

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 12, Supl 3, NOVIEMBRE 2013

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario

Quinta Revisión

Colima, Mexico 2013



SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Presidente

Dra. Laura Torrecillas Torres
Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Secretario

Dra. Araceli Castellanos Toledo
Tesorera

Vocales

Dr. Samuel Rivera Rivera
Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Dr. Adrián Cravioto Villanueva
Dra. María Isabel Enríquez Aceves
Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

Consejeros

Dr. Rogelio Martínez Macías
Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Asistentes editoriales

Edith Carrasco Barranco
Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México,
D.F., C.P. 06760
Tel. 55 74 14 54 /
Fax 55 84 12 73
smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

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

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



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Del. Benito Juárez, México D.F.
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:
Pedro Turbay Garrido

Noviembre 2013, Vol. 12, Supl. 3

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

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

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

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

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

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

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

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

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ABELARDO ANTELMO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

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

Comité editorial

DRA. MARICRUZ PÉREZ AMADOR DEL CUETO

Bioética

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología Molecular

DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ

Cabeza y Cuello

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA

Casos de Arbitraje Médico

DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DR. ARMANDO FERNANDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DRA. MARIA ISABEL ENRIQUEZ ACEVES

Editor Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Editor Revista AIO

DRA. PEDRO RIZO RÍOS

Epidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Fármaco-economía

DR. FELIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEJEIRO

Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA

CALVO

Linfomas

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Marcadores moleculares

DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO

Mastografía

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DR. SAMUEL RIVERA RIVERA

Oncología Médica

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Oncología Pediátrica

DR. FERNANDO ALDACO SARDIVE

Página Web

DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

Patología

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

DR. HÉCTOR PADILLA MÉNDEZ

Prótesis Maxilofacial

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO

AGUILAR

Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO AVEDAÑO

Radiología Intervencionista

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía Computarizada

DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ

Tórax y mediastino

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Tumores mamarios

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Tumores neuroendocrinos

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA

Tumores urológicos

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. Colima, México 2013

Editorial	1	XV. Tratamiento del cáncer de mama metastásico	33
I. Introducción	5	XVI. Tratamiento en pacientes de edad avanzada	37
II. Epidemiología del cáncer mamario en México	5	XVII. Cáncer de mama en el hombre	37
III. Información y educación	6	XVIII. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia	38
IV. Prevención primaria del cáncer mamario	7	XIX. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa	40
V. Diagnóstico temprano	8	XX. Terapia hormonal de reemplazo	40
VI. Lesión sospechosa no palpable	10	XXI. Genética y cáncer mamario	41
VII. Estudio histopatológico	12	XXII. Aspectos psico-oncológicos en cáncer mamario	42
VIII. Clasificación TNM	16	XXIII. Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama	43
IX. Carcinoma <i>in situ</i>	19	XXIV. Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama	44
X. Estudio de los estadios I y II	20	Participantes en la quinta revisión del consenso	45
XI. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II	21	Referencias	48
XII. Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables	25		
XIII. Radioterapia adyuvante	29		
XIV. Tratamiento del cáncer mamario localmente avanzado	30		



EDITORIAL

Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Quinta revisión. Colima, México 2013

Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. Fifth Revision. Colima, Mexico 2013

Es un privilegio para la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), presentar a la comunidad médica el producto de la Quinta reunión para la actualización de los parámetros de práctica clínica del cáncer de mama, realizada también en esta ocasión en Colima, Col, el cual responde a la necesidad de poner al día los conocimientos en cuanto al avance del mejor entendimiento de esta neoplasia maligna que es un problema de salud pública en nuestro país, ya que además de frecuente, pese a todo los esfuerzos sigue cobrando la vida de muchas mexicanas pues en más del 70% de los casos el diagnóstico se realiza en etapas clínicas avanzadas.

Si bien durante muchos años el cáncer de mama ha sido clasificado de acuerdo con criterios clínicos y patológicos (tamaño del tumor, características histológicas, grado, afectación ganglionar e invasión vascular), la capacidad de predicción de los mismos para selección del enfoque terapéutico óptimo es limitada.

En la última década se ha avanzado significativamente en el conocimiento de la genómica y proteómica, lo que ha permitido a los investigadores comprender mejor las características biológicas de las células tumorales e identificar biomarcadores implicados en múltiples vías de señalización que pueden mejorar la práctica clínica general (detección, diagnóstico, pronóstico, evaluación del riesgo, detección de recurrencias posterior a las terapias, objetivos de la terapia y predicción de la respuesta a los tratamientos), la vigilancia clínica, los resultados de los tratamientos y procesos de la enfermedad.¹

La rápida evolución tecnológica, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real y los microarreglos, ha permitido las pruebas de numerosos biomarcadores

y una clasificación más detallada del cáncer de mama, lo que contribuye a un pronóstico personalizado y predictivo acerca del manejo.²

Las técnicas de imagen también han mejorado significativamente durante los últimos años. Las imágenes pueden detectar lesiones primarias o metastásicas y diferenciar entre lesiones benignas y malignas. La necesidad de nuevos métodos de imágenes biomédicas es para aumentar la frecuencia y la precisión con la que la enfermedad puede ser detectada y también para mejorar la predicción y seguimiento de su progresión o regresión durante el tratamiento.³

A raíz del significativo progreso se ha logrado contribuir a la individualización en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.⁴

Esta reunión pone en conocimiento los últimos avances en imagen de mama y su importancia para la detección, marcadores utilizados clínicamente para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, así como los subtipos moleculares de cáncer y la importancia de los nuevos biomarcadores identificados por matriz genómica comparativa, hibridación y secuenciación de próxima generación.

En cuanto a las técnicas de detección y diagnóstico, la mamografía digital (MD), mamografía digital por tomosíntesis (MDT), mamografía digital con contraste (MDCC), ultrasonido (US), resonancia magnética (RM) y medicina nuclear, han mejorado la detección del cáncer de mama y son prometedores para la orientación intraoperatoria y la evaluación del espécimen en forma posoperatoria.

La mamografía se considera el método estándar de oro en la detección temprana del cáncer de mama y en el diagnóstico, pero tiene limitaciones como la baja sensibilidad en

mamas densas. Para mejorar la sensibilidad mamográfica, las modalidades incluyendo MDT, US y RM son recomendables.

La MDT tiene una alta sensibilidad y demostrada utilidad para mejorar la caracterización de la lesión, especialmente en mujeres con mamas densas. Combinada con la MDCC ofrece una mejora significativa en la sensibilidad.

La técnica de MDCC utiliza la combinación de un agente de contraste yodado con una mamografía.^{5,6} También tiene una alta sensibilidad y una precisión diagnóstica mejor que la mamografía sola y la mamografía con US.^{7,8}

Las imágenes por US se utilizan para detectar y caracterizar las lesiones de mama y como guía de biopsia. En clínica, el examen de cribado con US se lleva a cabo en combinación con la mamografía. Dado que esta técnica también tiene algunas limitaciones (por ejemplo, incapacidad para identificar las características de lesiones e incapacidad para identificar lesiones benignas y malignas en mamas densas), se están desarrollando muchas modificaciones como son la ecografía tridimensional (3D) y US automatizado, ecografía Doppler y son elastografía.

La mamografía y la ecografía son las únicas capaces de distinguir patología benigna de maligna con sensibilidades de 60.9% y 95.7% y valores predictivos negativos de 99.2% y 99.9% respectivamente.

Recientemente la detección asistida por computadora (DAC) utiliza la mamografía o la ecografía.⁹ La DAC fue ideada para ayudar a los radiólogos en la detección y localización de áreas anormales en las imágenes, y para diagnosticar y clasificar lesiones benignas de tejidos malignos. En la mamografía estos sistemas automatizados se clasifican en dos grupos: sistema de detección ayudado por computadora (CADE) que genera una imagen de mamografía con las anomalías, y sistema de detección por computadora para diagnóstico (CADx), que ayuda al radiólogo a diferenciar entre lesiones benignas o malignas. Con el US, la DAC se obtiene en cuatro fases: 1) procesamiento de imágenes, 2) segmentación de la imagen, 3) extracción de características y selección, y 4) clasificación¹⁰.

La resonancia magnética (RM) es eficaz para el cribado de mamas densas y para identificar lesiones ocultas adicionales en la mama ipsilateral o contralateral, además puede ayudar a determinar si la tumorectomía o mastectomía (unilateral o bilateral) es la mejor opción de tratamiento. Para localizar los tumores, esta técnica requiere el uso de un agente de contraste por vía intravenosa que destaca áreas con vasos densos, que lleva a muchos falsos positivos. Por lo tanto, a pesar de tener una alta sensibilidad (94% a 100%), la especificidad de la RM es baja (37% a 97%).¹¹ Algunos autores han sugerido que la combinación de la RM y la mamografía para la detección podría mejorar las posibilidades de detectar cánceres mamarios en etapa temprana. Sin embargo, la RM no se utiliza rutinariamente para el cribado por su elevado costo y disponibilidad en pocas partes.

La medicina nuclear se ha utilizado en oncología para diagnóstico, toma de decisión de tratamiento o evaluación de la respuesta a éste. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica nuclear de cribado, que consiste en la inyección de un fármaco de ligandos radiomarcados. La PET produce imágenes en 3D basadas en la detección de características fisiológicas alteradas, en lugar de las características anatómicas. Las células malignas con frecuencia tienen incrementado su metabolismo de la glucosa en com-

paración con las células normales. Los isótopos radiomarcados se unen a moléculas de la glucosa, originando un contraste entre las células neoplásicas y las células normales con imágenes de PET, que proporciona información sobre las funciones químicas dentro de los órganos y tejidos.^{4,6}

En la tomografía computarizada (TC) se emplea el contraste yodado por vía intravenosa para intensificar el contraste de las imágenes de TC y proporcionar información anatómica. La técnica PET-TC combina la ventaja de la PET, que denota la actividad metabólica de las células malignas (con base en el nivel de glucosa) y la TC, que identifica su ubicación. La PET-TC es un procedimiento capaz de distinguir benignidad de malignidad y que también detecta metástasis axilares con una sensibilidad y una especificidad de 73% y 100%, respectivamente.

Aunque las técnicas de imagen están mejorando en general en términos de sensibilidad y especificidad para la detección del cáncer de mama y el diagnóstico, en su mayoría son eficaces en lo que se refiere a la ubicación del tumor dentro de la mama. Si bien algunas pueden a menudo servir como guías para la extensión de la enfermedad, el cirujano debe aún estimar este parámetro, que puede correlacionarse con un aumento en el riesgo de recidiva local y disminución de la supervivencia. Por lo tanto, para mejorar la precisión de cirugía con la escisión están siendo desarrolladas y probadas las técnicas intraoperatorias de tiempo real para la orientación y evaluación posoperatoria, con los propósitos de reducir la tasa de recurrencia y aumentar la supervivencia.

Laughney y colaboradores¹² desarrollaron una nueva técnica de imagen espectroscópica para detectar y distinguir patología microscópica en tejidos de mama extirpados. Esta técnica de dispersión espectroscópica de imagen diferencia condiciones patológicas benignas de malignas con 94% de precisión en los tejidos durante la cirugía.¹³

En lo que respecta a biomarcadores, varios han sido identificados por tecnologías de alto rendimiento pero sólo los receptores de hormonas como estrógeno o progesterona y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se utilizan habitualmente en clínica para fines de pronóstico y terapéuticos.

Las nuevas tecnologías de perfiles de transcripción (microarreglos) analizan la expresión de miles de genes al mismo tiempo, lo que permite conocer el perfil molecular del tumor. De acuerdo con la literatura, un estudio cuantitativo de los múltiples genes proporciona una información más precisa sobre el perfil molecular del tumor que de un marcador convencional solo.^{14,15}

Ahora el cáncer de mama¹⁶ se ha clasificado en cuatro subtipos moleculares: luminal, HER2 enriquecido, *basal-like* y de mama *normal-like*. En 2006, una extensión de este estudio en un mayor grupo de pacientes mostró que el grupo luminal podría dividirse en dos categorías, A y B.¹⁷ Por otra parte, en 2007 el mismo grupo de investigadores informó acerca de un nuevo subtipo molecular, claudina bajo.¹⁷

Desde hace poco están comercialmente disponibles los ensayos de expresión génica como MamaPrint (Agendia Inc.), Oncotype DX (Genomic Health) y el Índice de grado genómica (GGI, Affymetrix), desarrollados por diversas empresas californianas. Mediante el uso de PCR en tiempo real o microarreglos, con la tecnología de estas plataformas se identifica un gen pronóstico, firma que es útil para predecir la respuesta a la terapia.

La prueba MamaPrint, aprobada en los Estados Unidos de Norteamérica por la *Food and Drug Administration*, se desarrolló a partir de un análisis de expresión génica para la descripción conocida como el perfil 70-gen Ámsterdam o la firma.¹⁸ Este grupo de investigadores identificó una firma de pronóstico de 70 genes utilizando una plataforma de microarreglos en pacientes menores de 55 años de edad con ganglios negativos de cáncer de mama. Esta firma consistió en genes implicados en el ciclo celular, invasión, metástasis, angiogénesis y transducción de señales.¹⁹

La firma pronóstica de 70 genes fue validada en tumores con ganglios negativos y con ganglios positivos, así como en pacientes tratados y no tratados, y resultó ser un predictor robusto para la supervivencia libre de metástasis a distancia, independientemente del tratamiento adyuvante, tamaño del tumor, grado histológico y edad de la paciente.¹³

La validación se realizó en ganglios negativos de mama T1-2. Los tumores no tratados con quimioterapia, se comparan con factores clínicos tradicionales que se encuentran en el Adjuvant Online Software. El perfil gen-70 mostró una mejor predicción de tiempo a la metástasis distante y en general a la supervivencia.¹⁹⁻²¹

Aunque la aplicación de estas firmas moleculares puede mejorar sustancialmente el manejo clínico de las pacientes con cáncer de mama, en comparación con los estudios anatomopatológico habitual y de inmunohistoquímica, el costo de las pruebas es relativamente alto (aproximadamente 4000 dólares americanos para MamaPrint y 3500 para Oncotype DX).²

En conclusión, los avances en los métodos de imagen para la detección del cáncer de mama han elevado la frecuencia y la precisión con la que se detecta esta malignidad. También han mejorado la predicción y el seguimiento de la enfermedad durante el tratamiento. La rápida evolución utilizando las nuevas tecnologías moleculares ha aportado nueva información sobre las características biológicas del tumor y ha dado lugar a una reclasificación del cáncer mama desde un punto de vista molecular. Estas técnicas genómicas que revelan nuevos biomarcadores implicados en la neoplasia, el desarrollo, la supervivencia y la invasión pueden ser gradualmente incorporadas en las pruebas clínicas. Los avances en la formación de imágenes y la genómica han contribuido a una mayor y mejor atención personalizada de la paciente con cáncer de mama.

Deseamos que esta actualización sirva como referente para avanzar en el conocimiento del padecimiento y ofrecer mejores alternativas de manejo a nuestras pacientes. Sin embargo, sería deseable que derivado de este esfuerzo se estableciera un Registro nacional del cáncer, eficiente operativamente y accesible a todos, para tener conocimiento más exacto del número y distribución del padecimiento, y que con la iniciativa de la oncología nacional en conjunto con la Secretaría de Salud de la Federación se creara un Consejo nacional de lucha contra el cáncer, que estableciera líneas y programas y reforzara los logros alcanzados, por cierto en forma marginal para la verdadera detección oportuna del cáncer mamario entre otros.

Referencias

- Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. Translational pathology of neoplasia. *Cancer Biomark* 2010;9:7-20.
- Allison KH. Molecular pathology of breast cancer: what a pathologist needs to know. *Am J Clin Pathol* 2012;138:770-780.
- Wells WA, Barker PE, MacAulay C, et al. Validation of novel optical imaging technologies: the pathologists' view. *J Biomed Opt* 2007;12:051801.
- Holloway CM, Easson A, Escallon J, et al. Technology as a force for improved diagnosis and treatment of breast disease. *Can J Surg* 2010;53:268-277.
- Kilburn-Toppin F, Barter SJ. New horizons in breast imaging. *Clin Oncol* 2013; 25:93-100.
- Sree SV, Ng EY, Acharya RU, Faust O. Breast imaging: a survey. *World J Clin Oncol* 2011;2:171-178.
- Dromain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. *Eur Radiol* 2011;21:565-574.
- Diekmann F, Freyer M, Diekmann S, et al. Evaluation of contrast-enhanced digital mammography. *Eur J Radiol* 2011;78:112-121.
- Jalalian A, Mashohor SB, Mahmud HR, et al. Computer-aided detection/diagnosis of breast cancer in mammography and ultrasound: a review. *Clin Imaging* 2013;37:420-426.
- Reddy DH, Mendelson EB. Incorporating new imaging models in breast cancer management. *Curr Treat Options Oncol* 2005;6:135-145.
- Lee JM, Halpern EF, Rafferty EA, Gazelle GS. Evaluating the correlation between film mammography and MRI for screening women with increased breast cancer risk. *Acad Radiol* 2009;16:1323-1328.
- Laughney AM, Krishnaswamy V, Rizzo EJ, et al. Scatter spectroscopic imaging distinguishes between breast pathologies in tissues relevant to surgical margin assessment. *Clin Cancer Res* 2012;18:6315-6325.
- Snoj N, Dinh P, Bedard P, Sotiriou C. Molecular biology of breast cancer. En: *Essential concepts in molecular pathology*. Coleman WB, Tsongalis GJ eds. San Diego. Elsevier Press. 2012.
- Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, et al. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *Oncologist* 2006;11:868-877.
- Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012;38:698-707.
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
- Hu Z, Fan C, Oh DS, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- Herschkowitz JI, Simin K, Weigman VJ, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007;8:R76.
- Weigelt B, Mackay A, A'hern R, et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:339-349.
- van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536.
- Fuksa L, Micuda S, Grim J, et al. Predictive biomarkers in breast cancer: their value in neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 2012;30:663-678.

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo*

*Cirujano oncólogo

Instituto Nacional de Cancerología

Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI

Delegación Tlalpan, México, D.F.14080

Teléfonos: +52 (55) 5568-5013 / +52 (55) 5652-9395

Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx



Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario

J. Cárdenas-Sánchez,^{a,*} E. Bargalló-Rocha,^b A. Erazo.Valle,^c E. Maafs-Molina,^d A. Poitevin Chacón^e

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

^b Cirujano oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, SS, México, D.F.

^c Oncóloga médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.

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

^e Oncóloga radioterapeuta, Médica Sur, México, D.F.

PALABRAS CLAVE
Cáncer de mama,
Consenso Mexicano

Resumen Ésta es la Quinta revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, publicado inicialmente en 1994 y posteriormente actualizado en el 2000, 2005, 2008 y 2011. Esta Quinta revisión cambia su nombre a Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario para su adecuada identificación y que pueda servir como referencia en otros países.

Incluye la actualización de temas tratados previamente y la inclusión de nueva información tanto epidemiológica como de métodos diagnósticos, abordajes diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, con recomendaciones específicas para cada etapa de la enfermedad y en diferentes circunstancias de edad y género. Aborda también el tema de la genética y el apoyo psicológico para las enfermas con cáncer de mama.

* Autor para correspondencia: *Correo electrónico:* jescardenass@gmail.com. Página del consenso: <http://consenocancermamario.com>.

KEYWORDS

Breast cancer,
Mexican Consensus

Mexican Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. Fifth Revision. Colima, Mexico 2013

Abstract This is the fifth review of the National Consensus on Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. It was first published in 1994 and subsequently updated in 2000, 2005, 2008, and 2011. This fifth review changes its name to Mexican Consensus in Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in order to achieve an adequate identification and to be useful for other countries.

It includes new epidemiological data as well as information on new methods for diagnosis, treatment and rehabilitation, with specific recommendations for each stage of the disease and different circumstances of age and gender. It also discusses the genetics of breast cancer and the psychological support for people suffering the disease.

I. Introducción

En 1994, en Colima, se llevó a cabo por primera vez el Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, cuyas conclusiones fueron difundidas ampliamente,¹ habiendo sido útiles como guía para oncólogos y otros médicos de especialidades afines. Posteriormente, en los años 2000, 2005, 2008 y 2011,²⁻⁵ se llevaron a cabo sendas reuniones de revisión que actualizaron los conocimientos y la información disponibles; además, se ampliaron las participaciones de otras subespecialidades y disciplinas relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Las conclusiones fueron publicadas y difundidas en revistas especializadas y están disponibles por vía electrónica en la página del consenso (www.consensocancermamario.com) además de las de otras instituciones y sociedades de oncología. Dichas publicaciones forman parte de la documentación en la cual se basa la Norma Oficial Mexicana en la materia.⁶

En esta ocasión de nuevo nos reunimos en Colima, en enero del 2013, con el fin de revisar los avances recientes en el campo de la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Fueron convocados más de 70 médicos reconocidos a nivel nacional de todas las instituciones y especialidades relacionadas con esta enfermedad, quienes en grupos de trabajo previos, analizaron la información actualizada de cada área a fin de presentarla al pleno para su aprobación.

Debido a la intención de difundir los resultados de esta reunión en otros países latinoamericanos, se propuso y aceptó modificar su nombre al de Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, para así identificarlo más fácilmente. Esperamos que las conclusiones de esta quinta revisión presentadas a continuación, sirvan como guía para la comunidad médica en general y para los oncólogos en particular, con el fin de ofrecer a los pacientes con esta enfermedad un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo y actualizado.

II. Epidemiología del cáncer mamario en México

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja por lo que, a pesar de los avances de la oncología moderna, es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 mil muertes cada año, de las cuales el 70% ocurre en países en desarrollo.¹ El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.²

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 mil mujeres. En el sur y centro de América, excepto Brasil y Argentina con incidencias también altas, se ha reportado una incidencia de moderada a baja de esta enfermedad.³ Al respecto, aun cuando México se ubica en un nivel intermedio con tasas de incidencia cuatro veces menores, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%.

Un programa de detección y control efectivo del cáncer de mama implica un modelo de atención que asegure el diagnóstico temprano y adecuado de todas las mujeres con síntomas clínicos o imágenes anormales en la mastografía. En un diagnóstico de la capacidad de detección en México, realizado en el año 2010 en varias instituciones de salud, la mayor deficiencia identificada es el diagnóstico tardío relacionado con la ausencia de servicios especializados y dedicados a la evaluación diagnóstica. Sin estos servicios,

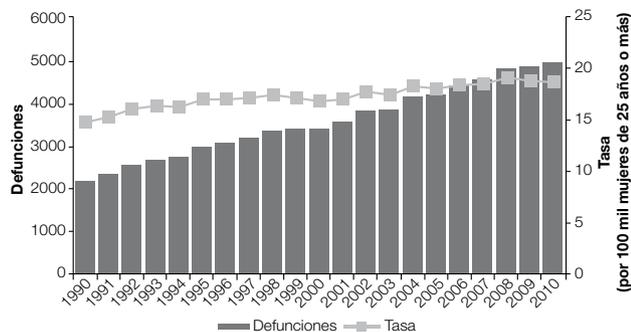
las acciones de detección por datos clínicos o mastografía no tendrán un efecto en la reducción de la mortalidad.

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años,⁴ desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en los últimos 20 años (fig. 1).

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del centro y norte.⁴ Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%). En el periodo de 1990 a 2010, la tasa de mortalidad por cáncer de mama aumentó en todos los estados, siendo los de mayor incremento Chihuahua, Coahuila y Guerrero, con aumentos de más de 200%; en contraste, aquellos con menor elevación fueron: Aguascalientes, Durango y Baja California (fig. 2).

Al igual que en el resto del mundo, la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que ésta es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. Entre 1990 y 2000 hubo incrementos sustanciales en las tasas de mortalidad en las mujeres de 50 a 69 años y mayores de 79 años de edad, mientras que entre 2000 y 2010 dicho aumento se acentuó a partir de los 60 años. Cabe señalar que por cada muerte ocurrida en mujeres de 25 a 49 años por cáncer de mama en 2010 hubo 2.5 defunciones en mujeres de 50 años en adelante. La edad media al momento de morir por cáncer de mama sólo se ha incrementado en 0.5% entre 1990 y 2010, pasando de 58.4 a 58.8 en el mismo periodo.

Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama (316 más que en el año anterior), la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más, patrón similar al encontrado en 2002. Ello significa que en 2003, las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría descubierto en etapas avanzadas. El porcentaje



Fuente: CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales 1990-2010

Figura 1. Tasas estandarizadas con la población femenina mundial de 25 años o más

promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: Estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificables, 16.1%.⁴ Lamentablemente no se cuenta con un registro nacional que permita conocer la incidencia precisa de esta enfermedad; según uno de los datos más actuales al respecto, en 2008 la incidencia de cáncer de mama en nuestro país fue de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes, afectando principalmente a las mujeres, quienes presentan una incidencia de 14.63 frente a 0.27 en los varones.⁵

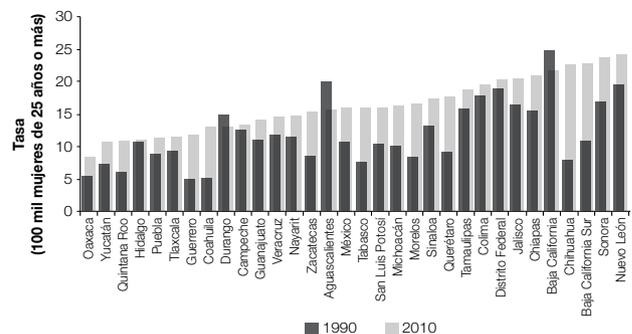
En resumen, esta afección se ha convertido para México en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año se han incrementando paulatinamente, siendo impostergable el control de los factores de riesgo conocidos y la implementación de un programa de detección organizado que incluya la garantía de calidad en todos los procesos, desde la detección hasta el tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer.

III. Información y educación^{1,2}

Desde la perspectiva de la salud pública, la disminución en la comunidad en términos de prevalencia de los factores de riesgo implicados en la causalidad del cáncer, puede tener un impacto significativo en la reducción de la morbilidad y mortalidad por cáncer de mama. En los últimos años, todas las instituciones del sector salud y las organizaciones de la sociedad civil han hecho un esfuerzo particular para informar de manera más amplia a la población sobre los métodos de prevención y diagnóstico temprano de las diferentes enfermedades.

