnóstico temprano. Evaluación de la mama por imagen**

1. Nelson HD, Tyne K, Naik A, et al. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151(10):727-737, W237-42.
2. Miller AB. Conundrums in screening for cancer. Mini review. *Int J Cancer* 2010;126:1039-1046.
3. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;(22):79-86.
4. Welch HG. Over-diagnosis and mammography screening. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:605-613.
5. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7(1):21-32.
6. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-1783.
7. Fenton JJ, Xing G, Elmore JG, et al. Short-term outcomes of screening mammography using computer-aided detection: a population-based study of medicare enrollees. *Ann Intern Med* 2013;158(8):580-587.
8. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, et al. TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital Mammography in the UK NHS Breast Screening Programme—a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess* 2015;19(4):i-xxv.
9. Hooley RJ, Scoutt LM, Philpotts LE. Breast Ultrasound. *State of the ART. Radiology* 2013;268.
10. Stafford RJ, Whitman GJ. Ultrasound physics and technology in breast imaging. *Ultrasound Clin* 2011;6(3):299-312.
11. Raza S, Chikarmane SA, Neilsen SS, et al. BI-RADS 3, 4, and 5 lesions: value of US in management follow-up and outcome. *Radiology* 2008;248(3):773-781.
12. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric, and contralateral breast cancers: bilateral whole-breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology* 2002;224(2):569-576.
13. Bream R, Lenihan M, Lieberman J, et al. Screening breast ultrasound: Past, present, and future. *AJR* 2015;204:234-240.
14. Ecanow JS, Abe H, et al. Axillary staging of breast cancer: what the radiologist should know. *Radiographics* 2013;33:1589-1612.
15. Rosen PP. Pathologic examination of breast and lymph node specimens. In: *Rosen's breast pathology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2009, 1077-1089.
16. Akıncı M, Bulut SP, Erözgen F, et al. Predictive value of fine needle aspiration biopsy of axillary lymph nodes in preoperative breast cancer staging. *Ulus Cerrahi Derg* 2016;32:191-196.
17. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18-27.

18. Jansen SA, Shirmauchi A, Zak L, et al. Kinetic curves of malignant lesions are not consistent across MRI systems: need for improved standardization of breast dynamic contrast-enhanced MRI acquisition. *AJR* 2009;193:832-839.
19. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, et al. Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS lexicon. *Cancer* 2009;115:1363-1380.
20. Abramson RG, Arlinghaus LR, Weis JA, et al. Current and emerging quantitative magnetic resonance imaging methods for assessing and predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy. *Breast Cancer* 2012;2012(4):139-154.
21. Brasic N, Wisner DJ, Joe BN. Breast MR imaging for extent of disease assessment in patients with newly diagnosed breast cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013;21(3):519-532.

#### **VI. Lesión sospechosa no palpable**

1. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, Secretaría de Salud, México.
2. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, et al. Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. *Ann Intern Med* 2010;152(4):238-246.
3. Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D, et al. Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101;3:291-297.

#### **VII. Estudio histopatológico**

1. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology, American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline of margins of breast-conserving with whole breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2016;34:4040-4046.
2. Lester S, Bose S, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *AJCC/UICC TNM 7<sup>th</sup> Ed.* January 2016.
3. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH and van de Vijver MJ (eds). *WHO Classification of Tumours of the Breast*, IARC, Lyon, 2012.
4. Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariable analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914-1921.
5. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26:259-271.
6. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4414-4422.
7. Ueng SH, Mezzetti H, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:893-907.
8. Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1561.
9. Tarek MA, Abdel-Fatah, Powe AG. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007;31:417-426.
10. Zhong F, Rui Bi, Yu B, Cheng Y. Carcinoma arising in microglandular adenosis of the breast: triple negative phenotype with variable morphology. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(9):6149-6156.
11. Salarieh, Sneige N. Breast carcinoma arising in microglandular adenosis. A review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1397-1399.
12. Lester SC, Bose S, Chen YY, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(1):15-25.
13. Dadmanesh F, Fan X, Dastane A, et al. Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:26-30.
14. Grin A, Horne G, Ennis M, O'Malley FP. Measuring extent of ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. A comparison of four methods. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:31-37.
15. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-2274.
16. The Consensus Conference Committee. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Cancer* 1997;80:1798-1802.
17. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 2003;186:337-343.
18. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-1474.
19. Motomura K, Nagumo S, Konoike Y, et al. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:350-353.

20. Pérez-Sánchez VM, Vela-Chávez TA, Villarreal-Colin P. Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico. *Med Oncol* 2010;27(2):233-236.
21. Cserni G. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:17-34.
22. Reintgen M, Kerivan L, et al. Breast lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Clin Breast Cancer* 2016;16(3):155-165.
23. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907-922.
24. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-145.
25. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol* 2008;21:S8-S15.
26. McCarty KS, Jr., Miller L, et al. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:716-721.
27. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-168.
28. Kos S, Dabbs DJ. Biomarker assessment and molecular testing for prognostication in breast cancer. *Histopathology* 2016;68:70-85.
29. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, 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. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:241-256.
30. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, 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;31(31):3997-4013.
31. 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;103:1656-1664.
32. Penault-Llorca F, Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology* 2017;49(2):166-171. doi: 10.1016/j.pathol.2016.11.006.
33. Jang MH, Kim HJ, et al. A comparison of Ki 67 counting methods in luminal Breast Cancer: The Average Method vs. the Hot Spot Method. *PLoS One* 2017;12(2):e0172031.
34. Brown R. Quality management in immunohistochemistry. In: Quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction. The College of American Pathologists 2005;93-110.
35. Arnould L, Roger P, Mac Grogan G, et al. Accuracy of Her2 status determination on breast core-needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH). *Mod Pathol* 2012;25:675-682.
36. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406(6797):747-752.
37. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52:67-81.
38. Marchio C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. *Diagnostic Histopathology* 2008;14(5):202-213.
39. Geyer FC, Marchio C, Reiss-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology* 2009;41:77-88.
40. Barghava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation index of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:444-455.
41. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients. High prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index and parity. *Cancer* 2011;117:3658-3669.
42. 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):482-488.
43. Goldhirsch A, Winer EP, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus of the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9):2206-2223.
44. Coates AS, Winer EP, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus of the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015; 26(8):1533-1546.
45. Senkus E, Kyriades S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 5):v8-v30.
46. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123(1):236-240.

47. Nielsen TO, Hse FD, Jensen K, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Can Res* 2004;10:5367-5374.
48. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2011;16(suppl 1):61-70.
49. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750-2767.
50. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: How special are they? *Mol Oncol* 2010;4:192-208.
51. Cadoo KA, McArdle O, O'Shea AM, et al. Management of unusual histological types of breast cancer. *Oncologist* 2012;17(9):1135-1145.
52. Christgen M, Steinemann D. Lobular breast cancer. Clinical, molecular and morphological characteristics. *Pathol Res Pract* 2016; 212(7):583-597.
53. Sgroi DC. Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2010;5:193-221.
54. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010;57(2):171-192.
55. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Invasive Breast Cancer Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(3):324-354.
56. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):8-30.
57. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1134-1150.
58. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. 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;26(8):1533-1546.
59. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(27):2817-2826.
60. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(23):3726-3734.
61. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2005-2014.
62. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(25):1999-2009.
63. Mitterperger L, de Ronde JJ, Nieuwland M, et al. Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh frozen matched tissue. *PLoS one*. 2011;6(2):e17163.
64. Sapino A, Roepman P, Linn SC, et al. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *The Journal of molecular diagnostics: JMD*. 2014;16(2):190-197.
65. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(8):717-729.
66. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res*. 2011;17(18):6012-6020.
67. Dubsky P, Filipits M, Jakesz R, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(3):640-647.
68. Martin M, Brase JC, Calvo L, et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res*. 2014;16(2):R38.
69. Genomic Health, Breast & Colon Pathology Guidelines. [http://breast-cancer.oncotypedx.com/en-US/Professional Invasive/Ordering/-/media/Files/ ODX-Breast/GHI020-INTPathologyReport.pdf](http://breast-cancer.oncotypedx.com/en-US/Professional%20Invasive/Ordering/-/media/Files/ODX-Breast/GHI020-INTPathologyReport.pdf)

#### **VIII. Clasificación TNM**

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010:347-376.
2. Giuliano A, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017 Mar 14. doi: 10.3322/caac.21393.