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

Si bien los estudios sobre la autoexploración y la exploración clínica de la mama y su efecto en la mortalidad no han mostrado evidencia invariable de su beneficio, en un país como el nuestro es imperativo continuar con estas acciones



Fuente: CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales, 1990 y 2010

Figura 2. Tasas estandarizadas con la población femenina mundial de 25 años o más

cuando éstas van acompañadas de un programa organizado para el diagnóstico temprano. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud recomienda la educación sobre el cáncer de mama dirigida a sensibilizar a las mujeres acerca de la importancia de conocer las características normales de sus mamas y demandar atención médica si descubren alguna anomalía, así como la exploración clínica ante la ausencia de servicios de tamizaje por mastografía, acompañada de programas de educación a la población.

Las diferencias en la atención médica de este problema 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, lo que justifica llevar a cabo acciones específicas y sistematizadas para el diagnóstico temprano y la referencia oportuna, contribuyendo a mejorar la vida de quienes padecen esta patología.

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

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

B) Iatrógenos o ambientales:

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

C) Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

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

D) Factores de riesgo relacionados con estilo de vida:

- Alimentación rica en carbohidratos y baja en fibra.
- Dieta rica en grasas tanto animales como ácidos grasos *trans*.
- Obesidad, principalmente en la posmenopausia.
- Sedentarismo.
- Consumo de alcohol mayor a 15 g/día.
- Tabaquismo.

La promoción de las conductas favorables a la salud para la prevención del cáncer de mama puede disminuir hasta en 30% la incidencia en la población. Se debe orientar a las mujeres acerca de su responsabilidad en el autocuidado de la salud, disminuir los factores de riesgo cuando sea posible y promover los estilos de vida sanos como:

- Dieta rica en frutas y verduras y baja en grasas animales.

- Práctica de ejercicio físico moderado, que se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de mama en la población general.
- Consumo de ácido fólico.
- Amamantar, por lo que debe incluirse entre las ventajas de la lactancia materna.
- Mantener un adecuado índice de masa corporal pues el elevado (> 30) se asocia con un incremento significativo en el riesgo de cáncer de mama en posmenopáusicas.

Prevencción secundaria

Realizar historia clínica completa enfocada a identificar factores de riesgo para cáncer de mama.

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

IV. Prevención primaria del cáncer mamario

Se recomienda el empleo de quimioprevención con base en los resultados de los estudios P1 del NSABP,^{1,2} STAR³ y MAP-3⁴ en los que se demostró que el empleo de tamoxifeno¹⁻³ y exemestano⁴ se asocia con una reducción en el riesgo de carcinoma ductal invasor. Los criterios para considerar a una mujer candidata para quimioprevención son los utilizados en dichos estudios, a saber:

- Edad > 60 años.
- Mujeres > 35 años con antecedentes de carcinoma lobulillar *in situ*, carcinoma ductal *in situ*, o lesión proliferativa atípica de la mama (hiperplasia atípica ductal o lobulillar).
- Mujeres entre 35 y 59 años con un riesgo del modelo Gail de cáncer de mama $\geq 1.66\%$ en cinco años.
- Mujeres portadoras de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2* que no se someten a mastectomía profiláctica.

Para decidir el uso de estos agentes se deben tomar en cuenta las contraindicaciones relacionadas con su empleo y los antecedentes de la paciente tales como: Historia de eventos tromboembólicos o hiperplasia atípica del endometrio en el caso de tamoxifeno o el diagnóstico de osteopenia/osteoporosis o enfermedades cardiovasculares con el uso de exemestano.

V. Diagnóstico temprano

Recomendaciones generales:

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (siete días después de terminada la menstruación).
- Examen clínico mamario anual a partir de los 25 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.
- El ultrasonido mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años con patología mamaria.¹

Diagnóstico por imagen

1. Mastografía. Es el único método de imagen que ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama de un 29 a 30% en la población tamizada,² al permitir un diagnóstico temprano, lo que ocurre siempre y cuando se realice con periodicidad y un estricto control de calidad (*Food and Drug Administration. Mammography Quality Standards; Final Rule September 25, 2007*).

Para las mastografías de escrutinio debe emplearse un equipo diseñado para tal fin denominado mastógrafo; pueden efectuarse con:

- Adquisición convencional: El mastógrafo es análogo y la adquisición de imágenes se realiza con el sistema pantalla-película, lo que requiere además un equipo de revelado automático dedicado a mastografía.
- 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. La mastografía digital contribuye a incrementar la detección del cáncer de mama en mujeres con mamas densas.³

El equipo debe cumplir con un estricto control de calidad para garantizar una buena resolución de imagen y baja dosis de radiación. De preferencia, el control de calidad debe ser realizado por un físico médico con experiencia en el área.⁴ La interpretación de las imágenes se efectúa, en el caso de la técnica digital, directamente en placa impresa o sobre monitores de uso clínico de 5 MPX. Para el caso de la mastografía convencional análoga debe realizarse la interpretación con negatoscopios con 3 000 cd/m². En ambas técnicas debe establecerse idealmente doble lectura mastográfica.

El personal técnico (de preferencia femenino) que efectúa los estudios debe contar con la capacitación en su realización y el conocimiento en el control de calidad de las imágenes y protección radiológica.¹ Por su parte, el médico radiólogo que interpreta los estudios debe estar certificado por el Consejo Mexicano de Radiología e Imagen (CMRI) y contar con calificación adicional en mama por el mismo Consejo.¹

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

- Escrutinio anual a partir de los 40 años.
- Debe incluir dos proyecciones para cada mama:
 - Cefalocaudal.

– Mediolateral oblicua.

- El resultado se reporta con la clasificación de BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology. Mammography, 4th ed., 2003*).

Mastografía diagnóstica. Se efectúa en caso de una mastografía de tamizaje anormal o cuando exista:

- Antecedente personal de cáncer mamario.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción sanguinolenta por el pezón.
- Cambios en la piel del pezón o la areola.
- Mama densa.
- Asimetría en la densidad.
- Distorsión de la arquitectura.
- Microcalcificaciones sospechosas.
- Ectasia ductal asimétrica.

La mastografía diagnóstica incluirá las radiografías convencionales, así como proyecciones adicionales para cada caso así como ultrasonido y/o resonancia magnética nuclear (RMN).

Indicaciones específicas de mastografía:

- Mujer joven cuando exista sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad.
- Mujer mayor de 40 años programada para cirugía estética de la glándula mamaria.
- Antes del inicio de terapia hormonal de reemplazo.
- Familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer mamario, mastografía anual iniciando a los 30 años, o 10 años antes de la edad del familiar más joven con cáncer, nunca antes de los 25 años.
- Riesgo elevado para cáncer de mama (antecedentes familiares en línea directa, BRCA1, BRCA2).
- Antecedentes de biopsia mamaria y reportes histológicos de neoplasia lobular *in situ*, hiperplasia lobular o ductal con atipia, carcinoma ductal *in situ* o cáncer de ovario.

El reporte mastográfico debe concluirse con BIRADS e incluir patrón mamario y densidad así como las recomendaciones (tabla 1).

Mastografía digital. Existen diferentes estudios que comparan la mastografía digital con la análoga en los que se ha demostrado superioridad de la primera en pacientes con mama densa, premenopáusicas y perimenopáusicas, así como en la detección, caracterización y extensión de las microcalcificaciones.⁵

La mastografía digital representa un avance tecnológico; el mastógrafo cuenta con monitores de alta resolución que permiten una adecuada interpretación mastográfica. La adquisición, el procesamiento y la visualización de la imagen se manejan de forma independiente, lo cual representa una mayor ventaja en relación con el sistema analógico. Asimismo se reduce el porcentaje de repeticiones debido al constante control de la calidad de la imagen, lo cual reditúa en una mayor productividad y menor dosis de radiación ionizante.⁶ Otra de las ventajas de la mastografía digital es la capacidad de aplicaciones avanzadas, como la tele-mastografía, la sustracción digital con aplicación de medio de contraste y la tomosíntesis. Esta última, una aplicación avanzada de la mastografía digital, consiste en una serie de cortes efectuados en diferentes ángulos de la glándula mamaria para la obtención de una imagen tridimensional; resulta útil en mama densa, áreas de distorsión de la

Tabla 1. Clasificación BIRADS

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

arquitectura y asimetrías, ya que evita la superposición de estructuras y delimita mejor los bordes de una lesión con disminución de falsos positivos y de biopsias innecesarias.⁷

2. Ultrasonido (US) mamario. Valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica, no útil como método de tamizaje para cáncer. Se requieren equipos de alta resolución, así como experiencia y conocimiento de la anatomía de la glándula mamaria y su evaluación por ecografía.⁸ El US debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, mayor de 7.5 MHz, banda ancha y zona focal variable.

Indicaciones de ultrasonido:

- Menores de 35 años con signos o síntomas de patología mamaria (dolor, nódulo palpable, secreción por el pezón, retracción de la piel o el pezón, enrojecimiento de la piel, etc.).
- Mujeres menores de 35 años y aquellas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia (método de imagen inicial de estudio).
- Mama densa por mastografía, ya que disminuye la sensibilidad radiográfica.
- Caracterización de una tumoración visible en la mastografía y determinación de su naturaleza, sólida o líquida.
- Implantes mamarios y sus complicaciones.
- Valoración de lesiones palpables no visibles en la mastografía.
- Procesos infecciosos (mastitis, abscesos, etc.) y su seguimiento.
- Lesiones sospechosas en la mastografía, o bien en caso de primario conocido, para descartar lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales.
- Guía de procedimientos invasivos: Aspiración de quistes, drenaje de abscesos, biopsias con aguja fina

en ganglios o bien con aguja de corte en lesiones sospechosas, marcajes con arpones y tratamiento con radiofrecuencia, crioterapia, terapia térmica, etc.

Recientemente se ha incorporado al ultrasonido la elastografía, la cual es una técnica que evalúa la consistencia o dureza de los tejidos. Su aplicación clínica fundamental se centra en las lesiones BIRADS 3 (probablemente benignas), en las que esta modalidad puede detectar aquellas que se beneficiarán de una biopsia por sus características elastográficas.⁹

Doppler color. Otra herramienta del ultrasonido mamario que permite evaluar los trayectos vasculares, así como medir las velocidades y los índices de resistencia; tiene una utilidad notable en el sistema circulatorio, pero limitada en la valoración de lesiones mamarias.

El ultrasonido de alta calidad exige excelente resolución con transductores lineales no sectoriales, de al menos 7.5 MHz (el rango ideal es de 12 a 18 MHz), multifrecuencia.

3. Resonancia magnética (RM). Otro método de imagen complementario de la mastografía y el ultrasonido mamario, que no utiliza radiación ionizante y proporciona información morfológica y funcional, a través de la inyección endovenosa de una sustancia paramagnética (gadolinio). Para la obtención de las imágenes se manejan múltiples secuencias y curvas de perfusión, así como espectroscopia que permite la cuantificación de colina, un marcador tisular de proliferación celular, lo cual ha demostrado mejorar la sensibilidad.¹⁰

La curva tipo IA es de lento ascenso y representa patología benigna; la curva IB es una variante de la anterior pero puede haber lesiones malignas en un 16%. La curva II o en meseta es de tipo indeterminado y se relaciona en más de

la mitad de los casos con neoplasias malignas. La curva tipo III tiene rápido ascenso y lavado inmediato; está presente en la mayoría de los cánceres mamarios.¹¹

La sensibilidad de este método oscila entre 85% y 100% y la especificidad entre 47% y 67%. La RM tiene mayor número de falsos negativos en tumores menores de 3 mm, así como en el carcinoma *in situ* y en el lobulillar, por lo que es fundamental la integración de las características morfológicas y funcionales para un diagnóstico certero, aunadas a los hallazgos de la mastografía y el ultrasonido; la conclusión debe efectuarse con el sistema BIRADS.¹²

Indicaciones de la resonancia magnética contrastada¹⁰

- Etapificación tumoral: Evaluación de multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y axila.
- Valoración de márgenes después de la escisión de un 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 el ultrasonido; guía de biopsias en caso de lesiones visibles sólo a través de este método y no corroboradas en la segunda revisión intencionada por ultrasonido.
- 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 CT). Es un estudio que combina tomografía computada (CT) con medicina nuclear (PET) en una misma imagen y permite en forma simultánea un estudio no sólo morfológico sino también funcional (metabólico) para la localización exacta de metástasis, previa inyección endovenosa de un radiotrazador, generalmente glucosa (18F-fluorodesoxiglucosa, FDG).

La PET/CT está indicada para la etapificación axilar, detección de recurrencia locoregional y metástasis a distancia, evaluación de respuesta a la terapia y seguimiento de pacientes con cáncer. Su alto costo la hace poco asequible para uso sistemático.¹³

En las nuevas herramientas diagnósticas para el cáncer de mama se incluye a la mastografía por emisión de positrones (PEM por sus siglas en inglés), estudio de medicina nuclear de reciente introducción, en el cual también se inyecta por vía endovenosa un radiotrazador y se adquieren imágenes mamarias en las que es posible observar lesiones identificadas en otras modalidades diagnósticas y valorar su metabolismo; tiene una alta resolución espacial, lo que permite el diagnóstico de lesiones menores de 2.0 mm de diámetro. Su principal utilidad es en la etapificación del cáncer mamario, valoración de multifocalidad, multicentricidad y mama contralateral, así como axila; evaluar respuesta a quimioterapia neoadyuvante, reetapificación; pacientes con mama densa, BRCA positivo, implantes mamarios y sospecha de carcinoma, lesión palpable oculta por imagen. Tiene la posibilidad de efectuar biopsias guiadas en aquellas lesiones visibles sólo a través de este método.¹⁴

VI. Lesión sospechosa no palpable

Es un hallazgo mastográfico, sonográfico o de RM sospechoso de malignidad (BIRADS 4 o 5) en una mujer asintomática y en quien el examen físico de las glándulas mamarias es normal¹ requiriéndose correlación histológica. Hasta hace algunos años, la biopsia escisional, previo marcaje con aguja percutánea, era la única herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente no palpables.

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

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

Indicaciones de biopsia quirúrgica y no quirúrgica en lesión no palpable clasificada como BIRADS 4-5

1. *Tumor o masa que presenta:*
 - Forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados o espiculados.
 - Forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se relacionen o no con:
 - Engrosamiento cutáneo.
 - Dilatación de conducto solitario.
 - Vascularidad regional aumentada.²
2. *Microcalcificaciones*
 - De morfología heterogénea, es decir, de forma, tamaño y densidad diferentes. Con distribución agrupada, segmentaria o regional.
 - Número: Sin importancia, lo relevante es el polimorfismo.
3. *Asimetría en la densidad mamaria.*
4. *Neodensidad* o cambios en una ya existente detectada en el seguimiento mastográfico.
5. *Distorsión arquitectónica.*

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

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

Cualquiera de los métodos de localización resulta de utilidad y es adecuado, siempre que se cuente con la

tecnología y el equipo multidisciplinario de trabajo (patólogo, cirujano y radiólogo).

Biopsias con aguja

- 1. Biopsia por aspiración en la lesión sospechosa no palpable.** La citología por aspiración con aguja fina tiene grandes limitantes; se requiere una gran experiencia tanto del radiólogo que la realiza como del citólogo que la interpreta.³ Su utilidad sigue vigente en la evaluación de ganglios sospechosos y evacuación de lesiones quísticas.
- 2. Biopsia mamaria de mínima invasión guiada por imagen de lesión no palpable.** Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza en el gabinete de imagen bajo anestesia local y requiere la experiencia del radiólogo, además de contar con el equipo necesario.

En las lesiones de categorías BIRADS 4 y 5, se trate de nódulos o microcalcificaciones, existe la alternativa de biopsia guiada por US o estereotaxia con pistola automática y aguja de corte o de corte asistido por vacío, este último

recomendado para microcalcificaciones; puede researse toda la lesión, por lo cual se requiere la colocación de un clip metálico en el sitio de la biopsia. La corroboración de la extracción de las microcalcificaciones se lleva a cabo con la radiografía de los fragmentos.

Es necesaria una biopsia quirúrgica con fines diagnósticos y terapéuticos cuando el resultado sea hiperplasia ductal atípica, papilomatosis, hiperplasia de células columnares con atipia, hiperplasia lobulillar atípica, cicatriz radial, neoplasia lobulillar *in situ*, carcinoma ductal *in situ* e invasor. No está indicada una biopsia quirúrgica cuando el resultado sea benigno y exista correlación entre la imagen y el estudio histopatológico. Es necesario efectuar un control radiológico de la mama intervenida en un lapso de seis meses.

En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología debe ser la pauta en el tratamiento; los grupos multidisciplinarios de manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistemático, que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo. En la tabla 2 se describen los criterios para la elección del tipo de biopsia.

Tabla 2. Criterios de elección de biopsia

Tipo de biopsia	Tipo de lesión	Calibre de aguja	Indicaciones	Limitaciones
BAAF	Quistes. Ganglios axilares. No se recomienda en tumor primario de mama	22-25 g	Método rápido y fácil de realizar con mínimas complicaciones, no deja cicatrices	Dependiente del operador. Se requiere un alto grado de entrenamiento en la toma y lectura de la muestra. Cuando se trata de una lesión sólida, el material es de un área muy reducida, lo que puede provocar diagnósticos incorrectos
Aguja de corte	Lesiones sólidas	11 y 14 g son las más utilizadas	Permite establecer diagnósticos histológicos. Mínima cicatriz	Múltiples inserciones, aunque con el uso de las agujas coaxiales este número se ve limitado
Corte aspiración automático, MamotomoVacora, Surus, etc.	La principal aplicación es en biopsia de calcificaciones	9, 11 y 14 g. Incisión en la piel, cinco a ocho muestras requeridas	Muestras de mayores dimensiones con una sola inserción de la aguja. Mínima cicatriz	Se encuentra limitada en pacientes con lesiones muy superficiales o muy posteriores cercanas a pared del tórax y mama pequeña. Deben colocarse marcadores en la lesión (clip), ya que es posible extraerla en su totalidad
Biopsia quirúrgica	Lesiones que no pueden ser biopsiadas de manera percutánea (limitación técnica), presencia de lesiones múltiples. Biopsias previas con aguja de corte no concordantes		Es el método diagnóstico más certero, cercano al 100%	Requiere anestesia general. Alto costo. Deja cicatriz.

VII. Estudio histopatológico

1. Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario invasor

- Tipo de procedimiento realizado: Diagnóstico o terapéutico y localización anatómica.^{1,2}
- Parámetros macroscópicos; tamaño del espécimen:
 - Tamaño del tumor en sus tres dimensiones.
 - Tipo de bordes: Infiltrantes y no infiltrantes.
 - Distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico.
- Parámetros microscópicos.

Parámetros microscópicos

- » Tipo histológico
 - Canalicular infiltrante sin patrón específico
 - Tubular
 - Medular
 - Mucinoso
 - Secretor
 - Carcinoma papilar encapsulado
 - Papilar infiltrante
 - Adenoideo quístico
 - Metaplásico
 - Cribiforme infiltrante
 - Apócrino
 - Lobulillar no pleomórfico
 - Clásico (especificar porcentaje de células en anillo de sello)
 - Alveolar, sólido, túbulo-lobular
 - Lobulillar pleomórfico
 - Otros tipos histológicos

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

- » Grado histológico

El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes con excepción del carcinoma medular, deberán ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), que se describe a continuación:

- Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: 10% a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: Menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.
- Grado nuclear:
 - Calificación de 1: Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
 - Calificación de 2: Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucléolo poco aparente.
 - Calificación de 3: Núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.
- Número de mitosis:
 - Calificación de 1: Menos de 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.

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

Se deberán reportar por separado cada uno de los parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

- GRADO I: 3 a 5 puntos.
- GRADO II: 6 a 7 puntos.
- GRADO III: 8 a 9 puntos.

El carcinoma lobulillar debe evaluarse con la escala de SBR modificada.³

- » Ante la presencia de carcinoma canalicular *in situ* o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y porcentaje.⁴
- » Permeación linfocelular valorada en el tejido peritumoral.
- » Infiltración a piel, músculo o pezón.
- » Otras entidades asociadas (hiperplasia, células columnares, adenosis microglandular, etc.).
- » Disección axilar:
 - Especificar el total de ganglios disecados.
 - Número de ganglios con metástasis.
 - Tamaño de los ganglios disecados.
 - Reportar presencia o ausencia de infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos periganglionares.
- » En los especímenes post-tratamiento (quimio y/o radioterapia) se debe reportar el porcentaje de tumor residual en el parénquima mamario y ganglios linfáticos.⁵

Se recomienda el método de Chevallier⁶ para reportar cambios post-tratamiento:

- Clase 1: Ausencia de tumor (respuesta patológica completa).
- Clase 2: Presencia de carcinoma intraductal y ganglios linfáticos negativos.
- Clase 3: Presencia de carcinoma invasor con respuesta estromal.
- Clase 4: Poca modificación del tumor.

2. Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario *in situ*⁷

- Correlación anatómico-radiológica
 - Mastografía del espécimen (microcalcificaciones, alteración en la densidad).
- Tamaño del tumor
 - Multiplicar el número de laminillas con tumor por 4 mm.⁷⁻⁹
 - Medir el diámetro mayor.
 - Se tomará como tamaño del tumor la medida que resulte mayor de las dos anteriores.^{8,9}
- Grado histológico^{10,11}
 - 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.

b) Necrosis ausente o presente.

c) Patrones arquitecturales:

- Comedo
- Cribiforme
- Papilar
- Micropapilar
- Sólido

Variantes poco frecuentes:

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

Lesiones papilares:

- Papiloma complejo o atípico
- Papiloma complicado con carcinoma *in situ*

IV. 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.¹²

V. Microcalcificaciones:

- i. Asociadas a carcinoma *in situ*.
- ii. Adyacentes al área de carcinoma *in situ*.

VI. El reporte debe incluir la suma de las variables utilizadas en el índice pronóstico de Van Nuys.¹³

VII. Otros parámetros:

Determinación de receptores hormonales y HER-2 neu.

VIII. Carcinoma microinvasor:^{14,15}

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

3. Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela

La evaluación del ganglio centinela (GC) incluye:

1. *Procedimiento en el transoperatorio*^{16,17}
 - a) Cortes seriados longitudinales del ganglio cada 2 mm.
 - b) Evaluación citológica por aposición o impronta de cada cara.
2. *Diez cortes definitivos en parafina*, seriados, con intervalo de 200 micras¹⁸ e inmunohistoquímica ([IHQ], citoqueratinas AE1/AE3) en el corte #5, sólo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.

3. *Informe histopatológico:*

- a) Ganglio negativo a metástasis por hematoxilina-eosina (H-E) y por IHQ.
- b) Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores a 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.¹⁸

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

1. Benigna.
2. Indeterminada (los hallazgos celulares no son concluyentes).
3. Sospechosa, probablemente maligna (los hallazgos citológicos son altamente sospechosos de malignidad). Se recomienda la biopsia para establecer un diagnóstico definitivo.
4. Maligna (se deberá especificar el tipo histológico del tumor cuando esto sea posible).
5. No satisfactoria (debido a escasa celularidad, artificios por mala fijación, limitada por sangre o proceso inflamatorio, otros).

5. Recomendaciones para el reporte de BAAF de ganglio axilar con posible metástasis

- A) Positivo para metástasis.
- B) Negativo para metástasis.
- C) Insuficiente para diagnóstico.

6. Recomendaciones para inmunohistoquímica

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER-2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este tipo de cáncer.^{19,20}

1. *Manejo de tejido mamario neoplásico*
 - a) Se debe utilizar formol amortiguado al 10%.
 - b) El tejido debe ser colocado lo más rápido posible en el fijador, máximo una hora después de la cirugía.
 - c) El tejido debe estar seccionado en cortes de 0.5 a 1.0 cm de espesor.
 - d) La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 20 a 1.
 - e) Se recomienda la fijación mínima de seis horas y máxima de 48 horas.
 - f) Es deseable determinar receptores HER-2 neu en el tumor primario y metástasis.
2. *Criterios de interpretación*
 - a) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:²¹
 - Se deben emplear clonas de anticuerpos validadas.
 - i. Clonas para receptores de estrógeno: 1D5, 6F11, SP1, 1D5+ER.2.123.²¹

II. Clonas para receptores de progesterona: 1 A6, 1294, 312.

III. Clonas para HER-2: 4D5, CB11, A085.²¹

- Siempre se deben revisar los controles positivos y negativos del tejido, con particular atención en los tejidos que se esperan negativos, para asegurar ausencia de tinción inespecífica.
- Revisar el control de reactivo negativo que acompaña al caso. No debe haber tinción inespecífica de fondo.
- Interpretar cada tinción sólo en muestras que tengan más del 50% de tejido bien conservado.

b) Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RPr) son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de las células neoplásicas.¹⁹ Se sugieren los sistemas H-score y Allred.²²⁻²⁴

- Sistema *H-score*:
% de células positivas x 3 (tinción nuclear intensa), más
% de células positivas x 2 (tinción nuclear moderada), más
% de células positivas x 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.

c) Sobreexpresión de HER-2:²⁰

- **Positivo (3+):** Tinción de membrana intensa y uniforme en > 30% 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 30% de las células neoplásicas.

En HER-2, la clasificación sólo aplica en 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.

3. Formato de reporte

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

4. Control de calidad rutinario

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

- Se deben incluir controles positivo y negativo en la misma laminilla donde se analice el tejido problema. Si estos controles están en una laminilla separada, se debe asegurar que sean sometidos a procedimientos simultáneos e idénticos a la muestra problema.
- Los controles deben ser fijados y procesados de manera idéntica al tejido estudiado y sometidos al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción.
- Para obtener una tinción adecuada, es necesario el uso de controles que tengan tres niveles de tinción (negativa, débil/moderada, intensa).

5. Control de calidad externo²⁵

- Los laboratorios de patología que realizan pruebas de IHQ deben participar en un programa de control de calidad externo.
- Se considera que para tener adecuado control de calidad en IHQ, es necesario que el laboratorio procese como mínimo las muestras de 200 casos por año.