#### **Tratamiento del cáncer mamario y manejo interdisciplinario**

1. Unger-Saldana K, et al. Health delay and its effect on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. *Cancer* 2015;121(13):2198-2206.

## **IX. Carcinoma in situ**

1. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol* 2016;23(12):3801-3810.
2. Wang SY, Chu H, Shamiyan T, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(7):507-516.
3. Badruddoja M. Ductal carcinoma in situ of the breast: a surgical perspective. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:761364. doi:10.1155/2012/761364.
4. Skandarajah AR, Mann B. Selective use whole breast radiotherapy after breast conserving surgery for invasive breast cancer and DCIS. *Surgeon* 2013;11(5):278-285.
5. Cutuli B, et al. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014;112:1-8.
6. Allred D, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(suppl 1):S36[A30].
7. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-2391.
8. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):405-416.

## **XI. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II**

### **Cirugía conservadora y radical**

1. Toth BA, Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048-1053.
2. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003;83:885-899.
3. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010;251:632-639.
4. Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148-150.
5. Alm El-Din MA, Taghian AG. Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:229-235.
6. Sabel MS. Surgical considerations in early-stage breast cancer: lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:10-19.
7. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(3):704-716.
8. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:553-564.
9. Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* 2008;143:38-45.

### **Cirugía oncoplástica**

1. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, et al. Improving breast cancer surgery: A classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1375-1391.
2. Giacalone PL, Roger P, Dubon O et al. Comparative study of the accuracy of breast reconstruction in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):605-614.
3. Rietjens M, Urban CA, Petit JY, et al. Long-term oncologic results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 2007;16(4):387-395.
4. Acea B. Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, 2ª edición. Elsevier Masson, 2009.
5. Staub G, Fitoussi A, Falcou MC, Salmon RJ. Breast cancer surgery: use of mammoplasty. Results. Series of 298 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;53(2):124-134.
6. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of breast surgery. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag eds., 2006.
7. Andree C, Farhadi J, Goossens D, et al. A position statement on optimizing the role of oncoplastic breast surgery. *Eplasty* 2012;12:e40.
8. Eaton BR, Losken A, Okwan-Duodu D, et al. Local recurrence patterns in breast cancer patients treated with oncoplastic reduction mammoplasty and radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:93-99.
9. Pezner RD, Tan MC, Clancy SL, et al. Radiation therapy for breast cancer patients who undergo oncoplastic surgery. *Am J Clin Oncol* 2013;36:535-539.
10. Schaverien MV, Stallard S, Dodwell D, Doughty JC. Use of boost radiotherapy in oncoplastic breast-conserving surgery. A systematic review. *EJSO* 2013;39:1179-1185.

### Tratamiento quirúrgico de la axila

1. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
2. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:67S-70S.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-933.
4. Kuehn, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252-259.
5. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Eng J Med* 2003;349:546-553.
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.
7. Kargozaran H, Shah M, Li Y, et al. Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Res* 2007;143:126-129.
8. Meyer-Rochow GY, Martin RC, Harman CR. Sentinel node biopsy in breast cancer: validation study and comparison of blue dye alone with triple modality localization. *ANZ J Surg* 2003;73:815-818.
9. Krikanova M, Biggar M, Moss D, et al. Accuracy of sentinel node biopsy for breast cancer using blue dye alone. *Breast J* 2010;16:384-388.
10. DuPont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic zapping: institutional volume index. *J Surg Res* 2001;97:92-96.
11. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569-575.
12. Bundred NJ, Barnes NL, Rutgers E, Donker M. Is axillary lymph node clearance required in node-positive breast cancer? *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(1):55-61.
13. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial: identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer* 2013;49:2093-2100.
14. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-1310.

### Reconstrucción mamaria

1. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara B J, et al. A paradigm shift in U.S. breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:15-23.
2. Chang EI, Liu TS, Festekjian JH, et al. Effects of radiation therapy for breast cancer based on type of free flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(1):1e-8e.
3. Card A, Crosby MA, Liu J, et al. Reduced incidence of breast cancer-related lymphedema following mastectomy and breast reconstruction versus mastectomy alone. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(6):1169-1178.
4. Garvey PB, Villa MT, Rozanski AT, et al. The advantages of free abdominal-based flaps over implants for breast reconstruction in obese patients. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(5):991-1000.
5. Seth AK, Hirsch EM, Kim JYS, et al. Long-term outcomes following fat grafting in prosthetic breast reconstruction: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(5):984-990.
6. Parikh RP, Doren EL, Mooney BS, et al. Differentiating fat necrosis from recurrent malignancy in fat-grafted breasts: an imaging classification system to guide management. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):761-772.
7. Kronowitz SJ. Current status of implant-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):513-523.
8. Kronowitz SJ. Current status of autologous tissue-based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(2):282-292.
9. Hu E, Alderman AK. Breast reconstruction. *Surg Clin N Am* 2007;87:453-467.
10. Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, Allen RJ. Breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap: History and an update on current technique. *JPRAS* 2006;59:571-579.
11. Blondeel N, Vanderstraeten GG, Monstrey SJ, Van Landuyt K, et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997;50(5):322-330.
12. Nahabedian MY, Momen B, Galidino G, et al. Breast reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: patient selection, choice of flap, and outcome. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(2):466-475.
13. Evans GRD, David CL, Loyer EM, et al. The long-term effects of internal mammary chain irradiation and its role in the vascular supply of the pedicled transverse rectus abdominis musculocutaneous flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1995;35:342-348.
14. Neligan PC. Preoperative imaging techniques for perforator selection in abdomen-based microsurgical breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2010;37(4):581-591.
15. Padubidri AN, Yetman R, Browne E, et al. Complications of postmastectomy breast reconstructions in smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(2):342-349.

16. Santamaría-Linares E, Ramirez-Ugalde MT, Ochoa-Carrillo F, Fuentes Alburo A. Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM libre. ¿Se justifica el riesgo? *Cir Plast* 2001;11(2):49-60.
17. Schaverien M, Douglas R, McCulley SJ. Is immediate autologous breast reconstruction with postoperative radiotherapy good practice? A systematic review of the literature. *JPRAS* 2013;66:1637-1651.
18. Kelley BP, Ahmed R, Kidwell KM, et al. A systematic review of morbidity associated with autologous breast reconstruction before and after exposure to radiation therapy - are current practices ideal? *Ann Surg Oncol* 2014;21(5):1732-1738.
19. Berbers J, van Baardwijk A, Houben R, et al. 'Reconstruction: before or after mastectomy radiotherapy?' A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 2014;50:2752-2762.