7. 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 del centrómero del cromosoma 17).^{20,26}

- Se debe buscar la amplificación de HER-2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por IHQ.
- Se pueden emplear las técnicas de CISH o SISH siempre y cuando se haya realizado un proceso de validación de las mismas en paralelo con la técnica de FISH y se haya demostrado una concordancia de al menos 95% entre la FISH y la otra metodología.²⁶

Criterios de interpretación de las reacciones de hibridación para HER-2:

- I. Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de errores en la interpretación:²⁰
 - a. 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*.
 - b. Inicialmente se evalúa el control, si no es adecuado, se debe repetir la prueba.
 - c. Se debe contar un mínimo de 20 células neoplásicas para SISH o CISH y 40 para FISH en al menos dos campos diferentes de carcinoma invasor.
- II. Puntos de corte para FISH y SISH dual:^{20,26}
 - Positivo: Razón HER-2:CEP 17 > 2.2.
 - Indeterminado: Razón HER-2:CEP 1.8-2.2 (en dos conteos).
 - Negativo: Razón HER-2:CEP 17 < 1.8.
- III. Puntos de corte para CISH sencilla:
 - Positivo: > 6 copias/núcleo.

- Indeterminado: De 4 a 6 copias/núcleo (en dos conteos).
- Negativo: < 4 copias/núcleo.

Clasificación molecular del carcinoma mamario y marcadores subrogados (sustitutos)

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,²⁷ ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles como la IHQ (marcadores subrogados o sustitutos), empleando marcadores rutinarios como RE, RPr, HER-2, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y citoqueratina (CK) 5/6.²⁸⁻³² En la tabla 3 se muestran los subtipos moleculares de cáncer de mama. La aproximación por IHQ no cuenta aún con el nivel de evidencia suficiente para suplir a la clasificación genómica. Sin embargo, se recomienda identificar el fenotipo molecular porque favorece el avance en la identificación de biomarcadores y subgrupos de pacientes en la búsqueda de terapias blanco, para acercarse cada vez más a la práctica clínica ideal de la medicina personalizada.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

No se deben considerar sinónimos el carcinoma triple negativo y el *basal-like*, ya que solo 49% a 71% de los CMTN son *basal-like*, y el 77% de los *basal-like* son triples negativos.³³ El estándar de oro para el diagnóstico de carcinomas *basal-like* es el perfil de expresión génica (identificación por IHQ de RE -, HER-2 -, EGFR y CK 5/6 +, los cuales tienen sensibilidad y especificidad variables).³⁴

Los CMTN se han subclasificado por expresión génica de diferentes maneras: 1) HER-2 neu enriquecido, *basal-like* y *Claudin low*³⁵ y 2) Basal 1, basal 2 (BL1 Y BL2), inmunomodulador y el tipo luminal asociado a andrógenos (LAR).³⁶

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 han evidenciado la existencia de dos vías moleculares en la oncogénesis mamaria (tabla 4). La primera da origen a carcinomas invasores de bajo grado e involucra la atipia epitelial plana, 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 carcinomas *in situ* de alto grado sin otros precursores bien identificados.^{37,38}

Tabla 3. Subtipos moleculares de cáncer de mama

Subtipo	%	Aproximación inmunohistoquímica	Genética	Análisis de expresión génica	Pronóstico
Basal	15-20	RE-, RPr-, HER-2- Expresión Ki67 alta EGFR+ CK5-6 CK14 y 17	Ganancia de 6p21-25	Mal pronóstico Riesgo de metástasis	Malo
HER-2 +	10-15	RE-, RPr-, HER-2+	Ganancia 17q21		Malo
Luminal A	40	RE+, RPr+, HER-2- Ki67 < 14%	Pérdida de 16q	Buen pronóstico	Bueno
Luminal B	20	RE-/+, RPr+, HER-2-/ + Ki67 > 14%	Ganancia de 17q21		Intermedio

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico; RE: Receptor de estrógenos; RPr: Receptor de progesterona.

Tabla 4. Vías oncogénicas en carcinoma ductal *in situ*

Grado	Alteraciones citogenéticas	Datos histopatológicos	Evolución
Bajo grado	Patrón simple de alteraciones genómicas Pérdidas 16q Ganancias 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

Firmas moleculares del carcinoma mamario invasor

La clasificación de los tumores mamarios ha fracasado en gran medida sobre la base de los predictores tradicionales.¹ El desarrollo de terapias efectivas depende de un diagnóstico preciso pues uno erróneo o deficiente puede conducir a los pacientes a sufrir innecesariamente los efectos secundarios de tratamientos no efectivos. Las firmas genómicas son una importante alternativa de precisión diagnóstica útil en un grupo de pacientes por lo que pueden considerarse en la práctica clínica.

La firma genómica MammaPrint (Agendia)

MammaPrint es una prueba de genómica para evaluar el riesgo de metástasis de un tumor de mama. MammaPrint se basa en la firma genómica de 70 genes utilizando solamente tejido fresco para el análisis de microarreglos (no hay datos de validación para su uso en tejido en parafina²). La prueba fue sometida a la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de los Estados Unidos, que la recomienda como una prueba pronóstica más no predictiva.^{2,3}

Hoy en día se están llevando a cabo la validación retrospectiva y prospectiva a través de los estudios MINDACT y I-SPY I en el que se evalúan los marcadores biológicos y de imagen para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante estándar.^{4,5}

La firma genómica Oncotype DX (Genomic Health)

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, HER-2 negativo, RE positivo (significado pronóstico) y ii) evalúa el posible beneficio de cierto tipo de tratamiento, quimioterapia u hormonoterapia (significado predictivo). Oncotype DX analiza un panel de 21 genes en cada tumor para determinar una puntuación de recurrencia (RS \leq 10 baja, de 11 a 25 intermedia y \geq 26 alta). Diversos estudios farmacoeconómicos han demostrado que la prueba Oncotype DX es costo-efectiva en los Estados Unidos, Canadá y Japón.⁶⁻⁹

Oncotype DX se ha evaluado clínicamente en 13 estudios con más de 4 000 pacientes con cáncer de mama. Algunos estudios clave se mencionan a continuación:

1. NSABP B-14: Oncotype DX fue validado clínicamente en este estudio independiente, multicéntrico con las muestras de pacientes.⁷

2. NSABP B-20: Las muestras de tejido de cáncer de mama de este estudio clínico se utilizaron para demostrar que Oncotype DX puede predecir el beneficio de la quimioterapia.¹⁰
3. Estudio de Kaiser Permanente: En éste se demostró en un entorno comunitario que Oncotype DX puede predecir la probabilidad de supervivencia del cáncer de mama a 10 años.¹¹
4. SWOG 8814: En pacientes RE-positivos, en su mayoría posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno, con ganglios linfáticos positivos el estudio de la puntuación de recurrencia cuantificó la probabilidad de recurrencia del cáncer de mama y el beneficio de la quimioterapia.^{12,13}

Por otra parte es de suma importancia el estudio TAILORx que evalúa el beneficio en adyuvancia de la quimioterapia + hormonoterapia vs. hormonoterapia en pacientes con ganglios negativos, receptores hormonales positivos y HER-2 negativo con riesgo de recurrencia intermedio (RS 11-25), cuyos resultados y conclusiones se publicarán en 2015 (tabla 5).¹⁴

En conclusión, la utilización de las firmas moleculares es un avance importante para una elección más personalizada del tratamiento sistémico en un grupo seleccionado de pacientes con enfermedad temprana. En nuestro país su uso está en aumento a pesar del costo pues significa, para ciertos grupos de enfermas, una mayor certeza de la utilidad del tratamiento indicado, evitando la toxicidad de una terapia sin beneficio.

VIII. Clasificación TNM¹

La última modificación a la clasificación TNM se llevó a cabo en el año 2010.¹ En el nuevo documento se hace énfasis en el uso de imagenología, incluidos mastografía, ultrasonido y RM como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. También se hace una clara recomendación para que la medición microscópica sea la utilizada para carcinomas invasores pequeños que pueden ser incluidos en un solo bloque de parafina, además de que la medida macroscópica sea la usada en carcinomas de mayor tamaño que requieren dos o más bloques de parafina.

Por otra parte, se hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia *in situ* o invasora subyacente debe clasificarse como Tis (Paget). La enfermedad de Paget vinculada con un carcinoma

Tabla 5. Recomendaciones de uso de las firmas genómicas

Firma genómica	Tipo de paciente	Valor (pronóstico y/o predictivo)	Aprobaciones regulatorias	Recomendaciones en guías terapéuticas
MammaPrint	GL+/-, HER2 +/-, RE +/-	Solo valor pronóstico	FDA	
Oncotype DX	GL -/+ (0 a 3 ganglios), HER2-, RE+	Valor pronóstico y predictivo	CLIA	ASCO, NCCN, Consenso de St. Gallen ¹⁵⁻¹⁷

GL: Ganglios linfáticos; HER-2: Proteína HER-2 neu; RE: Receptor de estrógenos. FDA: Food and Drug Administration; CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments.

subyacente debe clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor. Esta revisión recomienda también estimar el tamaño de las neoplasias *in situ* (ductales y lobulillares) porque este parámetro puede influir en la decisión terapéutica.

Finalmente, la etapa I ha sido dividida en IA y IB; la etapa IB incluye los tumores pequeños (T1) que tienen exclusivamente micrometástasis en ganglios linfáticos (N1m1) (tabla 6).

Tratamiento del cáncer mamario y manejo interdisciplinario

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

Tabla 6. Clasificación TNM

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 parenquimatosas, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.
Ganglios linfáticos regionales (clínico)	
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) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables.
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares.
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios.

N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares.
N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilares homolaterales.
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales.
pN	Ganglios linfáticos regionales (patológico)
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 a 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 a 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 a 0.2 mm y no mayor a 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 a 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 a 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
IIB	T2	N0	M0
	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
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

IX. Carcinoma *in situ*

Carcinoma ductal *in situ*

Grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal, identificadas por microscopia de luz.

Adopta diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presenta características citológicas y de necrosis variables; generalmente es unifocal. Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal.

Estos carcinomas son inicialmente sospechados a raíz 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 y la 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 el carcinoma intraductal crece frecuentemente dentro de los ductos de manera discontinua y que la extensión es a menudo mayor a la visualizada en la mastografía o calculada por la clínica.

Para seleccionar el tratamiento locorregional en el carcinoma ductal *in situ* se recomienda la utilización del índice pronóstico de Van Nuys, modificado en 2003.¹ Dicho índice incluye el análisis de cuatro variables que son:

- A) tamaño tumoral.
 - B) margen tumoral.
 - C) clasificación histopatológica.
 - D) edad de la paciente.
- A. *Tamaño tumoral:*
 - 1 a 15 mm: Calificación 1.
 - 16 a 40 mm: Calificación 2.
 - > 40 mm: Calificación 3.
 - B. *Margen tumoral:*
 - > 10 mm: Calificación 1.
 - 1 a 10 mm: Calificación 2.
 - < 1 mm: Calificación 3.
 - C. *Clasificación histopatológica:*
 - Grado nuclear 1 o 2 sin necrosis: Calificación 1 (bajo grado).
 - Grado nuclear 1 o 2 con necrosis: Calificación 2.
 - Grado nuclear 3 con o sin necrosis: Calificación 3 (alto grado).
 - D. *Edad de la paciente:*
 - > 60 años: Calificación 1.
 - De 40 a 60 años: Calificación 2.
 - < 40 años: Calificación 3.

Recomendación de tratamiento de acuerdo con la clasificación de Van Nuys (2003)

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

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

Obtener un margen quirúrgico amplio parece ser el factor pronóstico más importante para evitar la recurrencia local sin considerar otros factores patológicos o el uso de radioterapia. Márgenes patológicos menores de 3 mm se consideran subóptimos y deberá considerarse una nueva intervención quirúrgica cuando sea posible para ampliar el margen. En caso de lecho quirúrgico con fascia se considera óptimo. En caso de no lograr un margen adecuado se realizará mastectomía.^{2,3}

En los casos tratados con cirugía conservadora y que requieran radioterapia, ésta será administrada a la mama solamente, a dosis de 50 Gy.⁴ Las pacientes tratadas con cirugía conservadora y que se considera que no requieren radioterapia complementaria, deben ser informadas de riesgos y beneficios. No está indicada la radioterapia a las zonas ganglionares.⁴

Indicaciones para mastectomía total

- Enfermedad multicéntrica.
- Tumores > 4 cm.
- Relación mama-tumor desfavorable.
- Imposibilidad de conseguir márgenes de 3 mm.
- Microcalcificaciones difusas, visibles en mastografía.
- Calificación de 10 a 12 de Van Nuys.
- Pacientes < 45 años con invasión linfovascular.
- Deseo de la paciente.
- Imposibilidad para administrar radioterapia cuando es necesaria.

Ganglio centinela en el carcinoma in situ

En general, no se requiere disección axilar o procedimiento de mapeo linfático con búsqueda de GC; sin embargo, en aquellas pacientes que requerirán mastectomía total para su manejo o en quienes se sospeche invasión, se debe realizar el procedimiento de mapeo linfático, localización y estudio histológico del GC y actuar en consecuencia con su resultado.

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

Tratamiento con tamoxifeno⁵

Aquellos casos con receptores positivos requieren la utilización de tamoxifeno a dosis de 20 mg por día por cinco años, ya que éste reduce el índice de recurrencias locales después de tratamiento conservador así como la aparición de un segundo primario. Los estudios con inhibidores de aromataza en posmenopáusicas requieren mayor tiempo de seguimiento para evaluar su beneficio.

Seguimiento

La evaluación de la glándula mamaria de casos de CDIS tratados con cirugía conservadora deberá incluir una mastografía posterior al tratamiento quirúrgico y antes de la radioterapia para verificar la escisión completa de la lesión. En los casos que no requieran radioterapia posoperatoria,

se realizará tan pronto se considere que el estudio es tolerado por la paciente. Posteriormente se efectuará una mastografía anual. En los centros especializados, un equipo interdisciplinario podrá valorar en casos especiales 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.⁶

Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

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

El tratamiento de elección es la escisión de la zona afectada tras verificar que no existe lesión clínica, radiológica o histológica residual o adicional. No están indicadas la radioterapia o la terapia médica adyuvantes. Se ha considerado que el subtipo pleomórfico de CLIS implica mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad invasora y en este subgrupo especial podría ser una lesión que evoluciona a carcinoma invasor y no solo un marcador de riesgo. Todas las pacientes con CLIS deberán incluirse en un programa de seguimiento y vigilancia estrecho, además de un asesoramiento en relación con la prevención con tamoxifeno o mastectomía bilateral profiláctica.

X. Estudio de los estadios I y II

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

- Historia clínica completa dirigida. Se deberá hacer énfasis en antecedentes familiares de cáncer mamario, ovario, páncreas y colon; factores de riesgo para cáncer mamario; interrogatorio cuidadoso sobre síntomas que denoten metástasis viscerales u óseas. La exploración debe hacer notar el tamaño, la localización y las características del tumor, así como la presencia de otros signos mamarios, además de presencia o ausencia de adenomegalias de regiones linfoportadoras.

Deben mencionarse las condiciones de la mama contralateral.

- Estadificación del tumor por el sistema TNM y pTp-NpM.
- Exámenes de laboratorio 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 ultrasonido mamario o RM con objeto de evaluar multicentricidad y bilateralidad. Se investigarán metástasis óseas y hepáticas si hay síntomas sugestivos de diseminación o alteraciones de

las pruebas de funcionamiento hepático o de la química sanguínea.

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

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

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

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

XI. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II

El manejo quirúrgico en estas etapas (excepto T3 N0 M0) puede ser el siguiente:¹⁻³

A. Tratamiento conservador: Implica una resección tridimensional del tumor primario y tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo la resección amplia del tumor primario a fin de preservar la estética de la mama.

B. Tratamiento radical: Mastectomía radical modificada.⁴⁻⁶

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

2. Contraindicaciones absolutas:

- Imposibilidad de obtener márgenes negativos.
- Multicentricidad clínica o radiológica.
- Incapacidad de obtener un resultado cosmético adecuado por la relación mama-tumor y localización. Sin embargo, podría considerarse la

aplicación de técnicas de cirugía oncoplástica que permiten el desplazamiento de tejidos fibroglandulares con resultados cosméticos adecuados.

- Primer trimestre del embarazo.
- No contar con radioterapia o haberla recibido previamente.
- Rechazo explícito de la paciente.

3. Contraindicaciones relativas:

- Enfermedad de Paget.
- Mujeres < 40 años.
- Colagenopatías (esclerodermia y lupus).

4. Condiciones para efectuar el tratamiento conservador:

- Contar con el consentimiento informado y firmado por la paciente.
- 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 de mucha utilidad delimitar el sitio y tamaño del tumor original. Esto se realiza con frecuencia mediante un tatuaje en la piel de la mama, ya que la efectividad de la quimioterapia puede dificultar la localización de la neoplasia si la respuesta clínica es mayor o completa.⁵

El cirujano tiene la obligación de obtener márgenes quirúrgicos libres de tumor. El borde deseable es > 3 mm. En casos de 1 a 3 mm se debe considerar algún otro tipo de procedimiento, desde ampliar márgenes hasta la mastectomía. La presencia de células tumorales en el borde quirúrgico obliga a la reescisión o la mastectomía.

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

La radioterapia no sustituye a un tratamiento quirúrgico inadecuado.

5. Técnica quirúrgica:

- Se deberá efectuar la resección tridimensional del tumor con un margen periférico de al menos 3 mm. 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 mastógrafo y/o con ultrasonido así como la del patólogo durante el acto quirúrgico. En forma obligada debe efectuarse concomitantemente el tratamiento quirúrgico de la axila.
- Para facilitar el trabajo del radioterapeuta es recomendable dejar grapas metálicas que delimiten el área de resección en la glándula mamaria, ya que la sobredosis de 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 oncoplástica que han permitido resecciones de tumores de mayor tamaño con resultado cosmético apropiado.

Para ello se utilizan procedimientos de cirugía plástica, que son realizados por cirujanos con experiencia o con el apoyo de cirujanos plásticos sin menoscabo del control oncológico.

B. Tratamiento radical

- El tratamiento quirúrgico es la mastectomía radical modificada (Patey, Madden o preservadoras de piel).
 - La mujer que es sometida a una mastectomía radical debe ser informada de la posibilidad de reconstrucción mamaria. El momento adecuado y la técnica de reconstrucción deben ser discutidos con la paciente y el cirujano plástico reconstructor que hace parte del equipo multidisciplinario.
1. Indicaciones para mastectomía radical modificada.
 - Preferencia de la paciente posterior a una información completa de sus opciones quirúrgicas.
 - Enfermedad multicéntrica.
 - Relación mama-tumor desfavorable.
 - Dificultad para un seguimiento adecuado.
 - Sin posibilidades de administrar radioterapia posoperatoria.
 - Cursar el primer trimestre del embarazo.
 2. Mastectomía preservadora de piel.
 - Esta técnica, que requiere mayor experiencia, consiste en la práctica de la misma mastectomía radical modificada pero preservando la mayor cantidad de piel posible, resecaando el complejo areola-pezones y respetando el surco mamario.^{1,3,7}

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

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 a la localización del tumor y al tamaño de la mama.

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

Clough y colaboradores¹ proponen clasificar las técnicas oncoplásticas en dos grupos:

- a) Cuando el volumen de tejido a escindir es menor a 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 mamoplastia y requieren un entrenamiento específico en cirugía oncoplástica, ya que además debe efectuarse la simetrización de la mama contralateral, en forma simultánea o diferida.

Estos procedimientos oncoplásticos han permitido ampliar las indicaciones del tratamiento conservador de la mama en pacientes a que eran sometidas a mastectomía por no poder obtener un resultado estético adecuado después de la escisión del tumor.²⁻⁶ Los resultados óptimos se obtienen en el contexto de equipos multidisciplinarios que incluyan a cirujanos acreditados en cirugía de mama y en 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.⁷

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. En estas condiciones se recomienda la realización del mapeo del GC y su resección para la etapificación quirúrgica de la axila clínicamente negativa.¹⁻⁴

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 del GC vs. disección axilar convencional.³⁻⁶ 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, ya sea del radioisótopo o del colorante.⁷ La técnica de localización preferida es con doble marcador (radiomarcador y colorante); sin embargo, varios estudios han documentado que en sitios donde no se cuente con un departamento de medicina nuclear, la realización del GC con puro colorante es una técnica válida, con tasas de identificación similares a las logradas con una doble técnica.^{8,9}

Se requiere un equipo experimentado para la realización de la técnica del GC.¹⁰ En caso de no existir un equipo 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 vaya a ser tratado con mastectomía, dado que en caso de documentarse carcinoma invasor en la pieza quirúrgica no será posible realizar GC.

No todas las pacientes son candidatas a la realización de un GC. Las pacientes deben tener 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.

La realización del GC antes o después de quimioterapia neoadyuvante es un tema controversial. Algunos estudios

han reportado tasas de falsos negativos superiores al 20% cuando se realiza GC en este contexto clínico.¹¹ Otros estudios por el contrario, reportan tasas de detección y exactitud similares a las del GC realizado en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia.^{12,13} En este contexto, algunos autores proponen que el GC sólo es exacto después de quimioterapia neoadyuvante en pacientes que presentan axila clínicamente negativa al inicio.¹⁴

La tasa de identificación del GC después de quimioterapia neoadyuvante ha sido invariablemente más baja en pacientes que se presentaron con axila clínicamente positiva en comparación con aquellas con axila negativa antes de la quimioterapia; sin embargo, algunos reportes no han encontrado esta diferencia estadísticamente significativa (88.6% vs. 97.6%). Algunos autores recomiendan la realización del GC antes del inicio de la quimioterapia neoadyuvante; el tratamiento axilar post-tratamiento se basa en el resultado del mismo.

El significado clínico de un GC que es negativo por H-E y positivo mediante tinción de IHQ para citoqueratina no es claro. Dado que todos los estudios basan sus decisiones de tratamiento en la tinción con H-E, no se recomienda la tinción rutinaria con IHQ y las decisiones deben tomarse solamente con base en la tinción con H-E. La recomendación se ve reforzada por un estudio aleatorizado reciente de pacientes con ganglios negativos por H-E quienes fueron evaluadas con IHQ para citoqueratina y no se documentó ventaja en la supervivencia a cinco años.^{15,16} En la situación poco frecuente en la que la tinción con H-E es equívoca puede recurrirse a tinciones de IHQ.

Aunque se han realizado muchos intentos para identificar cohortes de pacientes con GC positivos que tengan un riesgo suficientemente bajo de compromiso de ganglios no centinela y en quienes se pueda evitar completar la disección axilar, esto hasta el momento no ha sido posible.¹⁷

Un estudio aleatorizado publicado recientemente (ACOSOG Z0011) comparó GC exclusivamente vs. GC seguido de disección axilar cuando era positivo en mujeres mayores de 18 años de edad, con tumores T1/T2, menos de 3 GC positivos y que fueran sometidas a cirugía conservadora seguida de irradiación mamaria completa. No hubo en el estudio diferencia en recurrencia locorregional, supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global entre los dos grupos de tratamiento. Sólo el estado de RE negativos, la edad menor de 50 años y la ausencia de terapia adyuvante sistémica se asociaron con una reducción en la supervivencia global.

Con una mediana de seguimiento de 6.3 años, las recurrencias locorregionales se reportaron en 4.1% del grupo sometido a disección axilar (n = 420) y 2.8% en el grupo de GC únicamente (n = 436) (p = 0.11). La supervivencia a cinco años fue de 92% para los dos grupos.¹⁸ En un estudio retrospectivo del *National Cancer Database* de 97 314 pacientes con GC positivo entre 1998 y 2006, 23% de las pacientes con macrometástasis (> 2 mm, N1) y 55% con micrometástasis (0.2-2 mm, pN1mic) no fueron sometidas a disección axilar. La recurrencia axilar y la supervivencia a cinco años no difirieron entre los grupos.

Con base en estos resultados, posterior a escisión del GC, si la paciente tiene un tumor T1 o T2, de uno a dos GC positivos, no ha sido tratada con quimioterapia neoadyuvante y será sometida a cirugía conservadora con radioterapia adyuvante, puede omitirse la disección axilar.

La disección axilar de los niveles I y II se recomienda para el tratamiento de pacientes con ganglios clínicamente positivos. En caso de contar con el recurso, en pacientes con ganglios clínicamente positivos se recomienda confirmación citológica guiada por ultrasonido. En caso de ser 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 que al menos 10 ganglios sean evaluados para una correcta etapificación de la axila. En caso de tener menos de 10 ganglios, el manejo se realizará en forma individualizada de acuerdo a las características de la paciente. La disección de los ganglios del nivel III solamente está indicada si existe enfermedad macroscópica a ese nivel.

En casos seleccionados (pacientes que tengan tumores de histología particularmente favorable por ejemplo mucinosos y tubulares menores de 2 cm, pacientes en quienes la selección de la terapia adyuvante no se vea afectada por el procedimiento), puede obviarse el manejo axilar.

Reconstrucción mamaria

Introducción

La reconstrucción mamaria debe ofrecerse a toda paciente que va a ser sometida a una mastectomía. Ésta puede realizarse en forma inmediata o diferida.

Las ventajas de la reconstrucción inmediata son:

1. Un gran beneficio psicológico.
2. Un procedimiento quirúrgico menos.
3. Menor formación de fibrosis y retracción cicatrizal.
4. Menor incidencia de linfedema.

Las desventajas de la reconstrucción mamaria inmediata son:

1. Las complicaciones como la necrosis de un colgajo pueden retrasar el inicio de la terapia adyuvante.
2. En teoría puede haber un menor control de las recurrencias locales.

Métodos disponibles para la reconstrucción mamaria

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

Antes de definir el método ideal para la reconstrucción mamaria, el cirujano debe contemplar:

- a. Tipo de mastectomía.
- b. 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. Si existen o no enfermedades asociadas.
- f. Expectativas de la paciente.
- g. Familiaridad con las diferentes técnicas de reconstrucción.

Desde el punto de vista de la paciente es preciso considerar:

- a. Técnica deseada (algunas pacientes 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

A) Reconstrucción mamaria con expansor seguido de implante¹

Indicaciones:

- Piel suficiente en cantidad pero con buena calidad.
- Preservación del músculo pectoral.
- Sin radioterapia previa o posterior.

Complicaciones:

- I. Del expansor:
 - Infección.
 - Necrosis/exposición.
- II. Del implante:
 - Contractura capsular.
 - Desplazamiento.
 - Asimetría.
 - Menor naturalidad.

B) Reconstrucción mamaria con tejidos autólogos (colgajos)²

Indicaciones:

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

Ventajas de la reconstrucción mamaria con tejido autólogo vs. materiales aloplásticos³⁻⁵

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 musculocutáneo recto abdominal transversal (TRAM) pediculado y colgajos libres de abdomen.
3. Colgajos libres no TRAM.

C) Reconstrucción mamaria con colgajo dorsal ancho⁶

Ventajas

1. Colgajo confiable.
2. Coloración y textura muy similar a la mama.

Desventajas

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

D) Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM⁷⁻⁹

Opciones vasculares:

- ✓ Pediculado en un solo músculo.

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

Opciones de colgajos libres de abdomen^{10,11}

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

Ventajas de los colgajos libres de abdomen vs. TRAM pediculado^{12,13}

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.

E) Reconstrucción mamaria con colgajos libres NO TRAM¹⁴

- 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

Deberá existir una excelente comunicación con el resto del equipo terapéutico del cáncer mamario, pues la incidencia de complicaciones y resultados estéticos inaceptables es considerablemente mayor en las pacientes que reciben radioterapia.

Complicaciones asociadas a la radioterapia^{15,16}

- Problemas de cicatrización.
- Contracturas capsulares.
- Desplazamiento del implante.
- Pérdida del volumen del colgajo.
- Mala simetría y proyección.
- Exposición del implante.

Las pacientes que tienen posibilidad de recibir radioterapia deben ser informadas de los riesgos y posibles complicaciones.

Conclusiones

1. La cirugía reconstructiva juega un papel muy importante en la paciente con cáncer de mama tratada con mastectomía o cirugía conservadora.
2. El manejo multidisciplinario que incluye cirugía, radioterapia y tratamiento médico sistémico, ha permitido optimizar las posibilidades de curación de esta enfermedad. Con el conocimiento apropiado de todos estos aspectos, el cirujano plástico podrá ofrecer a cada paciente las opciones de reconstrucción individualizadas para satisfacer sus expectativas.

Mastectomía reductora de riesgo

Se ha incrementado la práctica de este tipo de mastectomía en parte por una sobreestimación del riesgo de cáncer mamario tanto por médicos como por pacientes. La mastectomía reductora de riesgo es una opción a considerar cuando éste se encuentre elevado para desarrollar cáncer de mama. Debido a que son pocas las pacientes que

tendrán un beneficio en la supervivencia global, se recomienda una discusión multidisciplinaria para determinar el riesgo individual, así como las alternativas de prevención. La discusión puede ser apropiada si la paciente la solicita y en cualquiera de las siguientes condiciones:¹⁻³

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

La paciente deberá ser informada sobre los riesgos y beneficios, así como el hecho de que el procedimiento no ofrece una protección absoluta para cáncer de mama, imagen corporal y efectos psicosexuales secundarios.³

Si se realiza una mastectomía reductora de riesgo, es necesario utilizar los límites anatómicos de una mastectomía terapéutica con preservación cutánea y de complejo areola-pezones, sin necesidad de estadificación axilar.^{4,5}

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 de la misma rama familiar.
 - Miembros familiares con mutaciones conocidas de cáncer de mama.
 - Población en riesgo (mujeres judías Askenazi de cualquier edad con cáncer de mama u ovario).
 - 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 de manera menos frecuente se han asociado a cáncer de mama, como son mutaciones en los genes TP53 y PTEN (asociados con síndromes de Li-Fraumeni y Cowden)
4. Factores de riesgo histológico (por ejemplo, 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 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

El oncólogo clínico deberá contar con una información completa de las características del tumor para evaluar el

mejor tratamiento individualizado de una paciente con cáncer mamario. En particular, la expresión o no de los blancos terapéuticos (los receptores hormonales y el HER-2 neu) tiene importancia trascendental para brindar un tratamiento óptimo.

Indicaciones y objetivos

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global, sin detrimento en la calidad de vida.¹⁻³ El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia ± quimioterapia ± trastuzumab) deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico, debido a las complicaciones y toxicidades que pueden relacionarse con el mismo.

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

Pacientes con ganglios negativos. A pesar del menor riesgo en general de este grupo, 20% a 30% de estas pacientes tendrán recaída de la enfermedad, principalmente aquellas con factores de mal pronóstico. Por lo anterior, se recomienda el empleo de tratamiento adyuvante sistémico cuando exista alguna de las siguientes condiciones:^{4,6}

Indicación de tratamiento adyuvante sistémico (hormonoterapia ± quimioterapia ± trastuzumab) en pacientes con ganglios negativos

- Tumor > 1 cm (más de 3 cm para histologías favorables como cáncer tubular y mucinoso, con receptores hormonales positivos, HER negativo).
- Tumor triple negativo > 5 mm.
- Tumor > 5 mm con sobreexpresión del oncogén HER-2 neu.
- Oncotype DX con alta puntuación de recurrencia (≥ 31) si se cuenta con él.

Considerar también tratamiento sistémico si algunas de las siguientes características está presente:

- Tumor de alto grado.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Alto índice de proliferación medido por Ki-67 (> 14%).
- 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 entre la segunda y sexta semanas después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambas están indicadas, se iniciará con quimioterapia y al término de ésta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia en forma conjunta; esta última debe comenzar hasta el término de la primera.

A. Tratamiento adyuvante con quimioterapia

- La quimioterapia deberá ser indicada y debidamente vigilada por un oncólogo médico, en un

área adecuada y con el auxilio de una enfermera especializada en oncología y aplicación de quimioterapia. Se deberá contar 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 beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al compararlos con esquemas previos como el CMF.^{1,3} Asimismo, la utilización de taxanos ha demostrado beneficio clínico independientemente de la expresión de receptores hormonales, el número de ganglios axilares afectados o el estado menstrual.^{3,7,8}
- En las pacientes con tumores triple negativos (HER-2 neu, RE y RPr negativos) actualmente 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 corresponde a los esquemas de tercera generación. Los más utilizados son los siguientes:

- FAC o FEC seguido de paclitaxel semanal.⁹⁻¹¹
- FEC seguido de docetaxel.¹²
- AC seguido de paclitaxel.¹³
- TAC.¹⁴
- TC.¹⁵
- Dosis densas de AC, seguido de dosis densas de paclitaxel.¹⁶
- Dosis densas de AC, seguido de paclitaxel semanal.¹⁶

B. Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

Premenopáusicas

- El tamoxifeno (20 mg/día por cinco años) es el tratamiento de elección en mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos o no conocidos.¹ Puede considerarse la terapia extendida con tamoxifeno por cinco años más.¹⁷
- Las mujeres premenopáusicas al momento del diagnóstico y que se convierten en posmenopáusicas (ver definición de posmenopausia) al terminar los cinco años iniciales de tratamiento con tamoxifeno, pueden ser consideradas para terapia extendida con un inhibidor de aromatasa (cinco años).¹⁸
- El uso de ablación o supresión ovárica sola o en combinación con tamoxifeno no se recomienda como tratamiento estándar.¹⁹ El único subgrupo de pacientes que puede beneficiarse del tratamiento de supresión o ablación ovárica es el de las pacientes que no pueden recibir tratamiento con tamoxifeno.
- El uso combinado de supresión ovárica e inhibidor de aromatasa no se recomienda.
- El uso de inhibidores de aromatasa no está indicado en pacientes premenopáusicas.

Posmenopáusicas

Definición de menopausia: Pacientes con ooforectomía bilateral, edad ≥ 60 años, edad ≤ 60 años y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno,

toremifeno o supresión ovárica y niveles de hormona folículoestimulante (FSH) y estradiol en rangos de posmenopausia. En caso de estar bajo tratamiento con tamoxifeno y edad ≤ 60 años, son necesarios niveles de FSH y estradiol sérico en valores de posmenopausia. En 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 previo a la indicación de inhibidores de aromatasa.⁴

Los inhibidores de aromatasa por cinco años están recomendados como tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, debido al favorable efecto reportado en términos de supervivencia libre de enfermedad comparados con tamoxifeno.^{20,21}

Los estudios con terapia secuencial muestran un incremento de 1.6% en la supervivencia global. Por lo anterior, en las pacientes en quienes se inicie terapia con tamoxifeno por dos a tres años se recomienda continuar con un inhibidor de aromatasa por dos a tres años más.²²

El tamoxifeno sólo, por cinco años, puede considerarse en los casos de intolerancia, contraindicación o sin acceso a inhibidores de aromatasa.

Se puede considerar la hormonoterapia adyuvante extendida por más de cinco años (cinco años de tamoxifeno más cinco años de inhibidores de aromatasa o continuar tamoxifeno por cinco años más) de acuerdo con los resultados que han demostrado un incremento en la supervivencia global, especialmente en pacientes con enfermedad ganglionar positiva.^{23,24}

Los inhibidores de aromatasa esteroideos son equivalentes a los no esteroideos en cuanto a efectividad, con un menor riesgo de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y osteoporosis²⁵ (para vigilancia y manejo de osteoporosis, ver el apartado relacionado con este tema.)

C. Tratamiento adyuvante con terapias blanco

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu +++ por IHQ o FISH +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab por un año en combinación con la quimioterapia adyuvante, ha permitido la obtención de beneficio tanto en la sobrevida libre de recaída (SLR) (razón de riesgo [HR] 0.62; intervalo de confianza [IC] de 95% 0.56-0.68) como en la supervivencia global (HR 0.66; IC95% 0.57-0.77).²⁶ Estos resultados han sido ampliamente demostrados en cuatro estudios prospectivos multicéntricos internacionales fase III.²⁷⁻²⁹

Se recomienda iniciar el trastuzumab adyuvante tempranamente junto con la quimioterapia con taxanos porque esto ha logrado mejores resultados.³⁰ En caso de utilizarse antraciclinas, no se recomienda su uso simultáneo dado que se incrementa la cardiotoxicidad, por lo que el trastuzumab se agregará al terminar el esquema que las contenga.

Se debe considerar el esquema TCH²⁹ (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).

Actualmente se recomienda que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea por un año, ya que

Tabla 7. 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 abajo del LN de la FEVI	Continuar	Suspender*	Suspender*
> 5% por abajo del LN de la FEVI	Suspender*	Suspender*	Suspender*

LN: Límite normal; FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. *Repetir FEVI en cuatro semanas.

aplicaciones por menor o mayor tiempo no han demostrado mejores resultados.^{31,32} La dosis recomendada es de 8 mg/kg como impregnación y posteriormente 6 mg/kg cada tres semanas o 4 mg/kg a dosis de carga en el esquema semanal, continuando con 2 mg/kg hasta completar un año.

Las pacientes que reciban trastuzumab deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, especialmente aquellas con antecedente personal de enfermedad cardíaca o con 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 por medio de ecocardiografía o gammagrama nuclear para detectar tempranamente una disminución de la función ventricular.

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

En la tabla 7 se describe la conducta a seguir para la vigilancia cardiológica y ajuste de dosis del fármaco.

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

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

El cáncer de mama por sí mismo, su tratamiento y su toxicidad, además de las comorbilidades preexistentes, establecen una compleja interacción cuyo resultado determinará el desenlace de la enfermedad. Por otra parte, a raíz de un diagnóstico más temprano y de los resultados obtenidos con los nuevos avances terapéuticos, el número de supervivientes a largo plazo es cada vez mayor, lo que hace que los efectos tóxicos del tratamiento médico y sus consecuencias puedan llegar a ser muy importantes, por el impacto que producen en la calidad de vida de las enfermas.

En relación con los efectos tóxicos producidos por el tratamiento médico, son comunes por ejemplo la sintomatología derivada de una menopausia prematura, la ganancia de peso, la fatiga y la disfunción cognitiva. En cuanto a la menopausia temprana, varía de acuerdo a la edad y al régimen de quimioterapia utilizado, pues las pacientes mayores de 45 años la experimentan hasta en un 60% a 70%. En relación al peso, cerca de 50% de quienes reciben tratamiento adyuvante experimenta un incremento de 3 a 6 kg. La fatiga por su parte se presenta en el 30% de los casos y por lo general persiste durante el tratamiento y en ocasiones por los siguientes dos a tres años.

Entre los efectos tóxicos menos comunes o específicos de un tipo de tratamiento, se encuentra la cardiotoxicidad, la cual se presenta por ejemplo en 1% a 5% de las mujeres tratadas con quimioterapia y trastuzumab. Por otra parte, la aparición de segundas neoplasias, la leucemia en el 1% y el cáncer de endometrio en el caso de tratamiento hormonal en < 2%. La neuropatía secundaria a los taxanos tiene una incidencia del 15% al 30%. Ocurre pérdida de la masa ósea, la cual aumenta el riesgo de fracturas particularmente en pacientes con edad avanzada y tratamiento con inhibidores de aromataza. La trombosis venosa profunda también puede ocurrir en 1% a 3% de los casos.¹

Cardiotoxicidad

Antraciclinas

Descrita desde hace muchos años con el uso de la doxorubicina y posteriormente con el de la epirrubicina. Generalmente se presenta como una disfunción sistólica asintomática, con disminución de la FE (17% después de 240 mg/m²).² En un porcentaje menor se presenta insuficiencia cardíaca la cual aumenta con la dosis acumulada, siendo por lo general no reversible. Los factores de riesgo asociados son:

- Edad mayor a 65 años.
- Historia de hipertensión o comorbilidades cardíacas.
- Dosis acumuladas altas (1% con 240 mg/m², 5% con 400 mg/m² y un incremento dramático en el riesgo a partir de 550 mg/m²).
- 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 o FAC x 4).
- Monitorización clínica de síntomas y en su caso referencia a cardiología.

Trastuzumab

La cardiotoxicidad por trastuzumab se relaciona principalmente con su uso concomitante con antraciclinas siendo generalmente reversible. El manejo con betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

mejora la fracción de eyección. El daño es causado por el bloqueo del HER-2 en los miocitos cardiacos. La incidencia de falla cardiaca es de 1.5% a 5% y la de disminución asintomática de la FE es de 4% a 20%. Los factores de riesgo son poco claros, siendo los más probables: Edad avanzada, FE basal de 50% a 54%, comorbilidades cardiacas y uso de medicamentos antihipertensivos.³

Recomendaciones

La monitorización cardiaca es fundamental (tabla 7).

- Ecocardiograma o MUGA cada tres meses después de finalizado el tratamiento.
- Si hay disminución en la FE, suspender el trastuzumab y tratar falla cardiaca.
- Bajo la estrecha supervisión de cardiología es posible reiniciar el tratamiento si mejora la FE.

Leucemia y síndrome mielodisplásico

Generalmente causada por agentes alquilantes entre cinco y siete años después del tratamiento. También se ha asociado con el uso de inhibidores de la topoisomerasa II tres a cinco años después de su utilización. Reportados pero no bien caracterizados con el uso de taxanos. El riesgo puede ser ligeramente mayor en pacientes tratadas con radioterapia. El riesgo (HR) de desarrollar una leucemia aguda mieloblástica a 10 años oscila entre 1.53 y 2.51 en comparación con las pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante.^{4,5}

Neuropatía

Esta complicación es muy frecuente en pacientes tratadas con taxanos. La incidencia es de 13% a 27% de las pacientes con neuropatía grado 2 a 4 dependiendo del tipo y frecuencia del taxano utilizado.⁶ Esta complicación puede llegar a ser incapacitante y permanente en casos severos. Los factores asociados con esta toxicidad son: Mayor edad, raza, obesidad, diabetes mellitus e historia de abuso de alcohol. No hay datos basados en evidencia de un método preventivo eficaz.

Tratamiento:

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

Fatiga

Se denomina así a la sensación persistente de cansancio relacionada con las terapias por cáncer y no asociada de

manera proporcional a actividades físicas. Se presenta hasta en el 80% de las pacientes tratadas con quimioterapia, persistiendo luego de seis a 12 meses después de la finalización de la misma en un 30%.

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.).

Intervenciones:

- Incremento de la actividad física (actividad moderada durante tres a cinco horas a la semana en intervalos de 30 a 45 minutos).
- Terapia física.
- Acupuntura, masaje.
- Intervenciones psicosociales: Técnicas de relajación, grupos de apoyo, etc.
- Intervenciones farmacológicas: Consideración sólo cuando todas las restantes alternativas han sido evaluadas.
- Metilfenidato, modafinil. Estudios aleatorizados han mostrado poca eficacia en pacientes con cáncer de mama, pero puede haber mejoría en casos de fatiga severa.^{7,8}

Disfunción cognitiva

Las causas de esta compleja toxicidad ocurrida a mediano y largo plazos son hasta el momento poco claras. La incidencia de daño cognitivo secundario a quimioterapia es de 20% a 30%; incluso hay reportes que señalan que 17% a 75% de las mujeres sufren cambios cognitivos, por el tratamiento instituido y probablemente también por el impacto del diagnóstico. Si bien estos resultados se han confirmado por meta-análisis ha habido mucha heterogeneidad en los estudios por lo que se precisan investigaciones prospectivas y con adecuados grupos de control. Por otro lado, sin que sea posible obtener conclusiones sólidas con base en la literatura, se ha observado una firme asociación entre los síntomas cognitivos y la fatiga, la ansiedad, la depresión y en general las alteraciones en la calidad de vida.

En la actualidad no existen intervenciones comprobadas para la prevención o para el manejo de las alteraciones cognitivas relacionadas con el diagnóstico y el tratamiento del cáncer mamario; tampoco las guías internacionales proponen lineamientos específicos.⁹

Síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico

La prevalencia de los síntomas inducidos por la quimioterapia y el tratamiento hormonal (bochornos y sudoraciones nocturnas, resequeza vaginal y atrofia, incontinencia, dispareunia, insomnio, irritabilidad, artralgias, fatiga) en pacientes premenopáusicas, varía de acuerdo con la edad, el tipo de tratamiento y el número de ciclos de éste, llegando a estar presente en 19% entre aquellas menores de 30 años hasta en 90% en las mayores de 40.

Debido a que la terapia hormonal de reemplazo está contraindicada, se han utilizado múltiples medicamentos como manejo farmacológico no hormonal, por ejemplo los fitoestrógenos, bellergal, *Cimicifuga racemosa*, vitamina E, propranolol, metildopa, etc. y más recientemente gabapentina, pregabalina y nuevos antidepresivos como venlafaxina, paroxetina, fluoxetina, citalopram y sertralina. Los resultados por lo general no son suficientemente satisfactorios y no hay que olvidar el efecto placebo que tiene una efectividad hasta de un 25%.

Entre las intervenciones no farmacológicas se han propuesto:¹⁰

- Ejercicio físico.
- Respiración pausada.
- Relajación muscular.
- Meditación.
- Yoga.
- Terapia conductual cognitiva.
- Combinación de intervenciones conductuales.
- Hipnosis.
- Acupuntura.

Insuficiencia ovárica por quimioterapia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

En la actualidad no hay un procedimiento estandarizado para la preservación de la fertilidad en la mujer que así lo desee y esté programada para recibir tratamiento por cáncer de mama. Sin embargo, hay avances en este campo pues ya existen clínicas de oncofertilidad que proponen criopreservación o bien protocolos de estimulación o de protección ovárica con buen margen de seguridad. Por otro lado, la experiencia ha demostrado que el embarazo posterior a un tratamiento por cáncer de mama es seguro y no afecta el curso de la enfermedad. No se ha observado que la lactancia se vea disminuida en calidad por estos tratamientos.

Conclusiones

El número de mujeres que sobreviven tras un tratamiento por cáncer mamario es cada vez mayor. Esto ha permitido observar las consecuencias consideradas como toxicidad tardía en diferentes áreas, inclusive aquellas con una frecuencia baja pero significativamente mayor en comparación con el grupo sin tratamiento. No existe todavía información suficiente para hacer recomendaciones claras en este campo, incluyendo particularmente las específicas por tipo de tratamiento, características de la paciente o subtipo tumoral.

De cualquier manera sabemos que este tipo de toxicidad tardía impacta en la calidad de vida, por lo que debemos tratar de ser muy cuidadosos en la elección de los tratamientos y en la valoración de su potencial beneficio. Finalmente, la detección y el tratamiento tempranos de estos efectos tóxicos son fundamentales, por lo que la vigilancia de su eventual aparición debe continuar a mediano y largo plazos.

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; se utilizará cobalto 60 o acelerador lineal con rayos X hasta 6 MV; la dosis será de 45 a 50.4 Gy en 25 o 28 fracciones. Se recomienda suministrar en el lecho tumoral dosis adicional de 10 a 16 Gy¹ ya sea con fotones, con haz de electrones o con braquiterapia intersticial, según la disponibilidad de los aparatos de radioterapia y la experiencia del radioncólogo, ya que tal procedimiento disminuye significativamente la recurrencia local. Esta disminución en números absolutos es mayor en pacientes más jóvenes.²

En meta-análisis se demostró que la dosis adicional en el lecho tumoral reduce el riesgo de recurrencia local a 10 años en un 15% y la mortalidad por cáncer de mama a 15 años en 3.8%.³ En mujeres ≥ 70 años la indicación es controvertida ya que hay datos en la literatura para no recomendarla en tal grupo de edad. Por otra parte, se reitera la necesidad de que el cirujano deje referencias radioopacas en los márgenes quirúrgicos para una mayor precisión en la dosimetría de la dosis adicional.⁴

El hipofraccionamiento (dosis mayor por fracción, menor número de fracciones y menor tiempo total de tratamiento) es otra opción. Sus resultados en control local, supervivencia global, estética y eventos adversos tardíos son similares a los obtenidos con el fraccionamiento convencional.^{1,5} Sus indicaciones son: Cirugía conservadora, pacientes ≥ 50 años, hasta pT1-T2, N0, márgenes negativos.

Para realizar hipofraccionamiento se necesita por lo menos cálculo de dosis por computadora en 2D. Dentro de la mama a lo largo del eje central, la dosis mínima no debe ser menor a 97%; la máxima no mayor a 107% ($\pm 7\%$) con respecto a la dosis de prescripción. La indicación de radioterapia hipofraccionada posmastectomía no está claramente establecida.

Otra alternativa de tratamiento conservador en la etapa T1 N0 M0 para los tumores de menor tamaño es la radioterapia acelerada parcial de la mama, aunque el seguimiento de los ensayos clínicos respectivos todavía es insuficiente para asegurar que los buenos resultados obtenidos se mantendrán a largo plazo.^{6,7} Las indicaciones son pacientes mayores de 50 años, etapa I, margen quirúrgico mayor de 2 mm del límite de corte, no incluir triple negativo, no incluir ganglio centinela (GC) con metástasis.^{6,9}

Respecto al tópico del retraso en el inicio de la radioterapia, en las pacientes que no recibirán tratamiento sistémico, diferir el inicio más de ocho semanas después de la cirugía conservadora afecta negativamente el control local de la enfermedad; aplazar la radioterapia tres meses después de la cirugía disminuye la supervivencia, por lo que se recomienda empezar como máximo ocho semanas después.¹⁰

En las pacientes que recibirán tratamiento sistémico adyuvante, postergar la radioterapia más allá de la semana 26 después de la cirugía impacta desfavorablemente la supervivencia por lo que se recomienda iniciar la radioterapia sin exceder ese plazo.

Indicaciones de radioterapia a cadenas ganglionares después de cirugía conservadora

Axila: Ya sea como parte del manejo conservador o de una mastectomía radical modificada, las pacientes deberán recibir radioterapia a la axila en el caso de invasión a cuatro o más ganglios. Sin embargo, en estudios aleatorizados y

retrospectivos existe evidencia de que en el grupo de uno a tres ganglios positivos el beneficio de la radioterapia es igual al obtenido en el grupo de cuatro o más ganglios positivos, por lo que se recomienda valorar la irradiación adyuvante en pacientes con este número de ganglios. Apparently existen subgrupos de pacientes con factores de riesgo asociados, en quienes es posible definir con mayor precisión la indicación: Receptores hormonales negativos, invasión linfovascular, tumores de alto grado (SBR III),¹¹ T \geq 5 cm inicial.

Posterior a un GC positivo sin disección ganglionar se recomienda irradiar cuando hay factores de riesgo.^{12,13}

Cadena mamaria interna: No hay evidencia suficiente que sustente el beneficio terapéutico de la irradiación. Se debe tratar sólo cuando es clínica, patológica o radiológicamente positiva. Se incluye cuando hay más de cuatro ganglios axilares positivos o con T3-T4, especialmente en tumores centrales o de cuadrantes internos. No se recomienda la irradiación rutinaria de esta cadena, debido a que a largo plazo se ha encontrado un aumento significativo en el riesgo de muerte por infarto de miocardio atribuible a aquella en casos de cáncer de la mama izquierda.¹⁴ No obstante, si de acuerdo con el criterio del médico tratante existen factores de riesgo que hacen imprescindible la irradiación adyuvante de esta cadena, se deben usar técnicas modernas (planeación en 3D, combinación de haces de electrones acelerados con fotones, etc.). Se especula que las técnicas usadas en los años 70 y 80 del siglo XX son las principales responsables del efecto deletéreo. Las verdaderas dimensiones del beneficio terapéutico y de los eventos adversos de la irradiación adyuvante de esta cadena, se definirán mejor con los resultados de dos estudios prospectivos aleatorizados que actualmente se encuentran en marcha.¹⁵

Supraclavicular: Deberá irradiarse cuando es clínicamente positiva, cuando haya cuatro o más ganglios axilares positivos, o tumores mayores a 5 cm. Sin embargo, con un ganglio positivo en axila, se deberá valorar la presencia de otros factores de riesgo: En posmenopáusicas: > T2, márgenes estrechos o positivos o permeación vascular; en premenopáusicas: Dos de estos tres factores.^{16,17}

Radioterapia a la pared torácica posterior a mastectomía

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

La pared torácica se irradia en caso de que existan una o más de las siguientes condiciones:

- Lesión primaria mayor a 5 cm.
- Invasión a la piel o a la fascia del pectoral.
- Permeación tumoral de los linfáticos dérmicos.
- Invasión linfovascular y tumores de alto grado.
- Margen quirúrgico positivo o margen a 1 mm.
- Enfermedad positiva infraclavicular o supraclavicular.

Radioterapia posterior a quimioterapia neoadyuvante

Está indicada en caso de tumor residual en el primario o en ganglios axilares.¹⁸

Radioterapia asociada a quimioterapia y a terapias blanco

La radioterapia concomitante a la quimioterapia no se recomienda debido al incremento en la toxicidad, por lo que cuando ambas estén indicadas la quimioterapia deberá ser el tratamiento inicial.