### **Mastectomía reductora de riesgo**

1. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009;59:27-41.
2. Breast cancer screening and diagnosis, 2012 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
3. Hereditary breast and/or ovarian cancer, 2012. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
4. Dragun AE, Pan J, Riley EC, et al. Increasing use of elective mastectomy and contralateral prophylactic surgery among breast conservation candidates: a 14-year report from a comprehensive cancer center. *Am J Clin Oncol* 2013;36(4):375-380.
5. Chung A, Huynh K, Lawrence C, et al. Comparison of patient characteristics and outcome of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2600-2606.

## **XII. Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables**

### **Introducción y tratamiento adyuvante con quimioterapia**

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 randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
2. 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 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
3. Invasive Breast Cancer 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
4. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(suppl 6):vi12-24.
5. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.
6. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy among Patients with Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(3):322-329.
7. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD004421.
8. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44-53.
9. Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al. A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 2003;97(11):2716-2723.
10. Martin M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805-814.
11. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.
12. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(21):2353-2360.
13. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671.
14. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
15. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183.
16. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. 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;21:1431-1439.

### **Tratamiento adyuvante con hormonoterapia**

1. Cuzick J, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12(1):21-29.
2. Wapnir IL, et al. Long term-outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-27 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:478-488.
3. Fisher B, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.
4. Margolese RG, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women in ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSAB B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016;387:849-856.
5. Forbes J, et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:866-873.
6. Pagani O, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *NEJM* 2014;371:107-118.
7. Francis PA, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436-446. DOI: 10.1056/NEJMoa1412379.
8. Tian-Henjin VC, et al. First results from the multicenter phase III DATA study comparing 3 versus 6 years of anastrozole after 2-3 years of tamoxifen in postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer. *SABCS 2016:S1-03*. doi: 10.1158/1538-7445.
9. Mamounas EP, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial to evaluate extended adjuvant endocrine therapy (5 years of letrozole) in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer who have completed previous adjuvant endocrine therapy: initial results of NRG oncology/NSABP- B42. *SABCS 2016:S1-05*.
10. Invasive Breast Cancer. Version 1 2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
11. Blok EJ, et al. Optimal duration of extended letrozole treatment after 5 years of adjuvant endocrine therapy; results of the randomized phase III IDEAL trial (BOOG 2006-05). *SABCS 2016:S1-04*.
12. Goss PE, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med* 2016;375:209-219.

### **Tratamiento adyuvante con terapias blanco (trastuzumab)**

1. Zardavas D, Tryfonidis K, Giouliti T, Piccart M. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 2016;16(12):1263-1275.
2. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008;13:620-630.
3. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236-244.
4. Pérez EA, Romond E, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744-3752.
5. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C; de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Exp Rev Anticancer Ther* 2017;17(1):61-74. doi: 10.1080/14737140.2017.1264876.
6. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; abstract S5-04*.
7. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491-4497.
8. Jackisch C, Piccart MJ, Gelber RD, et al. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer – Final analysis. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2015; abstract PD5-01*.
9. Pivot X, Romieu G, Debléd M, et al. 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; 14(8):741-748.
10. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134-141.

### **Toxicidad a mediano y largo plazos derivada del tratamiento médico del cáncer mamario**

1. From Cancer patient to cancer survivor, IOM (Institute of Medicine) Report 2006 ISBN 0-309-09595-6
2. Pinder MC, Duan Z, Goodwin J, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808-3815.

3. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3792-3799.
4. Chavez-Macgregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(33):4222-4228.
5. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Acute myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding the risk. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3871-3876.
6. Wolff AC, Blackford AL, Visvanathan K, et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience. *J Clin Oncol* 2015;33(4):340-348.
7. Schneider B, Zhao F, Wang M, et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3051-3057.
8. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of duloxetine on pain, function and QoL among patients with painful chemotherapy-induced neuropathy. *JAMA* 2013;309(13):1359-1367.
9. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy-ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1941-1967.
10. Bower JE, Bak K, Breitbart W, et al. Screening, assessment and management of fatigue in adult survivors of cancer: An ASCO practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840-1850.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related fatigue version 2.2017- April 2017, National Comprehensive Cancer Network ([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/fatigue.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf))
12. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi C. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. *J Clin Oncol* 2012;30:30:3687-3696.
13. Azim HA, Azanbaja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22(9):1939-1947.
14. Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:309-318.
15. Azim HA, Kroman HA, Paesmans A, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31(1):73-79.

### **XIII. Radioterapia adjuvante**

1. Kirova YM. Radiation therapy (RT) after breast-conserving surgery (BCS) in 2015- the year of radiation therapy advances. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(4):437-440.
2. Shaitelman SF, Sclombach PJ, Arzu I, et al. Acute and short term toxic effects of conventionally fractionated vs hypofractionated whole breast irradiation: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1:931-941.
3. Budach W, Bölke E, Matuschek C. Hypofractionated Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Early Breast Cancer. A Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Breast Care (Basel)* 2015;10:240-245.
4. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162(3):409-417. doi: 10.1007/s10549-017-4118-7
5. Polgár C, Ott O, Hildebrandt G, et al. Late side effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole breast irradiation after breast conserving surgery for low risk invasive and in situ carcinoma of the female breast: 5 years results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):259-268.
6. Vicini F, Shah CH, Tendulkar R, et al. Accelerated partial breast irradiation: an update on published level I evidence. *Brachytherapy* 2016;15(5):607-615.
7. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(2):73-79. doi: 10.1016/j.pro.2016.09.007.
8. Flores-Balcázar CH, Flores-Luna L, Villarreal-Garza CM, et al. Long Waiting Lists for Initiation of Adjuvant Radiation Therapy Adversely Affects Survival in Breast Cancer Patients: A thing to Consider in Overcrowded Radiation Therapy Facilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016, 96(2): E409.
9. Rodin D, Longo J, Sherertz T, et al. Mobilising Expertise and Resources to Close the Radiotherapy Gap in Cancer Care. *Clin Oncol* 2017;29:135-140.
10. Chan S, Rowbottom L, McDonald R, et al G.A. Does the Time of Radiotherapy Affect Treatment Outcomes? A Review of the Literature. *Clin Oncol* 2017;29(4):231-238. doi 10.1016/j.clon.2016.12.005.
11. Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacemi Y, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer/Radiothérapie* 2016;20:S139-S146.
12. Speers C, Pierce LJ. Postoperative Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer: A review. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1075-1082.
13. Ponzone R, Ruatta F, Gatti M, et al. Omission of axillary dissection after a positive sentinel lymph-node: Implications in the multidisciplinary treatment of operable breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;48:1-7.

14. Swanick CW, Smith BD. Indications for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a review of the evidence and recommendations for clinical practice. *Chin Clin Oncol* 2016;5(3):38-51.
15. Budach W, Bölke E, Kammers K, et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 2015;10:258
16. Wong JS, Warren LEG, Bellon JR. Management of the Regional Lymph Nodes in Early-Stage Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:37-44
17. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. MA20 Study Investigators. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(4):307-316.
18. Verma V, Vicini F, Tendulkar RD, et al. Role of Internal Mammary Node Radiation as a Part of Modern Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review. *Int J Radiat Biol Phys* 2016;95(2):617-631.
19. Poortmans PM Collete S, Kirove C, Et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:317-327.
20. Bazan JG, White JR. The role of Postmastectomy Radiation Therapy in Patients with Breast Cancer Responding to Neoadjuvant Chemotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:51-58.
21. Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Focused Guideline Update. *Ann Surg Oncol* 2017;24:38-51.
22. Cecchini MJ, Yu E, Potvin K, et al. Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review. *Cureus* 2015;7(10):e364.
23. Li YF, Chang L. Radiotherapy concurrent versus sequential with endocrine therapy in breast cancer: A meta-analysis. *Breast* 2016;27:93-98.