Por otro lado, no existe actualmente evidencia que contraindique la radioterapia concomitante con terapias blanco en pacientes con tumores que sobreexpresan HER-2 neu; sin embargo, debido al aumento conocido de cardiotoxicidad de este medicamento se necesita un seguimiento más prolongado de las pacientes para conocer la aparición de posibles secuelas cardiovasculares tardías por esta combinación.^{19,20}

Por otra parte, hay información reciente de que la radioterapia posterior a la mastectomía mejora la supervivencia en caso de algunos subtipos moleculares, particularmente el Luminal A.²¹⁻²³

XIV. Tratamiento del cáncer mamario localmente avanzado

En este grupo se incluyen los carcinomas mamarios en estado III que están claramente especificados en la estadiificación TNM del año 2010. No obstante, para fines de tratamiento se agregan también aquellos casos en etapa IIB, por T3 N0 M0.

El estudio inicial de estas pacientes deberá incluir evaluación clínica y de imagen del primario, así como de los sitios potencialmente metastásicos más comunes; telerradiografía de tórax, ultrasonografía hepática y rastreo óseo. La realización de estudios de tomografía axial computarizada, RMN y PET-CT, aunque potencialmente útiles, no están considerados como parte de la evaluación rutinaria y se reservan para situaciones especiales.

Deberá realizarse biopsia del tumor primario, ya sea con aguja de corte o mediante biopsia quirúrgica abierta, incluyendo cuando se considere útil un segmento de piel, con la finalidad de corroborar invasión de ésta si hay sospecha clínica. La biopsia deberá incluir suficiente tejido para que sea representativa de la lesión y realizar estudio histológico completo, incluida la evaluación de receptores hormonales y HER-2 neu, de tal manera que se obtengan todos los elementos para decidir el tratamiento sistémico óptimo. El Ki-67 y otros marcadores de proliferación celular pueden también ser útiles en algunos casos.^{1,2}

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.), en el estado clínico de la enfermedad, así como en las variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario. El tratamiento habitualmente deberá incluir quimioterapia neoadyuvante, cirugía, radioterapia y eventualmente hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos y trastuzumab en tumores HER-2 neu positivos.

Se considera que el tratamiento sistémico neoadyuvante con quimioterapia es la opción indicada en la mayoría de los casos de cáncer mamario localmente avanzado. Sin embargo, deberá realizarse un proceso de decisión médica individualizado evaluando beneficios, riesgos y preferencias.

En algunos casos se considera una opción adecuada de manejo la realización de un procedimiento quirúrgico locorregional radical inicial cuando la enfermedad sea técnicamente resecable y no sea factible o deseada por la paciente una conservación mamaria, o se considere que la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante será escasa (tumores bien diferenciados, histología mucinoso o tubular, receptores positivos con títulos altos, HER-2 neu negativo, Ki-67 < 14%), o su toxicidad muy alta y riesgosa.³

Tratamiento neoadyuvante en pacientes con estadios operables e inoperables

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia).⁴ Se han realizado estudios con el empleo de quimioterapia como tratamiento inicial en mujeres con estadios operables e inoperables. Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en estadios localmente avanzados, actualmente esta modalidad de tratamiento se utiliza también en pacientes con tumores considerados inicialmente operables, mayores a 2 cm y/o con ganglios positivos. Si la paciente inicia con quimioterapia neoadyuvante, se recomienda realizar marcaje del sitio del primario para una adecuada valoración previa a la cirugía.

Aunque el empleo de neoadyuvancia en tumores operables no ha dado como resultado mayores tasas de supervivencia global, sí se ha asociado con un rango de respuestas patológicas completas del 4% al 29% y una tasa de cirugía conservadora que va del 28% al 89%,⁵ por lo que las ventajas de utilizarla son:

1. Se incrementan las posibilidades de cirugía conservadora.
2. La obtención tras la terapia neoadyuvante de respuestas patológicas completas (ausencia de tumor en mama y axila incluyendo carcinoma *in situ* o microinvasor⁶) se asocia a un mejor pronóstico, por lo que es un objetivo a seguir.

Quimioterapia neoadyuvante

Se ha demostrado que los factores relacionados con el tratamiento neoadyuvante que se asocian con una mayor respuesta patológica completa (RPC) son: Un mayor número de ciclos (razón de momios [OR] 1.18, p = 0.009), el uso de antraciclinas (OR 1.55, p = 0.002), taxanos (OR 1.58, p = 0.009) y trastuzumab (OR 3.20, p < 0.001) en tumores HER-2 positivos.⁷ Por lo tanto, actualmente se considera que el estándar de quimioterapia es el uso de antraciclinas y taxanos ± trastuzumab. La recomendación es aplicar toda la quimioterapia programada (seis a ocho ciclos) antes de la cirugía.

Por otra parte, la posibilidad de obtener RPC posterior a una terapia neoadyuvante óptima varía de acuerdo al subgrupo: Hormono-sensible/ HER-2 negativo = 7%, triple negativo = 30% y HER-2 positivo = 45 a 65%.³

Varios estudios han evaluado la secuencia óptima de antraciclinas y taxanos en neoadyuvancia y adyuvancia. Se reportó que en el contexto neoadyuvante los regímenes basados en la secuencia de taxanos primero se asocian con una mayor tasa de RPC y en el contexto adyuvante con una mayor intensidad de dosis.⁸

En las mujeres con tumores triple negativos, la quimioterapia neoadyuvante será igual a la utilizada en los restantes subtipos tumorales. La adición de otros agentes quimioterapéuticos como capecitabina y gemcitabina no se ha asociado a mayor RPC.^{9,10}

Terapias blanco en la neoadyuvancia

Tres estudios fase III aleatorizados han demostrado que la adición de trastuzumab a la quimioterapia neoadyuvante en enfermedad HER-2 positiva aumenta la RPC, con rangos de 32% a 67%.¹¹⁻¹³

La supervivencia global en pacientes que alcanzan RPC tras el empleo de trastuzumab es mayor del 96%, mientras que las pacientes con enfermedad residual se encuentran en alto riesgo de recaída.^{14,15}

En este último grupo en el que no se logra la RPC después del tratamiento neoadyuvante, se ha reportado que las pacientes no parecen beneficiarse del trastuzumab adicional como fármaco único.¹⁵ Sin embargo, la recomendación actual continúa siendo la de completar un año de tratamiento con trastuzumab.

En los primeros estudios en enfermedad metastásica, el empleo concomitante de trastuzumab con antraciclinas se asoció a una alta tasa de cardiotoxicidad. Sin embargo, estudios recientes han evaluado la administración concomitante de epirubicina y trastuzumab, observándose que no se asocia con un incremento significativo en la toxicidad cardíaca y sí con un aumento en las tasas de RPC.^{12,16-18} No obstante lo anterior, la recomendación internacional actual es emplear estos fármacos de forma secuencial. Por otro lado, la administración concomitante de trastuzumab con paclitaxel se prefiere debido al beneficio reportado en el contexto adyuvante comparado con el tratamiento secuencial.¹⁹ La recomendación actual es que las pacientes a quienes se les indique trastuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante, lo reciban de manera temprana y al menos durante nueve semanas antes de la cirugía.

Se ha estudiado el uso de doble terapia anti HER-2 (trastuzumab más lapatinib²⁰⁻²² o más pertuzumab^{18,23}) en el contexto neoadyuvante, con el fin de incrementar las tasas de RPC. Si bien los resultados iniciales han demostrado un incremento en éstas, en el momento actual su uso en combinación con trastuzumab no se considera todavía un tratamiento estándar.

Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante

Después de la administración de tres a cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante, se recomienda evaluar la respuesta al tratamiento clínica y radiológicamente y/o mediante ultrasonido. Si existe respuesta objetiva se continuará el tratamiento neoadyuvante hasta completarlo.

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

1. Considerar cambio de esquema de quimioterapia (taxanos antraciclinas) por dos a cuatro ciclos más. Posteriormente:
 - a. Si es operable, realizar cirugía radical con radioterapia adyuvante.

- b. Si no es operable, se puede emplear tratamiento con radioterapia. Si se obtiene respuesta y se puede resear, 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, una vez concluida la quimioterapia neoadyuvante se podrá tomar alguna 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 del tratamiento inicial. Si no es elegible o deseado por la paciente, se realizará mastectomía radical modificada. El procedimiento de GC posquimioterapia neoadyuvante es en algunos casos una opción de manejo.
2. En caso de enfermedad estable, si el tumor es reseable, deberá efectuarse tratamiento quirúrgico; en caso contrario, se administrará ciclo mamario completo de radioterapia y, dependiendo de la respuesta, podrá valorarse tratamiento quirúrgico o continuar manejo sistémico de segunda línea, incluidos hormonoterapia o trastuzumab si están indicados.
3. Una vez efectuado el tratamiento quirúrgico y con base en el reporte histopatológico de la pieza, se valorará la mejor opción terapéutica adyuvante para la paciente. En caso de pacientes con receptores hormonales positivos se indicará hormonoterapia por al menos cinco años y en tumores HER-2 neu positivos se continuará el trastuzumab hasta completar un año.

No está indicado continuar con quimioterapia adyuvante si la paciente recibió las dosis completas en la neoadyuvancia independientemente de la respuesta obtenida. En lo que respecta a la radioterapia se recomienda que todas las pacientes con enfermedad localmente avanzada la reciban.

La hormonoterapia neoadyuvante (con inhibidores de aromatasas) en pacientes con enfermedad localmente avanzada es una opción que se recomienda sólo en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos, enfermedad de lento crecimiento y en quienes la morbilidad de la quimioterapia no sea aceptable, particularmente en aquellas de edad avanzada. En estos casos se podrá iniciar con hormonoterapia y, si se obtiene respuesta objetiva, se efectuará tratamiento local de ser posible. Se valorará continuar con hormonoterapia o quimioterapia adyuvante de acuerdo al reporte de patología, la respuesta previa y las condiciones de la paciente.^{24,25}

Aspectos quirúrgicos

El tratamiento locoregional completo en el que se logran la extirpación y el control de la enfermedad se relaciona con una mejor supervivencia. Por lo tanto, el manejo con cirugía y radioterapia es trascendental en el tratamiento de los casos de cáncer localmente avanzado, independientemente de la variante histológica o molecular^{1,2} o del tamaño tumoral.³ La quimioterapia neoadyuvante por su parte, pretende un mayor número de cirugías conservadoras y de procedimientos quirúrgicos con menor complejidad.

Los criterios tradicionales de inoperabilidad inicial son:

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

En algunos casos será factible realizar un procedimiento conservador inicial, bajo criterios de selección muy específicos (por ejemplo, T4b pequeños con N0 o N1). Aún siendo técnicamente reseables, no se recomienda con N2 o N3.

Criterios del manejo quirúrgico conservador después de un tratamiento neoadyuvante:

- Debe efectuarse el marcaje de la localización y extensión del tumor primario (tatuaje o inyección de carbono)⁴ previo al manejo neoadyuvante.
- Posterior a la quimioterapia neoadyuvante se recomienda realizar estudios de imagen para evaluar la respuesta tumoral.⁵
- En la cirugía se deberá extirpar el segmento previamente afectado y será preciso marcar y orientar la pieza quirúrgica para el estudio histopatológico cuidadoso. Deberá demostrarse la extirpación completa con márgenes negativos.⁶
- En caso de hallar enfermedad tumoral en algún borde, éste deberá ampliarse para asegurar margen negativo; en caso contrario se practicará la mastectomía.

El manejo ideal de la región axilar es aún controversial. Tradicionalmente ha consistido en la disección axilar completa o al menos de los niveles 1 y 2, ya sea antes o después de la quimioterapia.⁷ Sin embargo, con base en la experiencia actual, es factible considerar el mapeo linfático axilar pre-quimioterapia en los casos en los que se decida neoadyuvancia, o en casos inicialmente considerados quirúrgicos, cuando tengan axila homolateral clínicamente negativa (N0). El mapeo linfático posquimioterapia neoadyuvante con la evidencia actual parece una opción razonable sin impacto en el control local.⁸

La reconstrucción mamaria es una opción que debe ser analizada en todos los casos tratados con mastectomía, aun cuando sean localmente avanzados. El grupo quirúrgico y el de cirugía plástica deberán analizar 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.⁹ También las técnicas de cirugía oncoplástica permiten resecciones más complejas y con mejores resultados estéticos.

Aspectos de radioterapia

La radioterapia en enfermedad localmente avanzada se utiliza generalmente en forma posoperatoria, siguiendo las recomendaciones mencionadas para pared torácica y ganglios linfáticos.

Los estudios SUPREME (*Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy*) y MA25 del Instituto Nacional

de Cancerología de Canadá seguramente aportarán información más precisa sobre el beneficio de la radioterapia posmastectomía.

Las indicaciones actuales incluyen:

1. En tumores T3 o T4 inciales o márgenes quirúrgicos positivos se recomienda radioterapia a la pared torácica.
2. Con cuatro o más ganglios axilares positivos se recomienda radioterapia a la pared torácica y al área supraclavicular, considerando la cadena mamaria interna según la localización del tumor.
3. Con uno a tres ganglios axilares positivos posmastectomía la radioterapia es aún controversial.
4. En caso de cirugía conservadora se indicará radioterapia de la manera habitual.
5. Se deberá valorar radioterapia en caso de edad temprana, receptores hormonales negativos y escasa respuesta a la quimioterapia.

La dosis recomendada de radioterapia a la pared torácica y zonas linfoportadoras es de 50 Gy.

Enfermedad inflamatoria

En enfermedad inflamatoria, si hay respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se realiza mastectomía radical y después se administra radioterapia y en caso de no ser reseccable, se administra radioterapia preoperatoria y se valora cirugía radical. La dosis puede llegar a 66 Gy.^{3,4}

XV. Tratamiento del cáncer de mama metastásico

Introducción

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea con manifestaciones clínicas variables, cuyo tratamiento dependerá del sitio y número de las metástasis, así como de las características de la paciente, el fenotipo tumoral y la sensibilidad o la resistencia a los tratamientos médicos oncológicos previos.¹

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

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:^{4,5}

- 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.
- Preferencia de la paciente.

En quienes experimenten 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 un porcentaje de pacientes cambia su inmunofenotipo: En los receptores hormonales alrededor del 40% y el HER-2 neu del 10% al 15%. Lo anterior tiene como resultado un cambio en el plan de manejo en un 25% a 37% de los casos, evitando tratamientos insuficientes o excesivos.⁶

Tratamiento de acuerdo con el subtipo de cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo

En general, el tratamiento de elección en este subgrupo es la hormonoterapia dependiendo del estatus menstrual. Sin embargo, en las pacientes con síntomas importantes y/o metástasis viscerales de progresión rápida, la quimioterapia de combinación deberá de ser la primera opción ya que produce mayores porcentajes de respuesta y paliación.

La elección del fármaco dependerá del estado menstrual (ver la definición de menopausia en el apartado de adyuvancia).

Tratamiento hormonal en premenopáusicas

El tamoxifeno es el tratamiento 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. Si existe progresión, ver apartado de tratamiento hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas.¹⁻³

Tratamiento hormonal en posmenopáusicas

El tratamiento recomendado de primera línea es con inhibidores de aromatasa o con tamoxifeno.^{4,5} La elección dependerá de la disponibilidad de los fármacos y condiciones comórbidas de las pacientes; en el caso de haberse utilizado previamente el tamoxifeno, lo indicado en segunda línea son los inhibidores de aromatasa. Si las pacientes ya recibieron tamoxifeno o inhibidores de aromatasa no esteroideos (anastrozol o letrozol), son varias las opciones de tratamiento:

- a. Los inhibidores de aromatasa esteroideos (exemestano).^{6,7}
- b. Un antiestrógeno puro (fulvestrant), preferentemente a dosis de 500 mg por vía intramuscular (IM) mensualmente.^{8,9}
- c. Recientemente aprobada en nuestro país a raíz de los resultados del estudio Bolero 2, la asociación de un inhibidor de aromatasa esteroideo (exemestano) y un inhibidor de mTOR (everolimus), que incrementa la sensibilidad endocrina al inhibir la activación del RE que se ha tornado independiente del ligando, ha logrado incrementar la supervivencia libre de progresión de 4.1 a 11 meses y el beneficio clínico de 25.5% a 50.5%.^{10,11}

En las pacientes con respuesta o claro beneficio clínico inicial con hormonoterapia y que progresan con una primera línea, deberán intentarse una segunda, tercera e incluso cuarta líneas hormonales dependiendo del fármaco utilizado previamente, dado que a menudo se obtiene de nuevo respuesta tumoral¹² y existe la posibilidad de supervivencia libre de quimioterapia con una mejor calidad de vida. En el caso de resistencia comprobada al manejo hormonal, se deberá cambiar a quimioterapia.

En el caso de pacientes con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta el máximo beneficio, este consenso sugiere continuar con hormonoterapia de mantenimiento y el fármaco elegido será administrado hasta la progresión.

Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu positivo

Se puede considerar la posibilidad de utilizar un inhibidor de aromatasas y un anti HER-2 neu (trastuzumab o lapatinib) en pacientes posmenopáusicas, con receptores hormonales positivos y HER-2 neu positivo.^{1,2}

Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo resistente a hormonoterapia

Para elegir el mejor tratamiento se deberán considerar varios factores entre los que figuran el tratamiento adyuvante previo (tabla 8) y el intervalo de terminación de la adyuvancia (menor o mayor a un año), ya que en aquellas pacientes que recayeron después de un año, la primera línea de quimioterapia podrá incluir medicamentos suministrados previamente. Las pacientes con tumores triple negativos tienen como única opción de tratamiento la quimioterapia, sin que sea posible recomendar en la actualidad un esquema específico.

Quimioterapia de primera línea: ¿En combinación o secuencial?

La piedra angular de los esquemas de primera línea son los que contienen antraciclinas.^{1,2} Sin embargo, en el caso de que ya hayan sido administradas en la adyuvancia o recaída temprana, se recomienda utilizar docetaxel/capecitabina o paclitaxel/gemcitabina, ya que ambos esquemas se han asociado a mayor supervivencia global e intervalo libre de progresión comparados con el taxano solo.³⁻⁵ Ambos esquemas

exhiben igual eficacia,⁶ por lo que la decisión sobre cuál elegir depende de los recursos de cada institución y las características de las pacientes.⁷

En los casos en los que no existen síntomas importantes a paliar, enfermedad no visceral o de lenta evolución, se puede elegir tratamiento secuencial iniciando con taxano en monoterapia.⁸⁻¹⁰ En el caso de elegir paclitaxel se recomienda su uso semanal.

En pacientes que experimentan progresión con estos esquemas, otra opción en caso de disponibilidad, es emplear mesilato de eribulina con base en los resultados de un estudio fase III (EMBRACE),^{11,12} que demostró beneficio en la supervivencia global en comparación con el tratamiento de elección (13.1 vs. 10.6 meses, $p = 0.041$), independientemente del estado de los receptores hormonales.

Por otra parte, hay algunos datos que muestran efectividad del platino y sus derivados en tumores triple negativos; sin embargo, no existen todavía estudios de fase III que confirmen tal hallazgo.

Los tratamientos de segunda, tercera e incluso cuarta líneas dependerán de los fármacos utilizados previamente; están disponibles medicamentos eficaces como capecitabina, vinorelbina, gemcitabina e ixabepilona.¹³⁻¹⁵

La duración del tratamiento no se ha definido plenamente. Varios estudios han demostrado que continuar la quimioterapia puede prolongar el intervalo libre de progresión, pero sin prolongar la supervivencia.^{16,17} En la práctica clínica se recomienda continuar la quimioterapia hasta progresión o toxicidad, dependiendo del fármaco aplicado (intravenoso frente a oral), dosis máximas acumuladas y calidad de vida de las pacientes.

Cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo

En fecha reciente, la FDA y la COFEPRIS en México (septiembre de 2012) aprobaron el uso de pertuzumab, anticuerpo monoclonal anti HER-2 dirigido al subdominio del receptor responsable de la dimerización de los receptores de la familia EGFR, basándose en los resultados publicados por el estudio CLEOPATRA.¹ Actualmente el tratamiento ideal recomendado de primera línea es la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel,² ya que este esquema demostró mayor número de respuestas objetivas (80.2% vs. 69.3%), tiempo libre de progresión (18.5 vs. 12.4 meses) así como prolongación de la supervivencia global (razón de riesgo [HR] = 0.66; $p = 0.0008$) en comparación con taxanos combinados con trastuzumab. En caso de no tener

Tabla 8. Recomendaciones para el tratamiento con quimioterapia del cáncer de mama metastásico RE positivo, resistente a hormonas y triple negativo

Tratamiento adyuvante previo	Ninguno o sin antraciclinas	Con antraciclinas	Con antraciclinas y taxanos
	FAC, FEC, AC, EC	Taxanos ± Capecitabina ± Gemcitabina	Capecitabina* Vinorelbina* Gemcitabina* Ixabepilona*

*Dependiendo de tratamientos previos administrados, disponibilidad y características de las pacientes.

disponibilidad del pertuzumab, el uso de taxanos y trastuzumab continúa siendo una opción apropiada.^{3,4} Es importante mencionar que si se usan las antraciclinas no deberán utilizarse simultáneamente con el trastuzumab, debido al importante incremento reportado de cardiotoxicidad.³

En pacientes con falla o progresión utilizando la combinación anteriormente recomendada, o con recaída durante o después de una terapia adyuvante, se ha observado que HER-2 neu es aún sensible como blanco terapéutico, por lo que se recomienda continuar un tratamiento que incluya una terapia anti HER-2 combinada con quimioterapia o con combinación de terapias blanco (por ejemplo, trastuzumab + quimioterapia estándar para segunda y tercera líneas^{5,6} o lapatinib con capecitabina⁷ o incluso la combinación de dos terapias anti HER-2 neu, como trastuzumab y lapatinib).⁸

Otras terapias biológicas

Bevacizumab

El uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico ha sido un tema controvertido. El reporte inicial de tres estudios fase III (E2100¹ del Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], AVADO², RIBBON-1³) demostró un aumento en la tasa de respuesta, en la supervivencia libre de progresión (6.7 vs. 9.2 meses) y una reducción en el riesgo relativo de recaída de 36% (HR = 0.64; IC95%: 0.57-0.71). Un meta-análisis confirmó el beneficio en términos de tiempo libre de progresión.⁴

Por otra parte, en análisis realizados en distintos subgrupos de riesgo, se demostró que las pacientes tratadas con taxanos en adyuvancia y aquellas con tumores triple negativos obtuvieron un importante beneficio con la adición de bevacizumab, que incluso resultó significativo para supervivencia global (15 vs. 25.6 meses, $p = 0.0247$). Estos datos son relevantes, pues en un meta-análisis de las pacientes con tumores triple negativos, la supervivencia libre de progresión en la rama con bevacizumab alcanzó 8.1 meses,⁴ lo cual raramente se ha observado en otros estudios realizados en pacientes con este subtipo de alto riesgo.

Por este motivo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) mantiene intacta su recomendación a este respecto y de hecho las guías emitidas por *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y las nuevas guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2013, recomiendan entre otros el esquema paclitaxel-bevacizumab en primera línea. La COFEPRIS en nuestro país también mantiene su indicación sin cambios.

Por lo anterior, la recomendación de este panel para México es:

1. Mantener el tratamiento en pacientes que se encuentran recibiéndolo y tienen un claro beneficio clínico con el fármaco.
2. La utilización en nuevos casos está sujeta a la decisión de cada especialista y a la disponibilidad de recursos, destacando que la población en la que existe un beneficio particular es aquella con cáncer de mama avanzado/metastásico triple negativo (en combinación con paclitaxel), así como en casos con HER-2 negativo y receptores hormonales positivos asociados a un curso biológico agresivo y con indicación de quimioterapia.

Trastuzumab emtansina

Este agente (T-DM1) es un anticuerpo conjugado, recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER-2, tratado previamente con trastuzumab y taxano. La aprobación se basó en los resultados del estudio EMILIA⁵ que demostraron beneficio en supervivencia libre de progresión (9.6 vs. 6.4 meses, HR 0.65, $p = 0.0001$) y supervivencia global (30.9 vs. 25.1 meses, HR 0.68, $p = 0.0006$) al comparar a T-DM1 con lapatinib/capecitabina, por lo que es una opción aceptable si se tiene accesibilidad a este medicamento.

Papel de la cirugía en cáncer de mama metastásico

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 cinco años. El papel de la cirugía en pacientes en esta situación es controversial y algunos autores la consideran una opción para aumentar la supervivencia.¹

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

- A. Resección de enfermedad metastásica (fundamentalmente 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 de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico presentan metástasis hepáticas y de éstas, en una tercera parte 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 cinco años posterior a la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas oscila entre 18% y 61%.² 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.² Otra opción válida es utilizar ablación de las metástasis con radiofrecuencia o con termoterapia intersticial inducida con laser, con lo que se reporta supervivencia media de 30 a 60 meses y supervivencia a cinco años de 27% a 41%.³

En relación a factores pronósticos, la mayoría de los estudios enfatiza la importancia de resección R0, ya que el margen positivo es un factor adverso para supervivencia en muchos de ellos.^{3,4} Otros factores predictores adversos para la supervivencia han sido el estatus de los receptores hormonales, la escasa respuesta a la quimioterapia, invasión vascular, número de metástasis y el intervalo libre de enfermedad < 1 año después de la resección primaria de cáncer de mama. Basado 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 resección R0.^{2,4}

Metástasis pulmonares

La resección quirúrgica completa de metástasis pulmonares se puede realizar con baja morbilidad y mortalidad. Varios estudios retrospectivos han observado que 15% a 25% de las pacientes con metástasis por cáncer de mama, las presentan en pulmón o en el espacio pleural. La supervivencia a cinco años alcanza entre 27% y 54%.^{5,6}

Un hallazgo común a 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 a mejoría en la supervivencia han sido los RE positivos, positividad para HER-2 neu y metástasis solitarias.^{5,6} Al igual que en el caso de metástasis hepáticas, se deben considerar candidatas a metastasectomía pulmonar las pacientes con metástasis únicas e intervalo libre de enfermedad prolongado.

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.⁷ Otro ejemplo es el de las metástasis óseas, pacientes en quienes según varios reportes la resección quirúrgica no ha mostrado beneficio en el pronóstico,⁸ además de que 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 en la supervivencia.⁹ 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 es también 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.^{10,11} Se plantea que el 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, reduciendo la probabilidad de aparición de clones celulares resistentes.¹⁰

Todos los estudios que evalúan este problema son retrospectivos y las pacientes seleccionadas para cirugía no lo fueron en forma aleatoria, sino seleccionadas por el médico tratante generalmente 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.¹²⁻¹⁴

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 pacientes con características clínicas favorables, específicamente edad joven, buen estado general, enfermedad con receptores hormonales positivos, con únicamente 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.^{15,16}

C. Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica

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

Papel de la radioterapia en enfermedad metastásica

La radioterapia está indicada en metástasis óseas, recomendándose esquemas hipofraccionados, con una dosis de 30 Gy en 10 sesiones en dos semanas o 20 Gy en cinco sesiones en una semana.¹ Una alternativa es la radioterapia segmentaria de 8 Gy en una sesión.² No está contraindicado el uso de bifosfonatos durante la radioterapia.