#### **XIV. Tratamiento neoadyuvante del cáncer mamario en etapas II y III incluyendo el localmente avanzado**

1. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz. Neoadjuvant treatment of breast cancer – Clinical and research perspective. *Breast* 2015;24(Suppl 2):S73-S77.
2. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796-1804.
3. Donker M, Straver ME, Rutgers EJ, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) in breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *EJSO* 2012;38(12):1218-1224
4. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.
5. Von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neoadjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:145-156.
6. Sikov WM, Berry DA, Perou C, et al. Impact of the addition of carboplatin and or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple negative breast cancer: CALBG 4063 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13-21.
7. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in triple negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto GBG66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747-756.
8. Earl HM, Valler AJ, Hiller L, et al. Effects of the addition of gemcitabine and paclitaxel-first sequencing in neoadjuvant sequential epirubicin, cyclophosphamide and paclitaxel for women with high risk early breast cancer (Neo-tAnGo): an open label 2x2 factorial randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:201-212.
9. Steger GG, Greil R, Lang A, et al. Epirubicin and docetaxel with or without capecitabine as neoadjuvant treatment for early breast cancer: final results of a randomized phase III study (ABCSC-24). *Ann Oncol* 2014;25:366-371.
10. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69) a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:345-356.
11. ETNA (Evaluating Treatment with Neoadjuvant Abraxane) randomized phase III study comparing neoadjuvant nab-paclitaxel (nab-P) versus paclitaxel (P) both followed anthracycline regimens in women with HER2-negative high risk breast cancer: A MICHELANGELO study. *J Clin Oncol* 2016;34(suppl); abstr 502).
12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol* 2014;15:640-647.
13. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-everexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011;29:3351-3357.

14. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomised trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-3685.
15. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1317-1325.
16. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1183-1192.
17. Hanusch C, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Dual blockade with Afatinib and trastuzumab as Neoadjuvant treatment for patients with locally advanced of operable breast cancer receiving taxane-anthracycline containing chemotherapy-DAFNE (GBG-70). *Clin Cancer Res* 2015;21:2924-2931.
18. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Pathologic complete response (pCR) rates after neoadjuvant trastuzumab emtansine (TDM-1 [K]) + pertuzumab (P) vs docetaxel + carboplatin + trastuzumab + P (TCHP) treatment in patients with HER2-positive (HER2+) early breast cancer (EBC) (KRISTINE). *J Clin Oncol* 2016;34(15 suppl):500-500.
19. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016;17:791-800.
20. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24:2278-2284.
21. Bear DH, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310-320.
22. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer: the pre-operative "Arimidex" compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103.
23. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532.
24. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108:1587-1592.

### Tratamiento posterior a neoadyuvancia

1. Nakahara H, Yasuda Y, Machida E, et al. MR and US imaging for breast cancer patients who underwent conservation surgery after neoadjuvant chemotherapy: comparison of triple negative breast cancer and other intrinsic subtypes. *Breast Cancer* 2011;18:152-160.
2. Donker M, Straver ME, Rutgers EJ, et al. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:1218-1224.
3. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2411-2418.
4. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2 positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the neoadjuvant herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:856-863.
5. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004;101:918-925.
6. Espinosa-Bravo M, Sao-Avilés A, Esgueva A, et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:1038-1043.
7. Straver ME, Rutgers EJ, Oldenburg HS, et al. Accurate axillary lymph node dissection is feasible after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2009;198:46-50.
8. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need of axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558-566.
9. Decker MR, Breenblatt DY, Havlena J, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery* 2012;152:382-388.

### Aspectos de radioterapia

1. Swanick CW, Smith BD. Indications for adjuvant radiation therapy in breast cancer: a review of the evidence a recommendations for clinical practice. *Chin Clin Oncol* 2016;5(3):3-13.
2. Recht A, Comen E, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: an American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology and Society of Surgical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4431-4442. doi: 10.1200/JCO.2016.69.1188.

3. Bazan JG, White JR. The role of postmastectomy radiation therapy in patients with breast cancer responding to chemotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:51-58. doi: 10.1016/j.semdonc.2015.08.001.
4. Budach W, Matuschek C. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer V. Therapy for locally advanced and inflammatory breast cancer, as well as local therapy in cases with synchronous distant metastases. *Strahlenther Onkol* 2015;191:623-33. doi: 10.1007/s00066-015-0843-1.
5. Cardoso F, Costa A. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Breast* 2017;31:244-259. doi: 10.1016/j.breast.2016.10.001.

#### **Toxicidad por radioterapia**

1. Marks LB. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S10-S19.
2. Rudra S, Al-Hallaq HA, Feng C, et al. Effect of RTOG breast/chest wall guidelines on dose-volume histogram parameters\*. *J Appl Clin Med Phys* 2014,15(2);4547.
3. Friese CR, Harrison JM, Janz NK, et al. Treatment associated toxicities reported by patients with early stage invasive breast cancer. *Cancer* 2017;123(11):1925-1934. doi: 10.1002/cncr.30547.
4. Meattini I, Guenzi M, Fozza A, et al. Overview on cardiac, pulmonary and cutaneous toxicity in patients treated with adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer* 2017;24(1):52-62. doi: 10.1007/s12282-016-0694-3.
5. Bazan J, DiConstanzo D, Kuhn K, et al. Likelihood of unacceptable normal tissue doses in breast cancer patients undergoing regional nodal irradiation in routine clinical practice. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(3):154-160.
6. Yeboa DN, Evans SB. Contemporary Breast Radiotherapy and Cardiac Toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2016;26:71-78.
7. Jacob S, Pathak A, Franck D, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity after radiation therapy for breast cancer: the BACCARAT prospective cohort study. *Radiat Oncol* 2016;11:54. Doi: 10.1186/s13014-016-0627-5.
8. Overgaard J, Grantzau T. Risk of second non-breast cancer among patients treated with and without postoperative radiotherapy for primary breast cancer: A systematic review and meta-analysis of population-based studies including 522,739 patients. *Radiother Oncol* 2016;121:402-413.
9. Bazire L, De Ruycke Y, Asselain B, Fourquet A, Kirova YM. Risks of second malignancies after breast cancer treatment: Long-term results. *Cancer Radiother* 2017;21(1):10-15. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.101.

#### **XV. Tratamiento del cáncer de mama metastásico**

##### **Introducción**

1. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) *Ann Oncol* (2016) doi: 10.1093/annonc/mdw544 and The Breast 2016, doi: dx.doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.001
2. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973-979.
3. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100:44-52.
4. Partridge A, Bryan R, Carey L, Come S, et al. chemotherapy and targeted therapy for woman with human epidermal growth factor receptor 2- negative (or unknow) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3307-2229.
5. Amir E, Miller N, Geddie W, et al. Do the results of metastatic breast cancer biopsies affect patient survival outcomes? Results from a large prospective trial. *Cancer Res* 2010; abstract PD10-05.
6. Macfarlane, Seal M, Speers C, Masoudi H , Aparicio S et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and subsequent locoregional/metastatic tumor. *Oncologist* 2012;17:172-178 .
7. Van Poznak C, Somerfield M, Bast R, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2695-2704.

##### **A. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y HER-2 neu negativo**

1. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-1618.
2. Boccardo F, Rubagotti A, Perrota A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-menopausal patients with advanced breast cancer: results of multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5:337-342.
3. Klijn J, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-353.
4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-1936.
5. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and activators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: metaanalysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-1291.

6. Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2997-3005.
7. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-2244.
8. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-1670.
9. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final analysis of overall survival for the phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. *Cancer Res* 2012;72:S1-4.
10. Piccart M, Baselga J, Noguchi S, et al. Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: a phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer [SABCS abstract P6-04-02]. *Cancer Res.* 2012;72(suppl 3).
11. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529.
12. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425-439.
13. Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J. Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992;3:611-617.

**B. Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu positivo**

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

**D. Cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo**

1. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Breast Cancer version 1.2017. Disponible en: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Acceso el 01/02/2017.
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017;28:16-33.
3. Johnston S, Pergram M, Press M, et al. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546.
4. Kaufman B, Mackey JR, Clemens M, et al. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TANDEM Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-5537.
5. Partridge Ann, Rumble B, Carey L, Come S, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:1-23.
6. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003372.
7. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004;101:704-12.
8. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;12:2812-23.
9. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957.
10. 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;24:4384-4390.
11. 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;27:1753-1760.
12. Soto C, Torrecillas L, Reyes S, et al. Capecitabine (X) and taxanes in patients with anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:570.
13. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536-542.

14. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649.
15. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010;36:69.
16. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. A phase III, open-label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res* 2012;72:S6-6.
17. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377:914-923.
18. Kaufman P, Awada A, Twelves C, et al. A phase III, open label randomized multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *JCO* 2015;52:4892.
19. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3256-63.
20. Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(5):1219-1225.
21. Carrick S, Ghersi D, Wilcken N, Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
22. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple-negative or BRCA1/2 breast cancer. *Cancer Res* 2015;75:9.
23. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
24. Miles D, Chan A, Dirix L, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239-3247.
25. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252-1260.
26. O'Shaughnessy J, Miles D, Gray R, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *Asco Meeting Abstracts* 2010:1005.
27. Miles DW, Diéras V, Cortes J, et al. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER-2 negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analysis of data from 2447 patients. *Ann Oncol* 2013;24:2773-2780.
28. Gennari A, Sormani M, Bruzi P, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *Asco Meeting Abstracts* 2008:1067.
29. Gennari A, Stocker M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-2149.
30. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciuruels E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Knott A, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Baselga J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-471.
31. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119.
32. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-4274.
33. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 2011;29:264-271.
34. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-1791.
35. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743.
36. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-30.

37. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999-2006.

### **Papel de la cirugía en enfermedad metastásica**

1. Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degrim AC, et al. Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. Time for a second look? *Ann Surg Oncol* 2010;17:2419-2426.
2. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012; 19:218-237.
3. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-999.
4. Zegarac M, Nikolic S, Gavrilovic D et al. Prognostic factors for longer disease free survival and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis from breast cancer. *J Buon* 2013;18:859-865.
5. Bacalbasa N, Dima SO, Purtan-Purnichescu R, Herlea V, Popescu I. Role of surgical treatment in breast cancer liver metastases: a single center experience. *Anticancer Res* 2014;34:5563-5568.
6. Abbot DE, Brouquet A, Mittendorf EA, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012;151:710-716.
7. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, Makita M, Iwase T, Kasumi F, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:485-491.
8. Suryanarayana Deo SV, Jha D. Role of loco-regional surgery in metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2013;9:181-186.
9. Van Geel AN, Wouters MW, van der Pol C, Schmitz PI, Lans T. Chest wall resection for internal mammary lymph node metastases of breast cancer. *Breast* 2009;18:94-9.
10. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singeltary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-782.
11. Medina-Franco H, Suarez-Bobadilla YL. Role of surgery in metastatic breast cancer. *Rev Invest Clin* 2012;64:81-8.
12. Badwe R, Hawaldar R, Khare A, et al. Role of local-regional treatment in metastatic breast cancer at presentation: A randomized clinical trial. Presented at: 2008 Breast Cancer Symposium, Washington, D.C., USA, 5-7 September 2008.
13. Atilla S, Serdar O, Sheryl KF, Bahadir GM. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation. *Breast J* 2009;15:399-403.
14. Khan SA. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer. National Institute of Cancer website. November 2010. [www.cancer.gov/clinicaltrials](http://www.cancer.gov/clinicaltrials).
15. Nguyen DH, Truong PT. A debate on locoregional treatment of the primary tumor in patients presenting with stage IV breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1913-1922.
16. Bergenfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B et al. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases – A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:549-557.

### **Papel de la radioterapia en enfermedad metastásica**

1. Mauro GP, de Andrade Carvalho H, Stuart SR, et al. Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast* 2016;28:73-78.
2. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1380-1388.
3. Truong PT. Local treatment of the primary tumour inpatients presenting with stage IV breast cancer: a first, and what's up ahead. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:443-444.
4. Qian Y, Dudley S, Durkee BY, et al. Fractionation of palliative radiotherapy in metastatic breast cancer: Selection and survival *J Clin Oncol* 33, no. 29\_suppl (October 2015) 201-201
5. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence – Base Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4-12.
6. Halasz LM, Uno H, Hughes M, et al. Comparative effectiveness of stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from breast or non-small cell lung cancer. *Cancer* 2016;122(13):2091-100.
7. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol* 2015;91(4):710-717.
8. Comito T, Clerici E, Tozzi A, D'Agostino G. Liver metastases and SBRT: A new paradigm? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20(6):464-471.

9. Gaya A, Mahadevan A, editors. Stereotactic Body Radiotherapy. London: Springer London, 2015. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-85729-597-2>.
10. Ricco A, Davis J, Rate W, et al. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch® patient Registry's experience. *Radiat Oncol* 2017;12:35.
11. Gaya A, Mahadevan A, editors. Stereotactic Body Radiotherapy. London: Springer London, 2015. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-85729-597-2>.

**Bifosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL) en metástasis óseas, adyuvancia y con inhibidores de aromatasa**

1. Angelucci A, Alessi E. Molecular Pathology of Cancer. Metastasis: Suggestions for Future Therapy. In: *Biotargets of Cancer in Current Clinical Practice*, Springer, 2012:469-515.
2. Kremer R, Gagnon B, Meguerditchian AN, et al. Effect of oral bisphosphonates on osteoporosis on development of skeletal metastases in women with breast cancer: results from a pharmaco-epidemiological study. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(11).
3. 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):2546-2555.
4. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2.
5. Lluch A, Cueva J, Ruiz-Borrego M, Ponce J, Pérez-Fidalgo JA. Zoledronic acid in the treatment of metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2014;25(1):1-7.
6. 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 randomised, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139.
7. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):114-122.
8. 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, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):663-670.
9. N. Hortobagyi. 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).
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet* 2015;386:1353-1361.
11. Gnani M, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-443.
12. Cummings S. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
13. Gnani M. Role of bisphosphonates in postmenopausal women with breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):476-84. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.003.
14. Ben-Aharon I, Vidal L, Rizel S, et al. Bisphosphonates in the adjuvant setting of breast cancer therapy – effect on survival: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8):e70044.
15. Lintemans A, Van Asten K, Wildiers H, et al. A prospective assessment of musculoskeletal toxicity and loss of grip strength in breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors and tamoxifen, and relation with BMI. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(1):109-16.

**XVI. Cáncer de mama en mujeres jóvenes**

1. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). *Breast* 2016;26:87-99.
2. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355-3377.
3. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2010;21(4):723-728.
4. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015;24(3):175-181.
5. Maishman T, Cutress RI, Hernandez A, et al. Local recurrence and breast oncological surgery in young women with breast cancer: The POSH Observational Cohort Study. *Ann Surg* 2016.
6. Frandsen J, Ly D, Cannon G, et al. In the Modern Treatment Era, Is Breast Conservation Equivalent to Mastectomy in Women Younger Than 40 Years of Age? A Multi-Institution Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(5):1096-1103.

7. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82(3):265-271.
8. Poortmans PM, Collette L, Bartelink H, et al. The addition of a boost dose on the primary tumour bed after lumpectomy in breast conserving treatment for breast cancer. A summary of the results of EORTC 22881-10882 "boost versus no boost" trial. *Cancer Radiother* 2008;12(6-7):565-570.
9. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(5):436-446.
10. Bellet M, Gray KP, Francis PA, et al. Twelve-Month Estrogen Levels in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Triptorelin Plus Exemestane or Tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST Substudy. *J Clin Oncol* 2016;34(14):1584-1593.
11. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2015;26(12):2408-2419.
12. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-932.
13. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(24):2632-2640.
14. Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011;47(1):74-83.
15. Azim HA, Jr., Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31(1):73-79.
16. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1.
17. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98(6):1131-1140.
18. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015;24(3):201-207.

## **XVII. Tratamiento en pacientes de edad avanzada**

1. Gomez Portilla, Martinez de Lecea C, Cendoya I, Olabarria I, et al. Prevalence and treatment of oncologic disease in the elderly –an impending challenge. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:706-715.
2. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-37
3. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Onc* 2012;13:e148-e160.
4. Strulov SS, Hurria A, Muss H. Breast cancer in women older than 80 years. *ASCO. J Oncol Prac* 2016;12(2):123-132.
5. Punglia RS, Hughes KS, Muss H. Management of older woman with early-stage breast cancer. *ASCO Ed Book*, 2015:48-55.
6. Sun J, Chia S. Adjuvant chemotherapy and HER2-directed therapy for early-stage breast cancer in the elderly. *Br J Cancer* 2016;22:1-6.
7. Hurria A, Togawa K, Mohile SG. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29(25):3457-345.
8. Mislang AR, Biganzoli L. Adjuvant systemic therapy in older breast cancer women. Can we optimize the level of care? *Cancers (Basel)* 2015;7:1191-1214.
9. Karuturi M, VanderWalde N, Muss H. Approach and Management of Breast Cancer in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2016(32):133-153.
10. Elomrani F, Zine M, Afif M, et al. Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015;7:165-171.
11. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273.
12. Tesarova P. Specific Aspects of Breast Cancer Therapy of Elderly Women. *Biomed Res Int* 2016;2016:1381695.
13. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2017;12(1):60. doi: 10.1186/s13014-017-0796-x.
14. Giugliano FM, Falivene S, Esposito E, External radiotherapy for breast cancer in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2017;29(Suppl 1):149-157. doi: 10.1007/s40520-016-0655-x. Epub 2016 Nov 11.

## **XVIII. Cáncer de mama en el hombre**

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Secretaría de Salud, México, 2008.

2. Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist* 2005;10:471-479.
3. Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595-604.
4. Sousa B1, Moser E, Cardoso F. An update on male breast cancer and future directions for research and treatment. *Eur J Pharmacol* 2013;717(1-3):71-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.037. Epub 2013 Mar 30.
5. Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A, et al. Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg* 2008;32:2471-2476.

### **XIX. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia**

1. Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:546-555.
2. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist* 2010;15(12):1238-1247.
3. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet* 2012;379:570-579.
4. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3158-3168. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.010.
5. Amant F, Han SN, Gziri MM, Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K. Management of cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(5):741-753. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.02.006.
6. Loibl S, Han SN, Amant F. Being pregnant and diagnosed with breast cancer. *Breast Care* 2012;7(3):204-209. doi: 10.1159/000339674.
7. Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10(6):492-495.
8. Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:591-601.
9. Brewer M, Kueck A, Runowicz CD. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011; 54:602-618.
10. van Hasselt JGC, van Calsteren K, Heyns L, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol* 2014;25(10):2059-2065. doi: 10.1093/annonc/mdl140.
11. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol* 2012;23(12):3016-3023. doi: 10.1093/annonc/mds170.
12. McGrath SE, Ring A. Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(2):73-83. doi: 10.1177/1758834010392445.
13. Azim F, Vandenbroucke T, Fumagalli M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373:1824-34.
14. Lambertini M, Peccatori FA, Azim HA. Targeted agents for cancer treatment during pregnancy. *Cancer Treat Rev* 2015;41(4):301-309. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.03.001
15. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: Gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34(4):302-312. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.01.002.
16. Azim HA, Santoro L, Russell-Edu W, Pentheroudakis G, Pavidis N, Peccatori FA. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat Rev* 2012;38(7):834-842. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.06.004.
17. Amant F, von Minckwitz G, Han NS, Bontenbal M, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31(20):2532-2539. doi: 10.1200/JCO.2012.45.6335.

### **XXI. Terapia hormonal de reemplazo**

1. Fahleain M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replace therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *E J Cancer* 2013;49:52-59.
2. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
3. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
4. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. for the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.
5. Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP, et al. The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *Am J Surg* 2009;197:403-407.
6. Reeves G, Beral V, Green J, et al. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:910-918.
7. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Neusy S, Rozenberg S. Safety of hormone therapy after breast cancer: a qualitative systematic review. *Hum Reprod* 2007;22(2):616-622.
8. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:533-535.
9. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomized comparison: Trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-455.

10. Holmber L, Iversen O, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-482.
11. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial (The Iivial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints, LIBERATE). *Lancet Oncol* 2009;10:135-146.

## **XXII. Genética y cáncer mamarío**

1. Chávarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Liedke PE, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol* 2012;13(8):e335-43.
2. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer* 2017;123(10):1721-1730.
3. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 2009;17:722-731.
4. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psysri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev* 2015;41:1-8.
5. Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Publica Mex* 2011;53:420-429.
6. Shannon KM, Chittenden A. Genetic testing by cancer site: breast. *Cancer J* 2012;18:310-319.
7. Vadaparampil ST, Scherr CL, Cragun D, et al. Pre-test genetic counseling services for hereditary breast and ovarian cancer delivered by non-genetics professionals in the state of Florida. *Clin Genet* 2015;85(5):473-477; doi: 10.1111/cge.12405.
8. Noar SM, Althouse BM, Ayers JW, et al. Cancer information seeking in the digital age: Effects of Angelina Jolie's prophylactic mastectomy announcement. *Med Decis Making* 2015;35:16-21.
9. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer* 2015;121:372-378.
10. Murray ML, Cerrato F, Bennett RL, Jarvik GP. Follow-up of carriers of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown significance: variant reclassification and surgical decisions. *Genet Med* 2011;13:998-1005.
11. Shuen AY, Foulkes WD. Inherited mutations in breast cancer genes –risk and response. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011;16:3-15.
12. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachaqui M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150:389-394.
13. Zugazagoitia J, Pérez-Segura P, Manzano A, et al. Limited family structure and triple-negative breast cancer (TNBC) subtype as predictors of BRCA mutations in a genetic counseling cohort of early-onset sporadic breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148:415-421.
14. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and ovarian V2.2017. National Comprehensive Cancer Network, 2016; <http://www.nccn.org/>.
15. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v103-v110.
16. Laduca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med* 2014;16:830-837.

## **XXIII. Aspectos psicooncológicos en cáncer mamarío**

1. Alvarado SA. El psicólogo y su contribución en la Oncología. *Gaceta Mexicana de Oncología* 2008;7(2):27.
2. Cano A. Control emocional, estilo represivo de afrontamiento y cáncer: ansiedad y cáncer. *Psicooncología* 2005;2:71-80.
3. Bultz BD, Carlson L. Emotional distress: The sixth vital sign: future directions in cancer care. *Psychooncol* 2006;15:93-5.
4. Robles R, Morales M, Jiménez LM, Morales J. Depresión y ansiedad en mujeres con cáncer de mama: el papel de la afectividad y el soporte social. *Psicooncología.* 2009;6(1):191-201.
5. Campbell-Enns HJ, et al. The psychosocial experiences of women with breast cancer across the lifespan: a systematic review. *Psychooncology* 2016 Sep 20. doi: 10.1002/pon.4281.
6. Brandao T, Schulz MS, Matos PM. Psychological adjustment after breast cancer: A systematic Review of longitudinal studies. *Psychooncology* 2016 Jul. 20. doi: 10.1002/pon.4230.
7. Choi EK, Kim IR, Chang O, Kang D, Nam SJ, Lee JE, Lee SK, Im YH, Park YH, Yang JH, Cho J. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology* 2014; 23:1103-1110.
8. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS. *Psycho-Oncology*. New York: Oxford, 2010.
9. Cardoso F, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012;18:3355-3377.

10. Champion L, et al. Comparison of younger and older breast cancer survivors and age-matched controls on specific and overall quality of life domains. *Cancer* 2014;120:2237-2246.
11. Vázquez OG, Castillo ER, Huertas LA, García AM, Ponce JLA, Manzanilla EO, Aguilar SA. Guía de práctica clínica para la atención psico-oncológica del cuidador primario informal de pacientes con cáncer. *Psicooncología* 2015;12(1):87-104.
12. Manne S, Kashy D, Siegel S, Myers S, Heckman C, Ryan D. Unsupportive partner behaviors, social-cognitive and psychological outcomes in couple coping with early stage breast cancer. *J Fam Psychol* 2014; 28(2):214-224.
13. Kohli S, Griggs JJ, Roscoe JA, et al. Self-reported cognitive impairment in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2007;3:54-59.
14. Cohen M, Mabjish AA, Zidan J. Comparison of Arab breast cancer survivors and healthy controls for spousal relationship, body image, and emotional distress. *QualLife Res* 2011;20:191-198.
15. Almanza-Muñoz JJ, Juárez IR, Pérez S. Traducción, adaptación y validación del Termómetro de Distrés en una muestra de pacientes mexicanos con cáncer, 2008.
16. Galindo O, Benjet C, Juárez F, Rojas E, Riveros A, Aguilar-Ponce JL, Álvarez MA, Alvarado S. Propiedades psicométricas de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) en una población de pacientes oncológicos mexicanos. *Salud Ment* 2015;38(4).
17. Galindo-Vazquez O, Benjet C, Cruz-Nieto MH, Rojas-Castillo E, Riveros-Rosas A, Meneses-García A, Aguilar-Ponce JL, Álvarez-Avitia MA, Alvarado-Aguilar S. Psychometric properties of the Zarit Burden Interview in Mexican caregivers of cancer patients. *Psychooncology* 2015;24(5):612-615.
18. Matthews H, Grunfeld EA, Turner A. The efficacy of interventions to improve psychosocial outcomes following surgical treatment for breast cancer: A Systematic review and meta-analysis. *Psychooncology* 2016 Jun 22. doi: 10.1002/pon.4199.
19. Moral DR. Estudio de validación de la Escala de Ajuste Diádico (DAS) en población mexicana. *Revista Internacional de Ciencias Sociales y Humanidades* 2009;19(1):113-138.
20. Font A, Rodríguez E. Eficacia de las intervenciones psicológicas en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología* 2007;4(2):423-446.
21. Galindo-Vázquez O, Pérez-Barrientos H, Alvarado-Aguilar S, et al Efectos de la terapia cognitivo conductual en el paciente oncológico: una revisión. *Rev Gamó* 2013;12(2):108-115

#### **XXIV. Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama**

1. 2003 consensus of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema Executive Committee. [www.u.arizona.edu/~7Ewitte/ISL.htm](http://www.u.arizona.edu/~7Ewitte/ISL.htm). Consulta el 19 de abril de 2011.
2. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(10):799-806.
3. Graham PH. Compression prophylaxis may increase the potential for flight-associated lymphoedema after breast cancer treatment. *Breast* 2002;11:66.
4. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. *Breast J* 2015;21(3):276-284.
5. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology* 1985;36(3):171-180.
6. Asdourian MS, Skolny MN, Brunelle C, Seward CE, Salama L, Taghian AG. Precautions for breast cancer-related lymphoedema: risk from air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, skin puncture, extreme temperatures, and cellulitis. *Lancet Oncol* 2016;17(9):e392-e405.
7. Morris C, Wonders KY. Concise review on the safety of exercise on symptoms of lymphedema. *World J Clin Oncol* 2015;6(4):43-44.
8. Herdman TH, Shigem K, MANDA International. Diagnósticos enfermeros. Definiciones y clasificación 2015-2017. Barcelona: Elsevier, 2015.

#### **XXV. Cuidados paliativos en cáncer de mama metastásico**

1. Hui D, Bruera D. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(3):159-171. doi:10.1038/nrclinonc.2015.201.
2. Sepulveda CM, Yoshida A, Ullrich T: Palliative care: The World Health organization's global perspective. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:91-96.
3. Hui D, Bruera D. Models of integration of oncology and palliative care. *Ann Palliat Med* 2015;4(3):89-98.
4. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care in to standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30:880-887.
5. Levy M, Smith T, Alvarez-Perez A, Back A, Baker JN, Beck AC, Block S, et al. Palliative Care Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(1):82-113.
6. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-948.
7. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Version 3.2015. Breast Cancer update. Disponible en: [http://www.consensocancermamario.com/guias/NCCN\\_2015.pdf](http://www.consensocancermamario.com/guias/NCCN_2015.pdf). Consultado el 16 de enero 2017.
8. Hui D, Mori M, Watanabe SH, Caraceni A, Strasser F, Saarto T, et al. Referral criteria for outpatient specialty palliative cancer care: an international consensus. *Lancet Oncol* 2016;16:e552-e559.

## PARTICIPANTES EN LA SÉPTIMA REVISIÓN DEL CONSENSO

### Coordinadores

**Dr. Jesús Cárdenas Sánchez**

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

**Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha**

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Verónica Bautista Piña**

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

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

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

**Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís**

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

**Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar**

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

**Dr. Antonio Maffuz Aziz**

Cirujano oncólogo  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez**

Patólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Adela Poitevin Chacón**

Radiooncóloga  
Médica Sur  
Ciudad de México

**Dr. Efraín Salas González**

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

**Dra. Laura Torrecillas Torres**

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

**Dr. Vicente Valero Castillo**

Oncólogo médico  
M. D. Anderson Cancer Center  
Houston, TX, Estados Unidos

## Participantes

**Dr. Aldo Antonio Alcaraz Wong**

Patólogo  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jal.

**Dr. Fernando Aldaco Sarvide**

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

**Dra. Silvia Allende Pérez**

Paliativista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

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

Fisioterapeuta  
Hospital ABC  
Ciudad de México

**Psic. Onc. Salvador Alvarado Aguilar**

Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Isabel Alvarado Cabrero**

Patóloga  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
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. Rosa María Álvarez Gómez**

Genetista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Claudia Arce Salinas**

Oncóloga médica  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Sinuhé Barroso Bravo**

Cirujano oncólogo  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dra. Nimbe Barroso Quiroga**

Radiooncóloga  
Clínica de Radioterapia de Occidente  
Guadalajara, Jal.