En el tratamiento de las metástasis cerebrales, está indicada la radioterapia holocraneal, con esquemas de fraccionamiento de 30 Gy en 10 sesiones y 12 días, o 20 Gy en cinco sesiones.¹

La indicación principal es en pacientes con las siguientes características: Lesión única sin enfermedad extracraneal, primario controlado, lesión < 3 cm con desplazamiento de la línea media < 1 cm e índice de Karnofsky ≥ 70 y que fueron sometidas a cirugía o radiocirugía de la lesión, ya que aumenta la supervivencia comparativamente con la que resulta de la radioterapia holocraneal como único tratamiento.³ Aun en casos menos favorables de lesión única, la radioterapia holocraneal agregada a la cirugía o radiocirugía disminuye la recurrencia local y la muerte por causa neurológica.^{4,5} La carcinomatosis meníngea es tratada con fines paliativos.

La radioterapia paliativa se usa también en caso de metástasis a piel y tejidos blandos, lesiones ulceradas, fungantes o sangrantes sin respuesta al manejo médico. Las metástasis oculares también se benefician de la radioterapia.

Una nueva opción de radioterapia para oligometástasis es la radioterapia estereotáxica extracraneal. Las oligometástasis se describen como una extensión distal de un primario con un sitio aislado o menos de cinco sitios de metástasis. Pueden considerarse como manifestaciones clínicas de una progresión controlable de la enfermedad, curable con tratamientos locales. Es la alternativa para pacientes inoperables o de edad avanzada.⁶

Bifosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del NF-KB (RANKL)

Los bifosfonatos son efectivos en el tratamiento de las metástasis óseas y de la hipercalcemia relacionada con procesos malignos, así como en la osteoporosis posmenopáusicas.¹

Bifosfonatos en metástasis óseas

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

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

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

Bifosfonatos en adyuvancia

La información sobre los bifosfonatos como terapia adyuvante para prevenir metástasis óseas no es uniforme y la efectividad de estos agentes permanece incierta, por lo que en la actualidad no es posible recomendarlos.^{2,3}

Pérdida ósea relacionada con los inhibidores de aromatasa

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

Denosumab

Éste es un anticuerpo monoclonal humano con alta afinidad por RANKL, no se une a otros factores de crecimiento. Inhibe la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Se administra por vía subcutánea (SC).

Un estudio en el que se valoró ácido zoledrónico 4 mg IV contra denosumab 120 mg SC cada cuatro semanas en el escenario metastásico, se observó un beneficio del 18% en el tiempo transcurrido antes de primer evento esquelético (HR 0.82, IC95% 0.71-0.95), sin diferencias en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión entre los dos medicamentos.¹⁰ Denosumab está aprobado para tratamiento de pérdida mineral ósea¹¹ y tratamiento de las metástasis óseas.

Recomendaciones con el uso bifosfonatos e inhibidores de RANKL:^{12,13}

- Valoración oral previa a su administración.
- Examen de la cavidad oral cada seis a 12 meses.
- Evitar las cirugías dentales durante el tratamiento.
- Evitarlo en pacientes con infecciones preexistentes o con mala higiene oral.
- Solicitar química sanguínea (creatinina sérica) antes de cada aplicación.
- El ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/minuto.
- Suplementos de calcio por lo menos 500 mg diarios y vitamina D al menos 400 UI diarias desde el inicio del tratamiento y durante el mismo.

Si bien el denosumab prolongó el tiempo al primer evento esquelético comparado con el ácido zoledrónico, no hubo diferencia en la supervivencia global y en la libre de progresión entre los medicamentos, por lo que la recomendación de este consenso es que la elección quedará a juicio del oncólogo médico de acuerdo al perfil de toxicidad, a la función renal y a la accesibilidad de los fármacos.

XVI. Tratamiento en pacientes de edad avanzada

Este grupo de pacientes (≥ 70 años) es cada vez más frecuente en México debido al envejecimiento de la población. Sin embargo, la edad cronológica no debe ser un determinante mayor para la elección del tratamiento.

Debido a la alta incidencia de tumores con receptores hormonales positivos en este grupo de edad, en su mayoría las pacientes son candidatas a terapia hormonal. Sin embargo, en quienes requieran quimioterapia, las decisiones terapéuticas deben estar basadas en la existencia de enfermedades concomitantes y la tolerancia a la terapia citotóxica.¹ Se recomienda valorar cada caso de acuerdo con escalas geriátricas validadas en pacientes oncológicos (ADL [Activities of Daily Living] o CGA [Comprehensive Geriatric Assessment]).²⁻⁴

Las pacientes con edad ≥ 70 años tratadas con cirugía conservadora deberán recibir radioterapia posoperatoria con las mismas indicaciones que aquellas de edades inferiores; sin embargo, ésta se puede omitir en pacientes con tumores ≤ 2 cm, con axila patológicamente negativa y receptores hormonales positivos, siempre y cuando reciban el tratamiento endocrino pertinente, tomando en consideración que aunque en ellas la radioterapia produce una disminución absoluta de la recurrencia de 7% (9% vs. 2%), ésta no aumenta la supervivencia global.

XVII. Cáncer de mama en el hombre

El cáncer mamario en el hombre (CMH) representa aproximadamente el 0.5% del total de los casos de cáncer de mama.¹ Los principales factores de riesgo son: Mutación del gen *BRCA 2*, síndrome de Klinefelter, criptorquidia, radioterapia previa en tórax y uso de estrógenos exógenos.^{2,3}

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

El tratamiento del CMH ha sido prácticamente “extrapolado” de los datos disponibles en 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, incluyendo expresión de receptores hormonales y HER-2 neu.

El tratamiento local recomendado es la mastectomía radical modificada seguida en la mayoría de los casos de radioterapia. El manejo sistémico adyuvante sigue los mismos lineamientos que en la mujer. El tamoxifeno por cinco años se recomienda como estándar en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos, ya que los inhibidores de aromatasas aún no han sido estudiados suficientemente, por lo que no está indicado su uso de manera sistemática. Por otra parte, en los tumores con sobreexpresión del gen HER-2 neu, el uso de trastuzumab aún no puede recomendarse como parte del tratamiento adyuvante por la ausencia de información que confirme su beneficio, por lo que su indicación quedará al criterio del oncólogo médico.^{2,4}

En cuanto al cáncer de mama localmente avanzado, muchos pacientes se diagnostican en esa etapa y deben tratarse siguiendo los mismos 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 con rápido crecimiento o con metástasis viscerales, en los que es necesario buscar una pronta respuesta objetiva con terapia citotóxica. Finalmente, en pacientes con receptores negativos u hormonorrefractarios, la quimioterapia con los mismos esquemas y dosis que los utilizados en la mujer es el tratamiento de elección. Los pacientes con tumor HER-2 neu positivo deberán ser valorados para agregar trastuzumab a su manejo sistémico.⁵

VIII. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia

Definición y epidemiología

- Se define como cáncer asociado al embarazo aquel caso diagnosticado durante el periodo de la gestación, la lactancia o durante el primer año posterior al parto.¹
- Se calcula una incidencia de uno por 3 000 a 10 000 embarazos y corresponde al 0.2-3.8% de todos los cánceres de mama diagnosticados en mujeres menores de 50 años y de 10% a 20% de los cánceres de mama en mujeres menores de 30 años.
- Debido a la tendencia de la sociedad actual a postergar el embarazo después de la tercera década se proyecta un aumento en su incidencia.

Cuadro clínico

- La forma de presentación más común del cáncer de mama asociado a embarazo es igual que en la mujer no embarazada (nódulo mamario palpable).²
- El diagnóstico puede dificultarse debido a los cambios fisiológicos de la glándula mamaria durante la gestación y la lactancia como son el aumento de densidad y volumen mamario.
- Se requiere un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico y todo nódulo mamario que persista más de cuatro semanas debe ser evaluado.

- El estudio de imagen inicial sugerido es el ultrasonido mamario, el cual permite distinguir entre una lesión quística y una sólida y en éste último caso definir los bordes, además de evaluar los ganglios axilares, evitando la exposición del feto a la radiación.
- La mastografía durante el embarazo está asociada con una alta tasa de falsos negativos con una sensibilidad del 63% al 78% como estudio único.
- Está indicada cuando clínicamente y por ultrasonido existe la sospecha de cáncer mamario; de ser necesaria debe realizarse con protección abdominal considerándose así segura para el feto, calculándose una dosis de radiación para éste de 0.00004 Gy.
- La RM de mama no se recomienda durante el embarazo debido a que el gadolinio cruza la barrera placentaria y sus efectos en el feto se desconocen.
- El diagnóstico definitivo debe ser realizado mediante una biopsia con aguja de corte; la BAAF muestra menor sensibilidad y especificidad por lo que no se recomienda.
- Es importante que el patólogo esté informado de que la muestra proviene de una mujer embarazada y pueda distinguir los cambios histológicos fisiológicos del embarazo de las alteraciones neoplásicas.
- Al igual que en la mujer no embarazada, la histología más frecuente es el carcinoma canalicular infiltrante y la gran mayoría es pobremente diferenciado.
- Alrededor del 25% expresan RE o RPr a diferencia del 55% a 60% reportado en la mujer no embarazada y la expresión de HER-2 neu varía entre 28% y 58%.
- En las etapas clínicas tempranas no se precisan estudios de extensión más que las pruebas básicas de laboratorio preoperatorias.
- Los estudios de extensión sugeridos en mujeres embarazadas con cáncer de mama localmente avanzado son:
 - 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.
- Se deben evitar los estudios de tomografía computada y de medicina nuclear debido a la exposición del feto a la radiación.

Tratamiento

- La terminación temprana del embarazo no mejora la supervivencia; sin embargo, cuando se diagnostica cáncer de mama en el primer trimestre y existen factores adversos como tumores localmente avanzados, ganglios positivos o metástasis a distancia y es inminente iniciar el manejo sistémico a base de quimioterapia, se deberá considerar la terminación del embarazo y privilegiar el manejo de la neoplasia sobre la viabilidad fetal.³ Esta decisión debe ser individualizada y con información amplia para la paciente, su pareja y sus familiares.

Cirugía⁴

- El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario incluyendo al grupo oncológico y el obstétrico, idealmente con un subespecialista en medicina materno-fetal.

- Dependerá de la etapa clínica y en general se siguen los mismos criterios terapéuticos que en las mujeres no gestantes.
- El control quirúrgico local estándar es mediante mastectomía y puede ser realizado con seguridad en cualquier trimestre del embarazo con bajo riesgo asociado al procedimiento y la anestesia.
- La cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y tercer trimestres de la gestación seguida de radioterapia al finalizar el embarazo.
- El tratamiento estándar de la axila es la disección de los niveles ganglionares I y II.
- La información científica es limitada en cuanto a la realización de ganglio centinela durante el embarazo. El uso de colorantes vitales como el azul patente y de metileno debe evitarse debido a que estos cruzan la barrera placentaria y se desconocen los efectos en el feto, además por el riesgo de causar reacciones anafilácticas en la madre.⁵
- 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.
- Se debe tener especial cuidado en evitar hipotensión, hipoglucemia, hipotermia e hipoxia en las mujeres embarazadas sometidas a algún procedimiento quirúrgico y posicionar a las pacientes en decúbito lateral izquierdo para evitar la compresión de la vena cava y mantener así un adecuado retorno venoso.
- Puede ser útil el uso de agentes tocolíticos profílácticos y se debe efectuar una monitorización cardiotocográfica antes y después del procedimiento quirúrgico.

Quimioterapia en el embarazo

- Todos los agentes de quimioterapia utilizados durante el embarazo son clasificados como categoría D según la FDA⁶ (medicamentos que tienen riesgos evidentes para el feto).
- La quimioterapia se recomienda a partir del segundo trimestre de la gestación.
- No se recomienda el uso de quimioterapia neoayuvante con fines de lograr cirugía conservadora de mama.
- Debe evitarse su administración en el periodo de organogénesis (10 días a 12 semanas de gestación) debido a su potencial teratogénico.⁷
- Aproximadamente 50% de los recién nacidos expuestos a quimioterapia durante el segundo y tercer trimestres de la gestación presentan algún grado de retardo del crecimiento, prematuridad o bajo peso al nacimiento.⁸
- El cálculo de la dosis de quimioterapia puede ser complicado debido a los cambios fisiológicos en el volumen plasmático y la función hepática, incremento en la depuración renal, tercer espacio del líquido amniótico, cambios en la concentración sérica de albúmina y disminución del vaciamiento gástrico.
- Los esquemas basados en antraciclina son los más utilizados. Existe poca experiencia con el uso de taxanos durante el embarazo; están indicados cuando existe progresión o contraindicación para el uso de antraciclina. No se recomienda el uso de metotrexato y 5-fluorouracilo.

- Debe evitarse administrar quimioterapia más allá de la semana 35 de gestación o tres a cuatro semanas antes de la fecha planeada de parto.

Radioterapia en el embarazo

- El tratamiento con radioterapia está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad y la inducción de neoplasias malignas así como a alteraciones hematológicas en los recién nacidos expuestos *in utero*.⁹

Terapias biológicas en el embarazo

- Existen 13 casos reportados del uso de trastuzumab durante el embarazo, ocho de los cuales presentaron oligohidramnios y se reportaron cuatro muertes neonatales debido a falla respiratoria y renal,¹⁰ por lo que se recomienda utilizar el trastuzumab una vez concluido el embarazo y evitar la lactancia.
- No existe literatura acerca del uso de lapatinib, pertuzumab u otras terapias blanco durante el embarazo por lo que no se recomienda su uso en este periodo.

Terapia endocrina

- El uso de tamoxifeno durante el embarazo incrementa la incidencia de malformaciones genitales incluyendo el síndrome de Goldenhar y genitales ambiguos; también ha sido asociado a sangrado vaginal, aborto, defectos al nacimiento y muerte fetal, por lo que está contraindicado.

Antieméticos y terapias de soporte

- La información sobre el uso de bifosfonatos durante el embarazo es limitada por lo que no se puede recomendar su uso; sin embargo, los reportes de casos no han revelado un incremento de efectos adversos en el feto o la madre.
- El uso de antieméticos como ondansetrón no está contraindicado durante el embarazo.
- El filgastrim está indicado en casos de neutropenia grado 2 o mayor.

Parto y lactancia

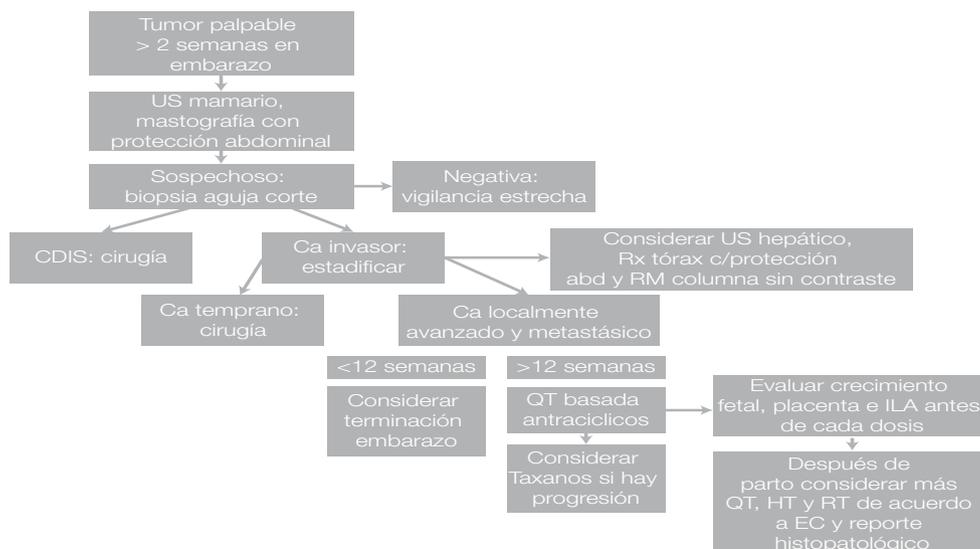
- La terminación temprana electiva del embarazo no ha mostrado mejoría en el pronóstico de la enfermedad.
- Se sugiere utilizar agentes inductores de madurez pulmonar.
- La vía de resolución del embarazo debe estar dictada por las indicaciones obstétricas de cada paciente.
- La lactancia debe evitarse si la mujer seguirá recibiendo terapia sistémica o radioterapia.

Pronóstico

- El cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo no tiene un curso clínico más agresivo que aquel que se desarrolla en la mujer no embarazada. Sin embargo, estudios recientes indican que existe un retraso en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de entre uno y dos meses en la mujer embarazada, lo que a su vez aumenta la presencia de metástasis axilares.^{11,12}
- El cáncer de mama inflamatorio es más frecuente en la embarazada que en la no embarazada con 2.5 veces más posibilidades de tener metástasis a distancia al diagnóstico.¹³

Embarazo después de cáncer de mama

- Varios estudios han reportado que en las mujeres que se embarazaron después de haber sido tratadas

Figura 3. Algoritmo en sospecha, diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario y embarazo

por un cáncer de mama, el pronóstico no empeoró comparadas con aquellas que no lo hicieron.¹⁴

- En caso de desear una nueva gestación se sugiere evitarla hasta que hayan transcurrido dos a tres años de la terminación del tratamiento, debido a que éste es el periodo de mayor riesgo de recurrencia.
- Durante todo el tratamiento adyuvante con tamoxifeno en caso de recibirlo, se deberá evitar el embarazo (fig. 3).

XIX. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

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

En la tabla 9 se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes.¹⁻⁶ Es importante destacar que la aparición de metástasis luego del tratamiento primario adecuado es ajena al accionar médico; además, anticipar el diagnóstico no aumenta ni la supervivencia ni la calidad de vida.

XX. Terapia hormonal de reemplazo

El consenso no recomienda el uso de THR en pacientes con antecedente de cáncer de mama. Existen pocos estudios aleatorizados, con resultados contradictorios, lo que dificulta establecer conclusiones basadas en evidencia.¹⁻⁷ Hasta ahora la información con la que contamos demuestra un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (HR 1.66) y de muerte por la misma enfermedad (HR 1.22) relacionado con el uso de THR a base de estrógenos;⁸ el riesgo es aplicable a las diversas presentaciones (oral, vaginal, transdérmica).^{1,2} Asimismo, se reconoce que el riesgo es mayor en usuarias actuales por más de cinco años de

Tabla 9. Recomendaciones para el seguimiento de las pacientes

Procedimiento	Frecuencia
Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término de su tratamiento radical.
Exámen físico	Primeros dos años cada tres a cuatro meses. Tercero a quinto años cada seis 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.

TAC: Tomografía axial computarizada; PET: Tomografía por emisión de positrones.

terapia hormonal combinada (estrógenos y progesterona; HR 2).^{3,4} Finalmente, las guías internacionales actuales contraindican el uso de THR.

Adicionalmente, no se recomienda el uso de tibolona como alternativa terapéutica debido a un incremento en el riesgo de recurrencia tanto local/regional como sistémica (HR 1.4) en mujeres con antecedente de cáncer de mama.⁹

XXI. Genética y cáncer mamario

Del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, 5% a 10% forman parte de un síndrome hereditario de cáncer. Es importante considerar que aproximadamente 20% de las pacientes tienen familiares de primero o segundo grado con antecedente de cáncer de mama, considerándose una presentación familiar, distinta al cáncer hereditario.^{1,2}

Los genes relacionados con cáncer hereditario de mama se pueden dividir en los que confieren alta susceptibilidad para el desarrollo de cáncer (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *NBS1*, *NF1*, *PTEN*, *TP53* y *STK11*), moderada susceptibilidad (*ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2* y *RAD50*) y baja susceptibilidad (*FGFR2*, *LSP1*, *MAP3K1*, *TGFB1* y *TOX3*).³

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, genes supresores tumorales vinculados a la reparación del ácido desoxirribonucleico, explican hasta el 60% de las presentaciones hereditarias de cáncer de mama y confieren el denominado 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 65% a 85%; para *BRCA2*, de 45% a 80%. En cuanto al riesgo para cáncer de ovario, de 39% a 44% con *BRCA1* y 11% a 27% con *BRCA2*. Estos riesgos pueden estar sobreestimados debido a la exclusión de otros factores, como los ambientales y la influencia de otros genes (genes modificadores). El SCMOH tiene un mecanismo de herencia autosómica dominante, por lo que los familiares de primer grado de las pacientes portadoras de mutaciones tienen un riesgo de 50% de heredarlo.^{4,5}

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. En la valoración integral genética, se resumirá la información de los antecedentes familiares en forma de árbol genealógico. Al confirmarse como una paciente con riesgo alto, se propondrá la realización del estudio molecular de acuerdo al gen/síndrome que se sospeche, iniciando siempre con una paciente afectada (si está disponible).⁶

Es importante explicar a los pacientes en qué consiste el estudio molecular, así como los riesgos y beneficios que deberán estar contenidos en una carta de consentimiento informado. Se debe elegir un laboratorio con experiencia en la realización e interpretación correcta de estas pruebas por el riesgo de falsos positivos que lleven a la emisión de recomendaciones equivocadas para las pacientes. Las pruebas moleculares no predicen en qué órgano ni cuándo se desarrollará el cáncer. Cabe señalar que este estudio no es un tamizaje que se pueda ofrecer a la población general, ya que su costo es muy elevado y los beneficios para las pacientes con bajo riesgo son escasos. Particularmente, el estudio molecular de *BRCA1* y *BRCA2* debe abarcar la totalidad de los genes, dado que no hay una distribución preferencial de las mutaciones o mutaciones representativas.⁶

Para ser consideradas candidatas para estudio molecular, las pacientes deben cumplir con ciertas características, que se enumeran en la tabla 10.^{4,6} De acuerdo a los distintos antecedentes familiares y personales de las pacientes, se puede predecir de forma empírica la posibilidad de obtener un resultado positivo e informativo⁷ (tabla 11).

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). Un resultado negativo para los genes *BRCA* no excluye la posibilidad de mutaciones en otros genes, modificaciones epigenéticas o rearrreglos génicos complejos. Un resultado con reporte de VUS conlleva incertidumbre respecto al riesgo de padecer cáncer y la conducta médica a seguir. Por lo tanto, se recomienda mantener el seguimiento de la paciente con dicho resultado, en espera de la generación de mayor información acerca del impacto de la variante en la función del gen.⁸ Un resultado positivo, que implique la identificación de una mutación germinal en *BRCA1* y/o *BRCA2*, tiene el potencial de modificar la elección

Tabla 10. Características clínicas de pacientes con sospecha de SCMOH. (Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario)

Pacientes con cáncer de mama antes de los 40 años, con por lo menos uno de los siguiente criterios:

Antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia o neoplasia relacionada (ovario, próstata, páncreas, pulmón), en dos o más familiares de primero o segundo grados.

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 uterinas o carcinomatosis peritoneal en la misma rama familiar.

Pertenecer a grupos con alto riesgo, como judíos Ashkenazi.

Mujeres premenopáusicas con tumor 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 (antes de los 45 años) y 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.

Tabla 11. Probabilidad empírica de encontrar una mutación

Antecedentes	Probabilidad empírica de encontrar una mutación
≥ 1 cáncer de mama y ≥ 1 cáncer de ovario a cualquier edad, aun sin otros antecedentes	48.4%
≥ 2 casos de cáncer de ovario, a cualquier edad, aun sin otros antecedentes	45%
≥ 1 caso de cáncer de mama en varón y ≥ 1 caso de cáncer de ovario y/o mama	42.1%
≥ 3 familiares con cáncer de mama, 2 de ellas menores a 50 años	30.7%
≥ 3 familiares con cáncer de mama a cualquier edad; sin antecedentes familiares de cáncer de ovario y cáncer de mama en varón	22.4%
Dos familiares con cáncer de mama, ambas antes de los 50 años; sin antecedentes de cáncer de ovario o cáncer de mama en varón	19.3%
Dos familiares con cáncer de mama, una antes de los 50 años; sin antecedentes de cáncer de ovario o cáncer de mama en varón	9.2%
Un caso de cáncer de mama bilateral, el primer diagnóstico antes de los 50 años, aun sin otro antecedente	24.8%
Un caso de cáncer de mama antes de los 36 años, aun sin otro antecedente	10.1%

del tratamiento, el seguimiento, así como la elección de opciones de reducción de riesgo al constituir la evidencia de una alta susceptibilidad para padecer cáncer, principalmente de mama y ovario.⁹

Es importante resaltar que dentro de los fenotipos tumorales de mama, el fenotipo triple negativo esta relacionado a mutaciones en *BRCA1*, principalmente. Hasta 20% de las pacientes con esta histología tumoral son portadoras de mutaciones germinales y por tanto, debe incluirse esta característica en los criterios diagnósticos (tabla 10).¹⁰

Los tumores relacionados con los genes *BRCA* parecen ser susceptibles a la quimioterapia basada en cisplatino y antraciclina. De esta forma, se conforman las posibilidades de aplicar terapias combinadas y con blancos moleculares (moléculas inhibidoras de *PARP1*, por ejemplo), conociendo el trasfondo biológico de los tumores e individualizando la decisión terapéutica en cada caso.^{11,12}

En relación con la vigilancia y seguimiento de las personas portadoras de mutaciones se recomienda iniciar con autoexploración mensual a partir de los 18 años, examen clínico anual o semestral, así como mastografía y resonancia magnética de mamas a partir de los 25 años. Sin embargo, la edad de inicio se puede individualizar de acuerdo a la edad más temprana de presentación en la familia. La evidencia actual resalta la utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico de pacientes con mutaciones en *BRCA1/BRCA2*, sobre todo en menores de 40 años, por lo que se indica el uso de esta prueba para su seguimiento.^{9,13}

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 deben ser considerados sólo en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionadas por un equipo multidisciplinario, con base en el riesgo objetivo del desarrollo de cáncer mamario, así como el deseo personal de

la paciente, posterior a una información detallada y asesoramiento genético. Aunque el estudio molecular no se traduzca en beneficios directos para la paciente, la extensión a la familia permite llevar a cabo medidas de reducción de riesgo.