**Dra. María Yisel Bautista Hernández**

Radiooncóloga  
Hospital General de México, SS  
Ciudad de México

**Dra. Verónica Bautista Piña**

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

**Dra. Marissa Bravo Cañón**

Radióloga  
Grupo CT Scanner de México  
Puebla, Pue.

**Dra. Paula Anel Cabrera Galeana**

Oncóloga médica  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Lic. T. F. Verónica Cedillo Compeán**

Fisioterapeuta  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Yanín Chavarrí Guerra**

Oncóloga médica  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SS  
Ciudad de México

**Dr. Mariana Chávez MacGregor**

Oncóloga médica  
Hospital M. D. Anderson  
Houston, TX, Estados Unidos

**Dra. Jessica Chávez Noguera**

Radiooncóloga  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dr. Jaime Corona Rivera**

Cirujano oncólogo  
Hospital Country 2000  
Guadalajara, Jal.

**Dr. Carlos A. Domínguez Reyes**

Cirujano oncólogo  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dra. Mónica Drucker Zertuche**

Cirujana plástica reconstructora  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Mario Escobar Gómez**

Oncólogo médico  
Hospital General de México, SS  
Ciudad de México

**Dra. Nereida Esparza Arias**

Cirujana oncóloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Miguel Ángel Farías Alarcón**

Cirujano oncólogo  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

**Lic. T. F Jimena Figueroa Valero**

Fisioterapeuta  
Universidad Anáhuac Norte  
Ciudad de México

**Dr. Jesús Manuel Flores Castro**

Radiooncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Sonia María Flores Moreno**

Cirujana oncóloga  
Doctors Hospital  
Monterrey, N. L.

**Dr. en Psic. Óscar Galindo Vázquez**

Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Georgina Garnica Jaliffe**

Oncóloga médica  
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SS  
Ciudad de México

**Dra. Gabriela Sofía Gómez Macías**

Patóloga  
Centro de Cáncer de Mama, Hospital San José  
Monterrey, N. L.

**Dra. Daniela Gómez Pue**

Gineco-oncóloga  
Hospital ABC  
Ciudad de México

**Dr. Manuel Ismael González Geronis**

Cirujano oncólogo  
Clínica 25, IMSS  
Monterrey N. L.

**Dr. Juan Francisco González Guerrero**

Oncólogo médico y radioterapeuta  
Centro Universitario contra el Cáncer, UANL  
Monterrey, N. L.

**Dr. José Luis González Vela**

Oncólogo médico  
Clínica Regional, ISSSTE  
Monterrey, N. L.

**Dra. Rocío Grajales Álvarez**

Oncóloga médica  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dra. Mercedes Hernández González**

Patóloga  
Hospital General de México, SS  
Ciudad de México

**M. en C. Luz del Carmen Hernández Hernández**

Epidemióloga  
Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, SS  
México D.F.

**Dr. José Hinojosa Gómez**

Radiooncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Joel Jiménez Alatorre**

Cirujano oncólogo  
Instituto Jalisciense de Cancerología, SS  
Guadalajara, Jal.

**Dr. Fernando U. Lara Medina**

Oncólogo médico  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. María del Carmen Lara Tamburrino**

Radióloga  
C. T. Scanner  
Ciudad de México

**Dra. Ana Lluch Hernández**

Oncóloga médica  
Hospital Clínico  
Valencia, España

**Dr. Ignacio Lugo Beltrán**

Cirujano plástico reconstructor  
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

**Dr. Miguel Machado Reyes**

Gineco-oncólogo  
Centro Oncológico ISSEMYM  
Toluca, Estado de México

**Dr. Alejandro Maciel Miranda**

Cirujano plástico reconstructor  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Fernando Mainero Ratchelous**

Cirujano oncólogo  
Hospital de Ginecoobstetricia No.4, IMSS  
Ciudad de México

**Dra. Dolores de la Mata Moya**

Radiooncóloga  
Hospital ABC  
Ciudad de México

**Dr. Heriberto Medina Franco**

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de la Nutrición, SS  
Ciudad de México

**Dr. Alejandro Mohar Betancourt**

Epidemiólogo y patólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Edith Monreal Carrillo**

Paliativista  
Instituto Nacional de Cancerología  
Ciudad de México

**Dra. Flavia Morales Vázquez**

Oncóloga médica  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dra. Aída Mota García**

Radiooncóloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. María Paulina Núñez Martínez**

Genetista  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Guillermo Olivares Beltrán**

Oncólogo médico  
Hospital ABC  
Ciudad de México

**Dra. Martha Orozco Quiyono**

Genetista  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México

**Dra. Cecilia Ortiz de Iturbide**

Radióloga  
Hospital Ángeles del Pedregal  
Ciudad de México

**Dra. Cecilia Magdalena Pavón Hernández**

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

**Psic. Claudia Pineda Flores**

Facultad de Psicología, UNAM  
Ciudad de México

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

Cirujano oncólogo  
Hospital General de México, SS  
Ciudad de México

**Dra. María Teresa Ramírez Ugalde**

Cirujana oncóloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Lic. Ma. Eugenia Ramos Rayón**

Fisioterapeuta  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dr. Samuel Rivera Rivera**

Cirujano oncólogo  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dr. Carlos D. Robles Vidal**

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Sergio Rodríguez Cuevas**

Cirujano oncólogo  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dra. Amelia Rodríguez Trejo**

Gineco-oncóloga  
Centro Estatal de Oncología, SS  
Tepic, Nay.

**Mtra. en Psic. Edith Rojas Castillo**

Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Julia Sáenz Frías**

Radiooncóloga  
Clínica 25, IMSS  
Monterrey, N. L.

**Dr. Francisco Miguel Said Lemus**

Cirujano plástico reconstructor  
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM  
Ciudad de México

**Dr. Benito Sánchez Llamas**

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

**Dr. Erik Santamaría Linares**

Cirujano plástico reconstructor  
Hospital Manuel Gea González, SS  
Ciudad de México

**Dr. Bernardino Gabriel Santiago Concha**

Radiooncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Héctor Santiago Payán**

Patólogo  
Hospital Santa Fe  
Ciudad de México

**Dr. Rodrigo Serrano Ortiz**

Cirujano oncólogo  
Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM  
Toluca, Estado de México

**Dr. Robin Jennifer Shaw Dulin**

Gineco-oncóloga  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Juan Alejandro Silva**

Oncólogo médico  
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS  
Ciudad de México

**Dr. Gerónimo Tavares Macías**

Patólogo  
Centro Médico de Occidente, IMSS  
Guadalajara, Jal.

**Dr. Rafael Vázquez Romo**

Cirujano oncólogo  
Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dr. Arturo Vega Saldaña**

Ginecólogo  
C. N. de Equidad y Género y Salud Reproductiva, SS  
Ciudad de México

**Dra. Graciela Velázquez Delgado**

Patóloga  
Centro Estatal de Atención Oncológica, SS  
Morelia, Mich.

**Dra. Emma Verástegui Avilés**

Paliativista

Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Silvia Vidal Millán**

Genetista

Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Patricia Villarreal Colín**

Gineco-oncóloga

Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Cynthia Villarreal Garza**

Oncóloga médica

Centro de Cáncer de Mama, TEC de Monterrey/Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Monterrey N. L./Ciudad de México

**Dra. Yolanda Villaseñor Navarro**

Radióloga

Instituto Nacional de Cancerología, SS  
Ciudad de México

**Dra. Michelle Aline Villavicencio Queijeiro**

Radiooncóloga

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE  
Ciudad de México