XXII. Aspectos psico-oncológicos en cáncer mamario

El diagnóstico de cáncer mamario posee un significado amenazador para la paciente y se presenta como un riesgo prematuro de muerte. Este efecto dependerá de una variedad de factores como la edad, la situación socioeconómica, el círculo afectivo y el apoyo emocional que se poseen,^{1,2} la estructura de la personalidad de la paciente, la preexistencia de psicopatologías y la historia oncológica, es decir, las experiencias previas con la enfermedad, el desarrollo y desenlace de éstas, ya que podrían influir de manera significativa en la esfera psicológica. Por otra parte, las alternativas y objetivos de los tratamientos oncológicos propuestos serán básicos para determinar las expectativas de la recuperación.³

El cáncer de mama es visto aún, por el público lego, como una afección de pronóstico sombrío, mutilante, costosa, dolorosa a nivel de pareja, compleja en términos familiares y como una amenaza permanente, tanto para las sobrevivientes como para las madres, hermanas, hijas y nietas de éstas.⁴

Desde esta perspectiva, el cáncer de mama afecta un órgano asociado con la autoestima, la sexualidad y la feminidad; en ese sentido la imagen corporal se ve claramente afectada, tanto por la asimetría provocada por la cirugía, como por los efectos secundarios de los tratamientos adyuvantes, tales como alopecia, aumento/disminución del peso

corporal o quemaduras en la zona irradiada. Las mujeres que se ven más afectadas son las que se encuentran en edad fértil, especialmente aquellas solteras y/o sin pareja.⁵

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

Algunas de las afectaciones más comunes en la pareja asociadas con el cáncer de mama son:

- Efectos posteriores a la mastectomía como el síndrome de la mama fantasma, representando niveles de ansiedad y estrés en ambos cónyuges.
- Las parejas más afectadas son aquellas que tienen pocas habilidades de resolución de problemas, problemas conyugales previos al diagnóstico y que difieren en sus percepciones y expectativas respecto al cáncer.
- Un deficiente apoyo marital es identificado como un predictor de alto estrés psicológico y menor calidad de vida en la paciente.^{6,7}

Para su evaluación se recomiendan la Escala de Autoestima de Rosenberg,^{8,9} la Escala de Imagen Corporal de Hopwood¹⁰ y el Inventario de calidad de vida y salud (InCaViSa), el cual contiene varias escalas, una de ellas de percepción corporal.¹¹ Cabe señalar que estas escalas han sido validadas y estandarizadas para población mexicana con cáncer.

La terapia cognitivo-conductual es considerada como una alternativa idónea para esta población que presenta alteraciones de autoestima e imagen corporal, con sus repercusiones psicosociales, pudiendo ser individual o grupal. El objetivo de esta terapia es modificar las cogniciones y conductas que complican los problemas de salud a través de técnicas basadas en la investigación científica,¹² buscando corregir patrones de pensamiento y creencias irracionales asociadas con el aspecto físico, el atractivo y la valía, mejorando los recursos de afrontamiento y promoviendo la autorregulación emocional.¹³ Se ha demostrado su eficacia en distintos estudios nacionales¹⁴ e internacionales.¹⁵

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

- Promover la comunicación médico-paciente-pareja-familia.
- Facilitar a la paciente la toma de decisiones.
- Disminuir el sufrimiento y el efecto emocional que producen la enfermedad y sus diferentes tratamientos.
- Estimular el aprovechamiento de los recursos personales y familiares.
- Trabajar la autoestima y la imagen corporal.
- Identificar y manejar preocupaciones sexuales.
- Establecer procedimientos de evaluación e intervención psicológica para las parejas que viven una experiencia de cáncer.
- Trabajar con el temor a la muerte.

XXIII. Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama

Los avances en los tratamientos y el incremento en la supervivencia de las pacientes con cáncer, han demandado

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 se pueden presentar complicaciones, algunas de las cuales se relacionan exclusivamente con la mama y otras con la disección ganglionar axilar. Algunas de estas complicaciones son:

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

El linfedema es una complicación común después de una cirugía ganglionar axilar por cáncer de mama. En la actualidad, la rehabilitación indicada es poco conocida y por ello su incidencia es mayor a la que existiría si se realizara una adecuada prevención.

Del 13% al 27% de las pacientes con disección axilar presentará linfedema,^{1,2} riesgo que 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 un 80% de los casos y además limitan los resultados del tratamiento.

Etapas de linfedema

Etapa 0

- No hay datos clínicos de linfedema.

Etapa I - Reversible

- Aumento evidente de volumen.
- Generalmente 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 exageradamente.
- Incapacidad física.

Es muy importante hacerle saber a la paciente que el linfedema es un riesgo real y probable y que puede prevenirse con la rehabilitación correcta desde el día de la cirugía y con los cuidados de prevención adecuados. La paciente debe empezar a mover el brazo desde el primer día de la cirugía, hacia atrás y adelante. No debe hacer movimiento de abducción de hombro por siete días, ya que los capilares linfáticos en la axila tardan ese tiempo en restablecerse.

A partir del octavo día la paciente debe de 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 deberá iniciar un programa de ejercicios activos para mantener el sistema linfático permeable. (www.asociacionlinfaticademexico.org).

Los cuidados preventivos en el brazo, pecho y espalda del lado de la cirugía para disminuir el riesgo de linfedema son:^{1,3,4}

- Evitar esfuerzos (cargar máximo 2 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.
- No extraer sangre del brazo afectado.
- No realizar tratamientos de acupuntura.
- Utilizar manga de compresión al viajar y hacer ejercicio.
- No utilizar diuréticos, salvo indicación médica muy necesaria.

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

La manga de compresión preventiva es indispensable para hacer ejercicio, viajar y hacer las labores del hogar. La manga preventiva debe ser especial para linfedema (compresión, 20 a 30 mmHg). El tratamiento indicado es la terapia descongestionante completa (TDC).³ Aunque el linfedema no tiene curación, este tratamiento puede reducir el edema y mantenerlo controlado.

Los cuatro componentes de la TDC son:^{1,2,5,6}

- 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 terapéuticos o descongestionantes.

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

Terapia descongestionante completa y terapia física como tratamiento paliativo en pacientes con actividad tumoral y en etapa terminal^{7,8}

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 considerablemente es factible mantener un buen control del mismo.

XXIV. Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama

En las últimas dos décadas se han presenciado grandes avances en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama, tanto en el terreno diagnóstico como en el manejo local y sistémico. El tratamiento quirúrgico, por ejemplo, ha evolucionado a ser uno conservador, tanto a nivel local como regional, incluido el importante avance del mapeo linfático y la disección de ganglio centinela, disminuyendo así complicaciones como linfedema, seromas, dolor e infecciones. Entre las actualizaciones más importantes en esta área, ahora se propone que aquellas pacientes con ganglios clínicamente negativos que se someten a tumorectomía y en quienes se detectan uno o dos ganglios centinelas positivos, se evite la realización de la disección axilar completa, siempre y cuando reciban radioterapia adyuvante. La tendencia actual es realizar procedimientos cuyo objetivo sea preservar la funcionalidad y mejorar la calidad de vida con resultados cosméticos favorables.

En el ámbito de la radioterapia, se cuenta con nuevos equipos y técnicas más avanzadas de tratamiento para

un mejor control local con disminución en las toxicidades cardíaca y pulmonar, incluidos el hipofraccionamiento y la irradiación parcial de la mama. La búsqueda de subgrupos que se beneficien de tratamiento con radioterapia y aquellos en los cuales éste se pueda omitir es una prioridad. Por otra parte, los estudios actuales se enfocan en la búsqueda de factores predictivos que permitan identificar a las pacientes en quienes sea posible obviar el tratamiento quirúrgico, la disección axilar completa o la radioterapia posterior, como es el caso de tumores localmente avanzados que logran respuesta patológica completa tanto en la mama como en la axila, después de un tratamiento sistémico primario o neoadyuvante.

En el área de oncología médica, se han logrado importantes avances con la aprobación en los últimos tres años de varios fármacos que han permitido impactar la supervivencia global del cáncer de mama avanzado; entre estos se incluyen eribulina, everolimus, pertuzumab y, recientemente, trastuzumab-emtansina. Entre los logros se encuentra el desarrollo de blancos terapéuticos para subgrupos específicos y la aplicación por primera vez de estrategias que revierten la resistencia a un tratamiento ya establecido.

Por ejemplo, la inclusión de pertuzumab (anticuerpo que se une a un epítipo del receptor HER-2 y evita la dimerización con HER-3), en la combinación de trastuzumab y un taxano (docetaxel) logró aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con un perfil de seguridad aceptable en pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo tratadas en primera línea, en comparación con el tratamiento estándar de trastuzumab y docetaxel. Otro ejemplo corresponde al T-DM1, un conjugado de anticuerpo (trastuzumab) con un agente quimioterapéutico (emtansina); este fármaco único en su clase ya demostró ventajas tanto en la eficacia (aumento en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global) como en el perfil de seguridad en pacientes con cáncer de mama avanzado HER-2 positivo tratadas en segunda línea comparado con el tratamiento establecido de lapatinib y capecitabina.

Asimismo, el conocimiento de las vías de señalización relacionadas con los mecanismos de resistencia a la hormonoterapia ha permitido el desarrollo de fármacos como los inhibidores de la vía mTOR (everolimus), que en combinación con hormonoterapia han demostrado beneficio en la tasa de respuesta objetiva y supervivencia libre de progresión en casos de cáncer de mama metastásico previamente tratados con inhibidor de aromatasas no esteroideo, retrasando así el inicio de quimioterapia en este grupo de pacientes. Lo anterior se traduce en una nueva estrategia terapéutica de restablecimiento de la sensibilidad a un fármaco con reversión de la resistencia establecida y abre una nueva perspectiva para el uso de estos medicamentos en otros escenarios como el contexto neoadyuvante o adyuvante.

De igual forma, se han logrado avances mayúsculos en la comprensión de la biología tumoral del cáncer de mama y su tipificación molecular, que ha derivado en la clasificación de diferentes subgrupos lo cual mediante el empleo de distintos tratamientos para cada uno, ha sentado las bases de la "medicina personalizada". Esta selección de tratamientos basados en la firma o sello genético se encuentra ya comercializada (Oncotype-DX y MammaPrint). Si bien su uso se encuentra aprobado para el grupo de cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos y ganglios

negativos, actualmente existen estudios para comprobar su utilidad en el grupo de pacientes con ganglios positivos y se han iniciado ensayos que evaluarán su beneficio en el contexto de tumores hormono-sensibles que se someterán a neoadyuvancia. El empleo de estas firmas genéticas permite la selección de pacientes que se beneficiarán o no de tratamiento con quimioterapia adyuvante, aun cuando las características clínicas apunten hacia otra dirección.

Debido a todos los avances mencionados, la supervivencia de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama es cada vez mayor y es imprescindible tomar en cuenta las toxicidades a largo plazo del tratamiento y los retos en los distintos contextos a los que se enfrenta el mayor número de supervivientes, que incluyen aspectos fundamentales como el psicológico, sexual, social y reproductivo. Dada la relevancia de esta información, en este consenso se incluyó una nueva sección que aborda estos temas y su manejo.

Desafortunadamente en México, a pesar de todos los avances en relación al tratamiento de esta patología, la mortalidad permanece alta, siendo una de las que tienen mayor índice de muertes por nuevos casos. Varios factores pueden explicar el aún pobre desenlace de esta enfermedad en nuestro país en comparación con otros de los llamados desarrollados: La mediana de edad al diagnóstico es 10 años menor, la mayor parte de los casos es diagnosticada en etapas tardías y existe una alta prevalencia de cáncer de mama triple negativo, lo cual probablemente refleja que la población mexicana tenga diferentes patrones de expresión génica y un comportamiento biológico distinto. Además, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las pacientes con cáncer de mama es mayor al 70%, siendo éste un factor pronóstico adverso para el desenlace. Otro de los factores relevantes que contribuyen a la persistente alta mortalidad del cáncer de mama en México, es la escasez de escrutinio mastográfico, muy por debajo de los estándares recomendados, sin dejar de reconocer que a partir del establecimiento de programas de tamizaje se ha logrado una disminución del 4% en la mortalidad. Seguramente las reformas en políticas de salud y la disponibilidad de tratamientos óptimos mediante la cobertura universal en todas las instituciones incluyendo el programa de Seguro Popular, serán factores que impactarán de forma positiva en la adherencia al tratamiento y en la supervivencia de las pacientes.

Existen aún en nuestro país muchos retos que afrontar en relación con este importante problema de salud nacional. Es imperativo que exista un registro epidemiológico centralizado y de alta calidad, ya que la información acerca del diagnóstico y del tratamiento es escasa. El conocimiento de esta información es indispensable para identificar factores pronósticos y predictivos que permitan mejorar la expectativa de vida particularmente en la mujer mexicana. Otro de los retos más importantes proviene de la necesidad de realizar mayor investigación de calidad, con la integración de grupos multi-institucionales para llevar a cabo estudios epidemiológicos, diagnósticos, de medicina de transferencia y terapéuticos en nuestra población, que tiene características distintas a la de los países desarrollados.

Finalmente, en México y otros países de Latinoamérica existen inequidades sustanciales en los desenlaces oncológicos entre poblaciones urbanas, rurales y remotas. Esto principalmente debido a la concentración de la infraestructura y recursos humanos en las principales ciudades. Se deberá

promover la redistribución equitativa de los centros oncológicos y del personal médico y paramédico capacitado para el diagnóstico oportuno y el tratamiento óptimo de estas pacientes.

Esta reunión de consenso entre grupos de expertos de diferentes disciplinas, abre una ventana de oportunidad para la colaboración multidisciplinaria e interinstitucional que requiere una patología tan frecuente y compleja, con una alta mortalidad como es el cáncer de mama. Esta colaboración entre especialistas nacionales nos permitirá alcanzar los objetivos planteados previamente en relación al registro epidemiológico, los estudios clínicos y la mejoría en el diagnóstico y tratamiento, avances que se requieren para lograr disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes mexicanas con esta enfermedad.

Sin lugar a dudas este consenso, desde su inicio en 1994, es una muestra del esfuerzo de diversas instituciones y médicos especialistas en oncología, por brindar información que permita normar conductas óptimas en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en México y con ello mejorar la calidad de la atención de las mujeres que presentan esta enfermedad.

PARTICIPANTES EN LA QUINTA 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
México, D.F.

Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís

Oncóloga médica

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

Dr. Eduardo Maafs Molina

Cirujano oncólogo

Hospital Ángeles Clínica Londres
México, D.F.

Dra. Adela Poitevin Chacón

Oncóloga radioterapeuta

Médica Sur
México, D.F.

Participantes

Lic. T.F Isabelle Aloï-Timeus Salvato

Fisioterapeuta

Hospital ABC
México, D.F.

Psic. Onc. Salvador Alvarado Aguilar

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

Dra. Isabel Alvarado Cabrero

Patóloga

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

- Dr. Alberto Alvarado Miranda**
Oncólogo médico
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. Rosa María Álvarez Gómez**
Genetista
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. Claudia Arce Salinas**
Oncóloga médica
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Horacio Astudillo de la Vega**
Biólogo molecular
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.
- Dr. Juan Ramón Ayala Hernández**
Oncólogo radioterapeuta
Hospital Dalinde
México, D.F.
- Dr. Sinuhé Barroso Bravo**
Cirujano oncólogo
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.
- Dra. María Yisel Bautista Hernández**
Oncóloga radioterapeuta
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SS
México, D.F.
- Dra. Paula Anel Cabrera Galeana**
Oncóloga médica
Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM
Toluca, Estado de México
- Dr. Daniel Capdeville García**
Oncólogo médico
Hospital Aranda de la Parra
León, Gto.
- Lic. T.F. Verónica Cedillo Compeán**
Fisioterapeuta
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**
Oncóloga médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México, D.F.
- Dr. Mariana Chávez MacGregor**
Oncóloga médica
Hospital M.D. Anderson
Houston, TX, Estados Unidos
- Dr. Jaime G. De la Garza Salazar**
Oncólogo médico
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. Mónica Drucker Zertuche**
Cirujana plástica reconstructora
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Miguel Angel Farías Alarcón**
Cirujano oncólogo
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México, D.F.
- Dr. Armando Fernández Orozco**
Oncólogo radioterapeuta
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México, D.F.
- Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar**
Oncólogo radioterapeuta
INNSZ/Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Jesús Manuel Flores Castro**
Oncólogo radioterapeuta
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Homero Fuentes de la Peña**
Oncólogo médico
Hospital Fray Junípero Serra, ISSSTE
Tijuana, B.C.
- Mtro. Psic. Oscar Galindo Vázquez**
Fac. Psicología postgrado UNAM/Serv. Psicooncología
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Carlos Gamboa Vignolle**
Oncólogo radioterapeuta
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Francisco García Rodríguez**
Cirujano oncólogo
Hospital Juárez, SS
México, D.F.
- Dra. Georgina Garnica Jaliffe**
Oncóloga médica
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SS
México, D.F.
- Dra. Raquel Gerson Cwilich**
Oncóloga médica
Hospital ABC
México, D.F.
- Dr. Juan Francisco González Guerrero**
Oncólogo médico y radioterapeuta
Centro Universitario contra el Cáncer
Monterrey, N.L.
- Dr. José Luis González Vela**
Oncólogo médico
Clínica regional, ISSSTE
Monterrey, N.L.
- Dra. Mercedes Hernández González**
Patóloga
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SS
México, D.F.
- Dr. Alejandro Juárez Ramiro**
Oncólogo médico
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México, D.F.
- Dr. Fernando U. Lara Medina**
Oncólogo médico
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. María del Carmen Lara Tamburrino**
Radióloga
C.T. Scanner
México, D.F.
- Dr. Jesús Miguel Lázaro León**
Oncólogo médico
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SS
México, D.F.
- Dr. Eucario León Rodríguez**
Oncólogo médico
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SS
México, D.F.
- Dra. Ana Lluch Hernández**
Oncóloga médica
Hospital Clínico
Valencia, España

- Dr. Antonio Maffuz Aziz**
Cirujano oncólogo
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México, D.F.
- Dr. Fernando Mainero Ratchelous**
Cirujano oncólogo
Hospital de Ginecoobstetricia No.4, IMSS
México, D.F.
- Dr. Héctor Aquiles Maldonado Martínez**
Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Héctor Maldonado Hernández**
Cirujano Oncólogo
Hospital Valentín Gómez Farías, ISSSTE
Guadalajara, Jal.
- Dr. Heriberto Medina Franco**
Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SS
México, D.F.
- Dr. Alejandro Mohar Betancourt**
Epidemiólogo y patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. Flavia Morales Vázquez**
Oncóloga médica
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México, D.F.
- Mtra. Psic. Carolina del Carmen Núñez Valencia**
Fac. Psicología postgrado UNAM/Serv. Psicooncología
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. Cecilia Ortiz de Iturbide**
Radióloga
Hospital Ángeles del Pedregal
México, D.F.
- Dr. Mario Pérez Martínez**
Oncólogo médico
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.
- Dra. Perla Pérez Pérez**
Oncóloga médica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México, D.F.
- Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez**
Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Gregorio Quintero Beuló**
Cirujano oncólogo
Hospital General de México Eduardo Liceaga, SS
México, D.F.
- Dra. Teresa Ramírez Ugalde**
Cirujana oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. Nancy Reynoso Noverón**
Epidemióloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Carlos D. Robles Vidal**
Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Sergio Rodríguez Cuevas**
Cirujano oncólogo
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México, D.F.
- Mtra. Psic. Edith Rojas Castillo**
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dra. Julia Angelina Sáenz Frías**
Oncóloga radioterapeuta
IMSS
Monterrey, N.L.
- Dr. Francisco Miguel Said Lemus**
Cirujano plástico reconstructor
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México, D.F.
- Dr. Efraín Salas González**
Oncólogo médico
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.
- Dr. Carlos Sánchez Basurto**
Cirujano oncólogo
Asociación Mexicana de Mastología
México, D.F.
- Dr. Benito Sánchez Llamas**
Oncólogo médico
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.
- Dr. Erik Santamaría Linares**
Cirujano plástico reconstructor
Hospital Manuel Gea González, SS
México, D.F.
- Dr. Héctor Santiago Payán**
Patólogo
Hospital Santa Fé
México, D.F.
- Dr. Robin Jennifer Shaw Dulin**
Ginecóloga oncóloga
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Armen Stankov**
Ginecólogo oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.
- Dr. Juan Alejandro Silva**
Oncólogo médico
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.
- Dra. Laura Torrecillas Torres**
Oncólogo médico
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
México, D.F.
- Dr. Jorge Tokunaga Fujigaki**
Oncólogo radioterapeuta
Centro Oncológico Internacional
Tijuana, B.C.
- Dr. Vicente Valero Castillo**
Oncólogo médico
Hospital M.D. Anderson
Houston, TX, Estados Unidos
- Dr. Arturo Vega Saldaña**
Ginecólogo
C.N. de Equidad y Género y Salud Reproductiva, SS
México, D.F.
- Dra. Silvia Vidal Millán**
Genetista
Instituto Nacional de Cancerología, SS
México, D.F.

Dra. Patricia Villarreal Colín

Ginecóloga oncóloga

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

Dra. Cynthia Villarreal Garza

Oncóloga Médica

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

Dra. Yolanda Villaseñor Navarro

Radióloga

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

Dra. Yanín Chavarri Guerra

Oncóloga Médica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, SS
México, D.F.

REFERENCIAS

I. Introducción

1. Primer Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Inst Nal Cancerol (Mex) 1995;41(3):136-145.
2. Primera Revisión del Consenso Nacional sobre Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Ginecol Obst Méx 2002;70:349-358.
3. Segunda Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2006;5(suppl 2).
4. Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2008;7(suppl 6).
5. Cuarta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo 2011;10(suppl 6).
6. 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 del cáncer mamario en México

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consultado el 15 de enero de 2012]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
2. Breast cancer: prevention and control. World Health Organization <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html>
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. Cancer incidence in five continents, vols. I-VIII. IARC Cancer Base no. 6. Lyon, France: IARC Press, 2005. Disponible en <http://www-dep.iarc.fr>; [consultado el 25 de noviembre de 2012].
4. Palacio LS, Lazcano E, Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979-2006. Salud Pública Mex 2009;51(supl. 2):S208-S218.
5. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud (2011). Anuarios de morbilidad.

III. Información y educación

1. NOM-041-SSAZ-2011 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama.
2. 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)

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;97:1652-62.
2. Nelson HD, Fu R, Griffin JC, et al. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. Ann Intern Med 2009;151:703-715.
3. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. Cancer Prev Res 2010;3:696-706.
4. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. N Engl J Med 2011;364:2381-91.

V. Diagnóstico temprano

1. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSAZ-2011, para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama.
2. Tabár L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. Radiology 2011;260:658-63.
3. Pinker K, Perry N, Vinnicombe S, et al. Eur Radiol 2011;21:18-25.
4. Destouet JM, Bassett LW, Yaffe MJ, et al. The ACR's mammography accreditation program: ten years experience since MQSA. J Am Coll Radiol 2005;2:585-948.

5. D'Orsi CJ, Newell MS. On the frontline of screening for breast cancer. Semin Oncol 2011;38:119-27.
6. Skaane P. Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. Acta Radiol 2009;50(1):3-14.
7. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA, et al. Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic Views for evaluation of noncalcified breast lesions. Radiology 2013;266:89-95.
8. Lehman CD, Lee CI, Loving VA, et al. Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. Am J Roentgenol 2012;199:1169-77.
9. Das D, Gupta M, Kaur H, Kalucha A. Elastography: the next step. J Oral Sci. 2011 Jun; 53 (2):137-41.
10. 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.
11. Jansen SA, Shimauchi 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.
12. Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O, et al. Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI-RADS. Cancer 2009;115:1363-80.
13. Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M, et al. [F]luoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial staging and evaluation of cancer therapy. Med Princ Pract 2013. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/346303>
14. Moadel RM. Breast cancer imaging devices. Semin Nucl Med 2011;41:229-41.

VI. Lesión sospechosa no palpable

1. Liberman L. percutaneous imaging-guided core breast biopsy state of the art at the millennium. AJR 2000;174:1191-1199.
2. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, et al. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. J Clin Ultrasound 2005;33:47-5218-19.
3. Lieske B, Ravichandran D, Wright D. Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma. Br J Cancer. 2006 Jul 3;95(1):62-6.

VII. Estudio histopatológico

1. Connolly JL. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. Pathology Case Reviews 1998;3:241.
2. Prognostic factors in breast cancer college of American pathologists consensus statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124:966-78.
3. Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S, et al. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson. An improved score modification based on a multivariable analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. Cancer 1989;64:1914-1921.
4. Goldstein NS, Murphy T. Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems. Am J Clin Pathol 1996;312-316.
5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001;15:3817-3827.
6. Chevallier B, Roche H, Olivier JP, et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. Am J Clin Oncol 1993;16:223-8.
7. Lester SC, Bose S, Chen Y-Y, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. Arch Pathol Lab Med 2009;133:15-25.
8. 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.
9. Grin A, Horne G, Ennis M, O'Malley FP. Measuring extent of ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. A comparison of 4 methods. Arch Pathol Lab Med 2009;133:31-37.
10. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. DCIS Prognostic Index. Cancer 1996;77:2267-2274.
11. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma *in situ*. Cancer 1997;80:1798-1802.
12. Silverstein MJ, Groshen S. The influence of margin with on local control of ductal carcinomas *in situ* of the breast. N Engl J Med 1999;340:1455-1461.
13. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. American J Surg 2003;186: 337-343.
14. Wonk JH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. Arch Surg 1990;125:1298-1301.
15. Greene PC, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002). Springer-Verlag New York.
16. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, et al. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. Breast Cancer 2007;14:350-353.
17. 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;27:233-6.

18. Cserni G. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:17-34.
19. 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;134:907-22.
20. 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;25:118-45.
21. Gown AM. Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol* 2008;21:S8-S15.
22. McCarty KS, Miller LS, Cox EB, et al. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:716-721.
23. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155-168.
24. Cohen DA, Dabbs DJ, Cooper KL, Amin M, Jones TE, et al. Interobserver agreement among pathologists for semiquantitative hormone receptor scoring in breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2012 Dec;138(6):796-802.
25. Brown R. Quality management in immunohistochemistry. En: Quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction. The College of American Pathologists 2005;93-110.
26. 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.
27. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747-52.
28. 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.
29. Marchio C, Reis-Filho JS. Molecular diagnosis in breast cancer. *Diagnostic Histopathology* 2008;14:202-13.
30. Geyer FC, Marchio C, Reiss-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology* 2009;41:77-88.
31. Barghava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation index of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:444-55.
32. 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. *Annals of Oncology* 2011;22:1736-1747.
33. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, et al. How basal are triple negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123:36-40.
34. 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.
35. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2011;16(suppl 1):61-70.
36. 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.
37. Sgroi DC. Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2010;5:193-221.
38. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010;57:171-92.

Firmas moleculares del carcinoma mamario invasor

1. McGuire WL. Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:154.
2. Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH. Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21-gene RT-PCR assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2005;11:313-24.
3. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-6.
4. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108836.htm>
5. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, van't Veer L, Rutgers E. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007;1:246-51.
6. Cardoso F, van't Veer L, Rutgers E, et al. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008;26:729-35.
7. Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM, et al. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist* 2010;15:457-65.
8. Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H, et al. Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:175-87.
9. Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, Hornberger J. Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer* 2007;109:1011-8.
10. Paik S, Shak S, Tang G, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
11. Cobleigh MA, Bitterman P, Baker J, et al. Tumor gene expression predicts distant disease-free survival (DDFS) in breast cancer patients with 10 or more positive nodes: high throughput RT-PCR assay of paraffin-embedded tumor tissues. Presented at the

- Thirty-ninth Meeting of the American Society of Clinical Oncology. May 31-June 3, 2007; Chicago, IL. Abstract #3415.
12. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65.
13. Andre F, Delalogue S. First-generation genomic tests for breast cancer treatment. *Lancet Oncol* 2010;11:6-7.
14. U.S. National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov). Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (The TAILORx Trial).
15. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-5312.
16. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology™: Breast Cancer 2013.
17. St Gallen International Breast Cancer Expert Panel Guidelines include Oncotype DXR as predictor of chemotherapy benefit [news release]. Geneva, Switzerland and Redwood City, CA: Genomic Health, Inc; July 25, 2011.

VIII. Clasificación TNM

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010:347-76.

IX. Carcinoma in situ

1. Índice pronóstico de la Universidad del Sur de California/Van Nuys. *Am J Surg* 2003;186:337-343.
2. Wang SY, Chu H, Shamliyan T, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(7):507-16.
3. Badruddojo M. Ductal carcinoma in situ of the breast: a surgical perspective. *Int J Surg Oncol* 2012; 761364. doi:10.1155/2012/761364.
4. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95-1022.
5. 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].
6. Di Saverio S, Catena F, Santini D, et al. 259 Patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long term follow up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):405-16.

XI. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II

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.
2. Simmons RM, Adamovich TL. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 2003;83:885.
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.
4. Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R, et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148.
5. Alm El-Din MA, Taghian AG. Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:229.
6. Sabel MS. Surgical considerations in early-stage breast cancer: lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:10.
7. Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* 2008;143:38.

Cirugía oncológica

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;17:1375-91.
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* 2006;14(2):605-14.
3. Rietjens M, Urban CA, Petit JY, et al. Long-term oncologic results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 2007;16(4):387-95.
4. Técnicas oncológicas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Benigno Acea Nebriil, 2ª Edición Elsevier Masson, Amsterdam-Toronto, 2009.
5. Staub G, Fitoussi A, Falcon MC, Salmon RJ. Breast cancer surgery: use of mammoplasty. Results. Series of 298 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;53 (2):124-34.
6. Atlas of breast surgery. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Springer-Verlag Eds. Berlin-Heidelberg 2006.,
7. Andree C, Farhadi J, Goosens D, et al. A position statement on optimizing the role of oncoplastic breast surgery. *Eplasty* 2012;12e40:356-360.

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;23:7703-20.
2. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:675-705.

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;11:927-33.
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;30:252-9.
5. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of the 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;143:126-9.
8. Gipponi M, Bassetti C, Canavese G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: validation study and comparison of blue dye alone with triple modality localization. *ANZ J Surg* 2003;73:815-8.
9. Krkanova 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 volumen index. *J Surg Res* 2001; 97:92-6.
11. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. The role of sentinel node dissection alter neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3177-84.
12. Takei H, Yoshida T, Kurosumi M, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy predicts pathological axillary lymph node status in breast cancer patients with clinically positive axillary lymph nodes at presentation. *Int J Clin Oncol* 2012;8(3):547-53.
13. Schwartz GF, Tannenbaum JE, Jernigan AM, et al. Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 2010;116:1243-51.
14. Gimbergues P, Abrial C, Durando X, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1316-21.
15. Cote R, Giuliano AE, Hawes D, et al. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28: Abstract CRA504.
16. Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg* 2012;256:428-36.
17. Katz A, Smith BL, Golsham M, et al. Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2093-8.
18. 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;305:569-75.
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):342-9.
16. Santamaria-Linares E, Ramirez-Ugalde MT, Ochoa-Carrillo F, Fuentes-Albuero A. Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM libre. ¿Se justifica el riesgo? *Cir Plast* 2001;11:49-60.

Mastectomía reductora de riesgo

1. Smith RA, Cokkinides, 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. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Screening and Diagnosis, 2012.
3. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer, 2012.
4. Dragan AE, Pan J, Riley EC, et al. Increasing use of elective mastectomy and contralateral prophylactic surgery among breast conservation candidates. *J Clin Oncol* 2012.
5. Chung A, Huynh K, Lawrence C, et al. Comparison of patients' 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

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;365:1687-717.
2. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012;379:432-44.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013.
5. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi12-24.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-47.
7. 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 Laurentis 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;97:2716-23.
10. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14:833-42.
11. Martin M, Rodriguez-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;100:805-14.
12. 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;24:5664-71.
13. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-71.
14. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
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;27:1177-83.
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;21:1431-9.
17. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
18. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013;24:355-61.
19. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-23.

Reconstrucción mamaria

1. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ, 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):1-8.
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(6):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. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2006;59:571-579.
11. Blondeel N, Vanderstraeten GG, Monstrey SJ, et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997;50(5):322-30.
12. Nahabedian MY, Momen B, Galdino 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):466-75.
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.

20. Colleoni M, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1-98 study. *J Clin Oncol* 2011;29:1117-24.
21. Ingle J, Dowsett M, Cuzick J, et al. Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *Cancer Res* 2009;69:12.
22. Jonat W, Gnani M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991-6.
23. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
24. Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718-21.
25. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--A randomized controlled phase iii trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1398-404.
26. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008;13:620-30.
27. 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;12:236-44.
28. Romond E, Suman VJ, Jeong JH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Research* 2012;72:55-5.
29. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
30. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491-7.
31. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Research* 2012;72:55-2.
32. Pivrot X, Romieu G, Bonnefoi H, et al. PHARE trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Cancer Research* 2012;72:55-3.
5. Whelan T, Pignol JP, Levine M, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513-520.
6. McHaffie DR, Patel RR, Adkison JB, et al. Outcomes after accelerated partial breast irradiation in patients with ASTRO consensus statement cautionary features. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2011;81:46-51.
7. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M, et al. External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e271-7.
8. Klepczyk LC, Keene KS, de los Santos JF. Accelerated partial breast irradiation for early stage breast cancer: controversies and current indications for use. *Curr Treat Opt Oncol* 2013;14:51-65.
9. Wilkinson JB, Reid RE, Shaitelman SF, et al. Outcomes of breast cancer patients with triple negative receptor status treated with accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e159-64.
10. Jobsen JJ, van der Palen J, Baum M, et al. Timing of radiotherapy in breast-conserving therapy: a large prospective cohort study of node-negative breast cancer patients without adjuvant systemic therapy. *Br J Cancer* 2013. doi:10.1038/bjc.2013.36.
11. Tendulkar RD, Rehman S, Shukla ME, et al. Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;83:e577-e581.
12. Krishnan MS, Recht A, Bellon JR, et al. Trade-offs associated with axillary lymph node dissection with breast irradiation versus breast irradiation alone in patients with a positive sentinel node in relation to the risk of non-sentinel node involvement: implications of ACOSOG Z0011. *Breast Cancer Res Treat* 2013. DOI 10.1007/s10549-013-2418-0.
13. Knauer M, Gnani M, Fitzal F on behalf of the panel members of the St. Wolfgang ACO/ASSO Senology Panel. Results of the First Austrian Multidisciplinary Expert Panel on Controversies in Local Treatment of Breast Cancer. *Breast Care* 2012;7:61-66.
14. Besnard RS, Cutuli B, Fourquet A, et al. Radiothérapie du cancer du sein infiltrant: recommandations nationales françaises. *Cancer/Radiothérapie* 2012;16:503-513.
15. Auberdiac P, Cartier L, Chargari C, et al. Radiothérapie de la chaîne mammaire interne dans les cancers du sein: état des lieux. *Cancer/Radiothérapie* 2011;15:148-153.
16. Auberdiac P, Cartier L, Chargari C, et al. Radiothérapie des aires ganglionnaires sus et sous claviculaire dans le cancers du sein: état des lieux. *Cancer/Radiothérapie* 2012;16:237-242.
17. Grotenhuis BA, Klem TMAL, Vrijland WW. Treatment outcome in breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis at time of diagnosis: A review of the literature. *EJSO* 2012;1-6.
18. Bellon J, Wong J, Burstein H. Should response to preoperative chemotherapy affects radiotherapy recommendations after mastectomy for stage II breast cancer? *J Clin Oncol* 2012;30:3916-3920.
19. Wang J, Shi M, Ling R. Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: A prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol* 2011;100:200-204.
20. Niyazi M, Maihofer C, Krause M, et al. Radiotherapy and new drugs-new side effect? *Radiat Oncol* 2011;6:177.
21. Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ, et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:683-692.
22. Selz J, Stevens D, Jouanneau L, et al. Prognostic value of molecular subtypes, ki67 expression and impact of postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with negative lymph nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1123-1132.
23. Pacelli R, Conso M, Cella L, et al. Radiation therapy following surgery for localized breast cancer: outcome prediction by classical prognostic factors and approximated genetic subtypes. *J Radiat Res* 2012.

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.
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):3792-9.
4. Patt DA, Duan Z, Fang S, et al. Myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: Understanding the risk. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3871-3876.
5. Karp JE, Blackford A, Viswanathan K, et al. Myelodysplastic syndrome and/or acute myelogenous leukemia (MDS and/or AML) after a breast cancer diagnosis: the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) experience. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl.).
6. 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.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-related fatigue version 1.2013.
8. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi C. Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, ND pain. *J Clin Oncol* 2012;30:30.
9. Azim HA, Azanbuja E, Colozza M, et al. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22(9):1939-1947.
10. 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. *The Lancet Oncology* 2012;13:309-18.

XIII. Radioterapia adyuvante

1. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence based-guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):59-69.
2. 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 primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.
3. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet* 2011;378:1707-1716.
4. Goldberg H, Prosnitz RG, Olson JA, et al. Definition of postlumpectomy tumor bed for radiotherapy boost field planning: CT versus surgical clips. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005;63:209-213.

XIV Tratamiento del cáncer mamario localmente avanzado

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.
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. Kaufmann M, Pusztai L. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: Consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011;117:1575-82.
4. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1656-64.
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;22:1736-47.
6. 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 primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.
7. 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;125:145-56.
8. Wildiers H, Forceville K, Paridaens R, Joensuu H. Taxanes and anthracyclines in early breast cancer: which first? *Lancet Oncol* 2010;11:219-220.

9. Polyzos A, Malamos N, Boukovinas I, et al. FEC versus sequential docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with axillary node-positive early breast cancer: a randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:95-104.
 10. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310-20.
 11. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228-33.
 12. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377-84.
 13. Untch M, Muscholl M, Tjulandin S, et al. First-line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1473-80.
 14. 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-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29:3351-7.
 15. Loibl S, von Minckwitz G, Blohmer JU, et al. S5-4: pCR as a surrogate in HER2-positive patients treated with trastuzumab. *Cancer Research* 2012;71:55-4.
 16. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
 17. Untch M, Rezaei M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024-2031.
 18. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. S5-6: neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: A randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Research* 2012;71(24):55-6.
 19. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491-97.
 20. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633-40.
 21. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41. ASCO Meeting Abstracts 2012; LBA506.
 22. Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A, et al. Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial). ASCO Meeting Abstracts 2011;507.
 23. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25-32.
 24. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative "Arimidex" compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-103.
 25. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
- Cirugía en enfermedad localmente avanzada**
1. Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S, et al. The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2411-18.
 2. 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;37:856-63.
 3. Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004;101:918-25.
 4. 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;37:1038-43.
 5. 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;18:152-60.
 6. 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;38:1218-24.
 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;250:558-66.
 9. Decker MR, Breenblatt DY, Havlena J, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery* 2012;152:382-8.
- Radioterapia en enfermedad localmente avanzada**
1. Hoffma KE, Mittendorf EA, Buchholz TA. Optimising radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Lancet Oncol* 2012;13:e270-76.
 2. Fowble BL, Einck JP, Kim DN, et al for the Athena Breast Health Network. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):494e503.
 3. Abrous-Anane S, Savignoni A, Daveau C. Traitement locoergional du cancer du sein inflammatoire après chimiothérapie néoadjuvante. *Cancer Radiother* 2011;15:654-662.
 4. Makower D, Sparano JA. How do I treat inflammatory breast cancer. *Curr Treat Op Oncol* 2012. DOI 10.1007/s11864-012-0214-4
- XV. Tratamiento del cáncer de mama metastásico**
1. Bestlija S, Boneterre H, Burstein J, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771-85.
 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;110:973-9.
 3. Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100:44-52.
 4. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy after the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol* 2009;20:1499-504.
 5. Hammond E, Hayes D, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendation for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784-95.
 6. 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.
- Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo**
1. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
 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;5:337-42.
 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;19:343-53.
 4. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and activators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285-91.
 5. Mouridsen H, Gersanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-09.
 6. 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;18:2234-44.
 7. 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 EFFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-70.
 8. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. CONFIRM: A phase III, randomized, parallel-group, trial comparing fulvestrant 250 mg vs fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 2009, San Antonio Texas, Abstract 25.
 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. *Cancer Res* 2012;72:P6-04-02.
 11. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-9.
 12. Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J. Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992;3:611-7.
- Cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, HER-2 neu positivo**
1. Kaufman B, Mackey JR, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-37.

2. 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;27:5538-46.

8. 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.

Cáncer de mama metastásico triple negativo o con receptores hormonales positivos, HER-2 neu negativo resistente a hormonoterapia

1. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-92.

2. 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.

3. O'Shaughnessy J, Miles D, Yunkelja 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.

4. 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;26:3950-7.

5. 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;24:4384-90.

6. 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;27:1753-60.

7. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003372.

8. 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.

9. Fumoleau P, Lartigandier 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;40:536-42.

10. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-9.

11. 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;72:56-6.

12. 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;377:914-23.

13. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28:3256-63.

14. Martin M, Ruiz A, Muñoz M. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219-25.

15. Nisticò C, Garufi C, Milella M, et al. Weekly schedule of vinorelbine in pretreated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:223-9.

16. Gennari A, Sormani M, Bruzi P, et al. A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *Asco Meeting Abstracts* 2008:1067.

17. 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;29:2144-9.

Cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo

1. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.

2. Swain SM, Kim S-B, Cortes J, Ro J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2012;72:P5-18-26.

3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.

4. 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;23:4265-74.

5. Andersson M, Lidbrink E, Bjørre 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;29:264-71.

6. 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.

7. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.

Otras terapias biológicas

1. 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.

2. 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;28:3239-47.

3. 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;29:1252-60.

4. 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.

5. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.

Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

1. Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, et al. Metastectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. Time for a second look? *Ann Surg Oncol* 2010;17:2419-2426.

2. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-999.

3. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006;244:897-907.

4. Thelen A, Benckert C, Jonas S, et al. Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:25-29.

5. Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S, et al. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:485-491.

6. Chen F, Fujinaga T, Sato K, et al. Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:393-397.

7. Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE, et al. Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:211-216.

8. Durr HR, Muller PE, Lenz T, et al. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002;396:191-196.

9. Van Geel AN, Wouters MW, van der Pol C, et al. Chest wall resection for internal mammary lymph node metastases of breast cancer. *Breast* 2009;18:94-99.

10. Babiera GV, Rao R, Feng L, 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. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-2194.

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

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. Dennis K, Makhani L, Zeng L, et al. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: A systematic review of randomised controlled trials. *Radiother Oncol* 2013. doi:pii: S0167-8140(12)00541-5. 10.1016/j.radonc.2012.12.009

2. Van der Linden YN, Steenland E, van Howelingen HC, et al. Patients with a favorable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch bone metastases study. *Radiother Oncol* 2006;78:245-53.

3. Braccini AL, Azria D, Mazoner JJ, et al. How to treat brain metastases in 2012? *Cancer Radiother* 2012;16:309-314.

4. Mintz A, Perry J, Spithoff K, et al. Management of single brain metastases: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007;14:131-143.

5. Gaspar LE, Metha MP, Patchell RA, et al. The role of whole brain radiotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:17-32.

6. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S, et al. A single institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiation Oncology* 2012;7:164.

Bifosfonatos e inhibidores del ligando del receptor activador del NF- κ B (RANKL)

- Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:687-695.
- Winter MC, Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer: teaching an old dog new tricks. *Curr Opin Oncol* 2009;21:499-506.
- Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Brit J Can* 2007;96:1796-1801.
- Coleman RE. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy? *R Eur J Cancer* 2009;10:1016/j.
- Eidtmann H, Bundred NJ, DeBoer R. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36 months follow-up to ZO-FAST. Proceedings of the 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, Dec 10-14, 2008. *Cancer Res* 2008;69:abstract 44.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691.
- Pavakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003474.
- Rosen LS, Gordon DH, Dugan W. Zoledronic acid is superior to pamidronate or the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139.
- Cummings SR. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-765.
- NCCN Task Force report: Bone health in cancer care. *JNCCN* 2009;7:1-32.
- Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Brit J Can* 2008;98:1736-1740.

XVI. Tratamiento en pacientes de edad avanzada

- Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, et al. Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:945-50.
- Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:205-12.
- Taira N, Sawaki M, Takahashi M, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly breast cancer patients. *Breast Cancer* 2010;17:183-9.
- Brunello A, Sandri R, Extermann M. Multidimensional geriatric evaluation for older cancer patients as a clinical and research tool. *Cancer Treat Rev* 2009;35:487-92.

XVII. Cáncer de mama en el hombre

- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Secretaría de Salud. México. 2008.
- Giordano SH. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *The Oncologist* 2005;10:471-9.
- Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595-604.
- Agrawal A, Ayantunde AA, Rampau R, et al. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:11-21.
- Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A, et al. Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg* 2008;32:2471-6.

XVIII. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia

- Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:546-555.
- Loibl S, Han SH, von Minckwitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncology* 2012;13:887-896.
- Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2010;15:1238-1247.
- Kizer NT, Powell MA. Surgery in the pregnant patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:633-641.
- Keleher A, Wendt R, Delpassand E, et al. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99 sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-496.
- www.fda.gov/Drugs
- Brewer M, Kueck A, Runowicz CD. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:602-618.
- Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcome of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer* 2006;107:1219-1226.
- Martin DD. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:591-601.
- Azim HA Jr, Metzger-Filho O, de Azambuja E, et al. Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:387-91.
- Azim HA Jr, Botteri E, Reene G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol* 2012;51:653-661.
- Murphy C, Mallam D, Stein S, et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer* 2012;118:3254-3259.
- Borges VF, Schedin PJ. Pregnancy-associated breast cancer: an entity needing refinement of the definition. *Cancer* 2012;118:3226-3228.

- Sinha G. Pregnancy after breast cancer appears safe. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:725-726.

XIX. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

- Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer Follow-Up. *JAMA* 1994;271:1593-1597.
- Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, et al. Evaluation of an intensive strategy for follow up and surveillance of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:522-528.
- Smith TJ. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080.
- NCCN Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer v. 1. 2013.
- Peppercorn J, Partridge A, Burnstein HJ, Winer EP. Standards for follow-up care of patients with breast cancer. *The Breast* 2005;14:500-508.
- Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *The Cochrane Library Issue 2*, 2006.

XX. Terapia hormonal de reemplazo

- 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.
- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2002;362:419-427.
- 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.
- 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.
- 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.
- Von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: The Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:533-535.
- Fahleal 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.
- Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer- is it safe?), a randomized comparison: Trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-455.
- 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 livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints, LIBERATE). *Lancet Oncol* 2009;10:135-146.

XXI. Genética y cáncer mamario

- 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;13:335-343.
- Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012.
- 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.
- Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2339-2347.
- Narod SA, Rodríguez AA. Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Publica Mex* 2011;53:420-429.
- Shannon KM, Chittenden A. Genetic testing by cancer site: breast. *Cancer J* 2012;18:310-19.
- Meindl A, Ditsch N, Kast K, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:323-330.
- 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.
- Shuen AY, Foulkes WD. Inherited mutations in breast cancer genes--risk and response. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011;16:3-15.
- Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast cancer. *Cancer* 2012;118:2787-2795.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61-70.
- Bayraktar S, Glück S. Systemic therapy options in BRCA mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:355-366
- Passaperuma K, Warner E, Causar PA, et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer* 2012;107:24-30..

XXII. Aspectos psico-oncológicos en cáncer mamario

- Cano-Videl A, Miguel-Tobal JJ. Valoración, afrontamiento y ansiedad. *Ansiedad y Estrés* 1999;5:129-143.
- Cano A. Control emocional, estilo represivo de afrontamiento y cáncer: ansiedad y cáncer. *Psicooncología* 2005;2:71-80.
- Secoli RS, Peso-Silva MC, Alves-Rolim M, Machado AL. El cuidado de la persona con cáncer. Un abordaje psicosocial. *IndexEnferm (Gran)* 2005;51: 34-39.

4. Rojas-May G. Estrategias de intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes* 2006;17:194-197.
 5. Sammarco A. Quality of life of breast cancer survivors: A comparative study of age cohorts. *Cancer Nursing* 2009;32:347-356.
 6. Sprung BR, Janotha BL, Steckel AJ. The lived experience of breast cancer patients and couple distress. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2011;23:619-627.
 7. 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.
 8. Vázquez M, Jiménez R, Vázquez R. Escala de Autoestima de Rosenberg: fiabilidad y validez en población clínica española. *Apuntes de Psicooncología* 2004;22:247-250.
 9. Narváez A, Rubiños C, Cortés-Funes F, et al. Valoración de la eficacia de una terapia grupal cognitivo-conductual en la imagen corporal, autoestima, sexualidad y malestar emocional (ansiedad y depresión) en pacientes de cáncer de mama. *Psicooncología* 2008;5:93-102.
 10. Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al Ghazal S. A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer* 2001;37:189-197.
 11. Riveros A, Sánchez-Sosa J, Del Águila M. Inventario de Calidad de Vida y Salud (InCaViSa). México 2009, Manual Moderno.
 12. Trull T, Phares J. *Psicología Clínica*. México 2003; Thompson. pp. 373-404.
 13. Seitz M, Besier T, Goldbeck L. Psychosocial interventions for adolescent cancer patients: A systematic review of the literature. *Psycho-Oncology* 2009; 18:683-690.
 14. Garduño C, Riveros A, Sánchez-Sosa JJ. Calidad de vida y cáncer de mama: efectos de una intervención cognitivo-conductual. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual* 2010;1:69-80.
 15. Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta-analysis. *Psychooncology* 2011;20:115-126.
- XXIII. Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama**
1. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2003 consensus of the International Society of Lymphology Executive Committee 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;52:799.
 3. Graham PH. Compression prophylaxis may increase the potential for flight-associated lymphoedema after breast cancer treatment. *Breast* 2002;11:66.
 4. Poage E, Singer M, Armer J, et al. Demystifying lymphedema: development of the lymphedema putting evidence into practice card. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:951.
 5. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin* 2009;59:8.
 6. Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology* 1985:171-80.
 7. Dietz JH Jr. *Rehabilitation oncology*. John Wiley & Sons, Somerset, NJ 1981.
 8. Gunn AE. *Cancer rehabilitation*. Raven Press, New York 1984.

Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

“Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncología publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio”.

Autor responsable	(1) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
Otros Autores	(2) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(3) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(4) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(5) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(6) _____ (nombre completo)	_____ (firma)

Fecha: _____



SMO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

NORMAS PARA LOS AUTORES

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales o extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico smeo@prodigy.net.mx o directamente a la oficina de la gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
3. **Conflictos de intereses.** Los autores deben declarar en el manuscrito, cualquier tipo de relaciones económicas o de otra naturaleza que puedan haber influido en la realización del proyecto y en la preparación del manuscrito para su publicación.
4. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
5. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.

EL MANUSCRITO COMPRENDE:

- 5.1 **Página frontal:** títulos en español e inglés y títulos cortos (máximo 8 palabras), nombre y apellidos del o los autores máximo seis, incluyendo el autor principal, institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo

clave LADA), celular (solo para uso de la Gaceta) y fax, así como e-mail del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

- 5.2 **Resúmenes** estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogas a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras.

- 5.3 **Palabras clave** en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>

- 5.4 **Texto del artículo** original integrado por las siguientes secciones:

- Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
- Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
- Resultados
- Discusión aspectos más importantes del trabajo)
- Conclusiones
- Agradecimientos
- Referencias
- Cuadros o figuras. Se utilizará el término figura para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra cuadro para citar indistintamente cuadros y tablas.

6. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
7. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v.gr.: PowerPoint o Word).

8. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexen fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
 - El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
 - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
 - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser «alta resolución».
9. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
10. Dentro del archivo de texto deben aparecer los cuadros y pies de figura; las ilustraciones, esquemas y fotografías deben ir en archivos individuales.
11. Cuando los cuadros o figuras sean obtenidos de otra publicación deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
12. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de los cuadros/figuras, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
13. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el Texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará “en prensa” cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como “observación no publicada”. No usar la opción automática para la numeración.
14. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de “y cols” o “et al”.
15. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

ALGUNOS EJEMPLOS DE REFERENCIAS:

Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill;2002. p. 93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* (octubre 2008), del *International Committee of Medical Journals Editors*, en las direcciones electrónicas:

www.icmje.org;

www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

16. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
17. *La Gaceta Mexicana de Oncología* enviará al autor principal 10 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
18. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología

Tuxpan No. 59 PH

Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx

Esta publicación ha sido posible gracias a la colaboración de: AstraZeneca S.A. de C.V.
y Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V.