

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 7, SUPLEMENTO 6, 2008

ISSN: 1665-9201

Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario

Colima, Col. 25 y 26 de enero 2008

www.smeo.org.mx

• PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

noviembre - diciembre 2008, Vol. 7, Núm. 6

Editora en jefe

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Jefe de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.

Coeditor

Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo
Instituto Nacional de Cancerología



Mesa directiva 2008-2009

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos
Presidente

Dr. Rogelio Martínez Macías
Vicepresidente

Dra. Ana Myryam Silva Uribe
Secretaría

Dra. Patricia Cortés Esteban
Tesorera

Vocales

Dr. Adolfo Fuentes Albuero
Dra. Sandra Sánchez Félix
Dr. Gregorio Quintero Beuló

Coordinador de capítulos

Dr. Daniel Capdeville García

Consejeros

Dr. Rolando Ocampo Le Royal
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Asistente editorial:

Marisela Melchor Melchor



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:

Alejandro González Peña

Director Editorial:

Julio Cabiedes H.

Directora Comercial:

Ma. del Carmen Solórzano

Editores asociados

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología

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. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
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. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
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

DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL
Secretario de Servicios a la Comunidad UNAM.

DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte
de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos

DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Ex-Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

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

Suscripción: \$ 1,350.00

Registro Núm.: 04-2003-090317145700102

Periodicidad: Seis números al año

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.

Comité editorial

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR
Psicooncología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Sarcomas y partes blandas y óseas

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ
Tumores de cabeza y cuello

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Biología molecular

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Piel y melanoma

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO
Coordinador Comité Científico

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DR. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ
Oncología pediátrica

DR. SINUHE BARROS BRAVO
Tumores mamarios

DR. GILBERTO MORGAN VILLELA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. ALFONSO TORRES LOBATÓN
Tumores ginecológicos

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados Paliativos

DR. HUGO MANZANILLA GARCÍA
Tumores urológicos

DRA. AIDA MOTA GARCÍA
Radioterapia



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

● Contenido

● Contents

Tercera revisión del Consenso Nacional
sobre Diagnóstico y Tratamiento del
Cáncer Mamario

Colima, Col. 25 y 26 de enero 2008

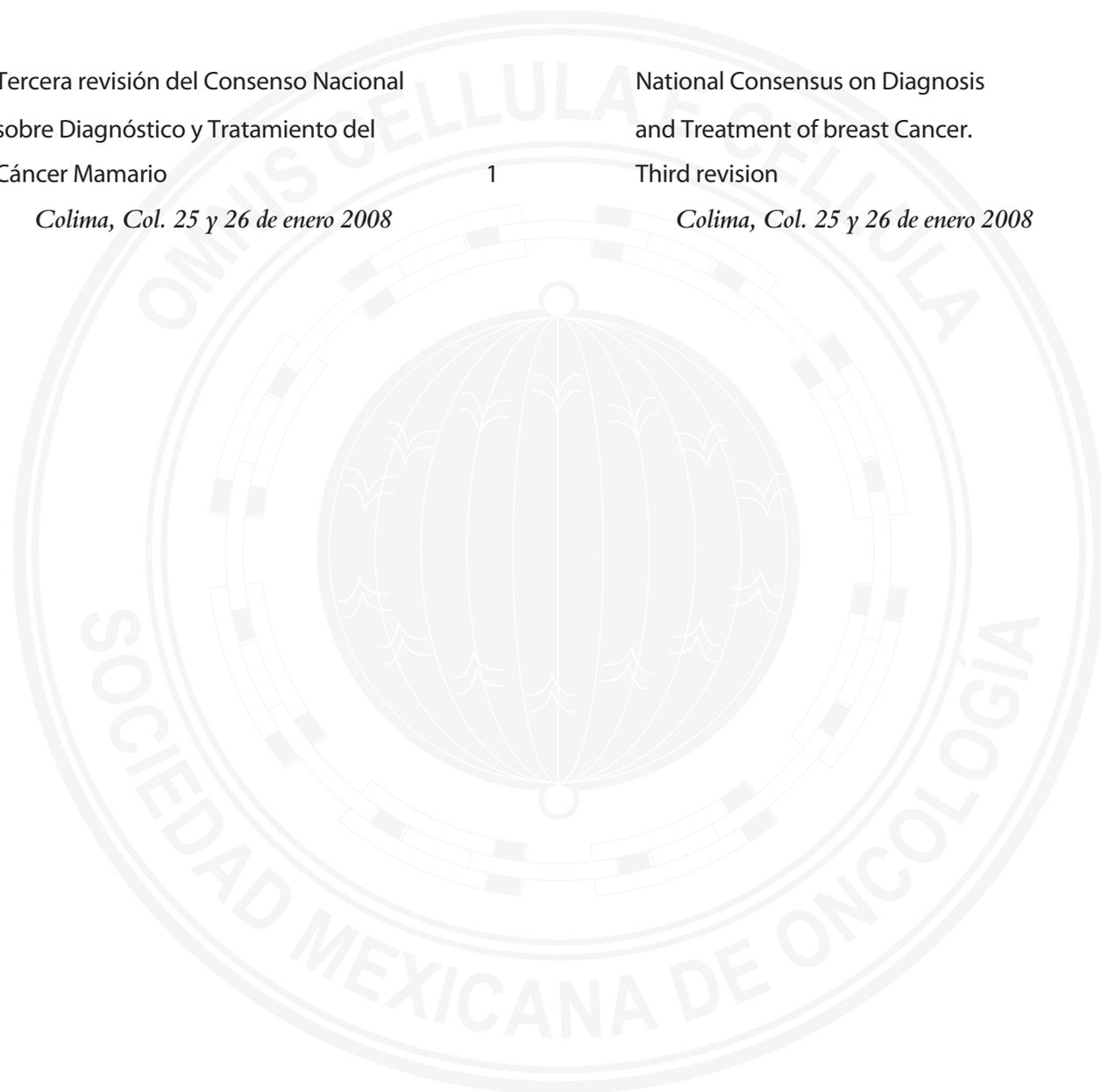
1

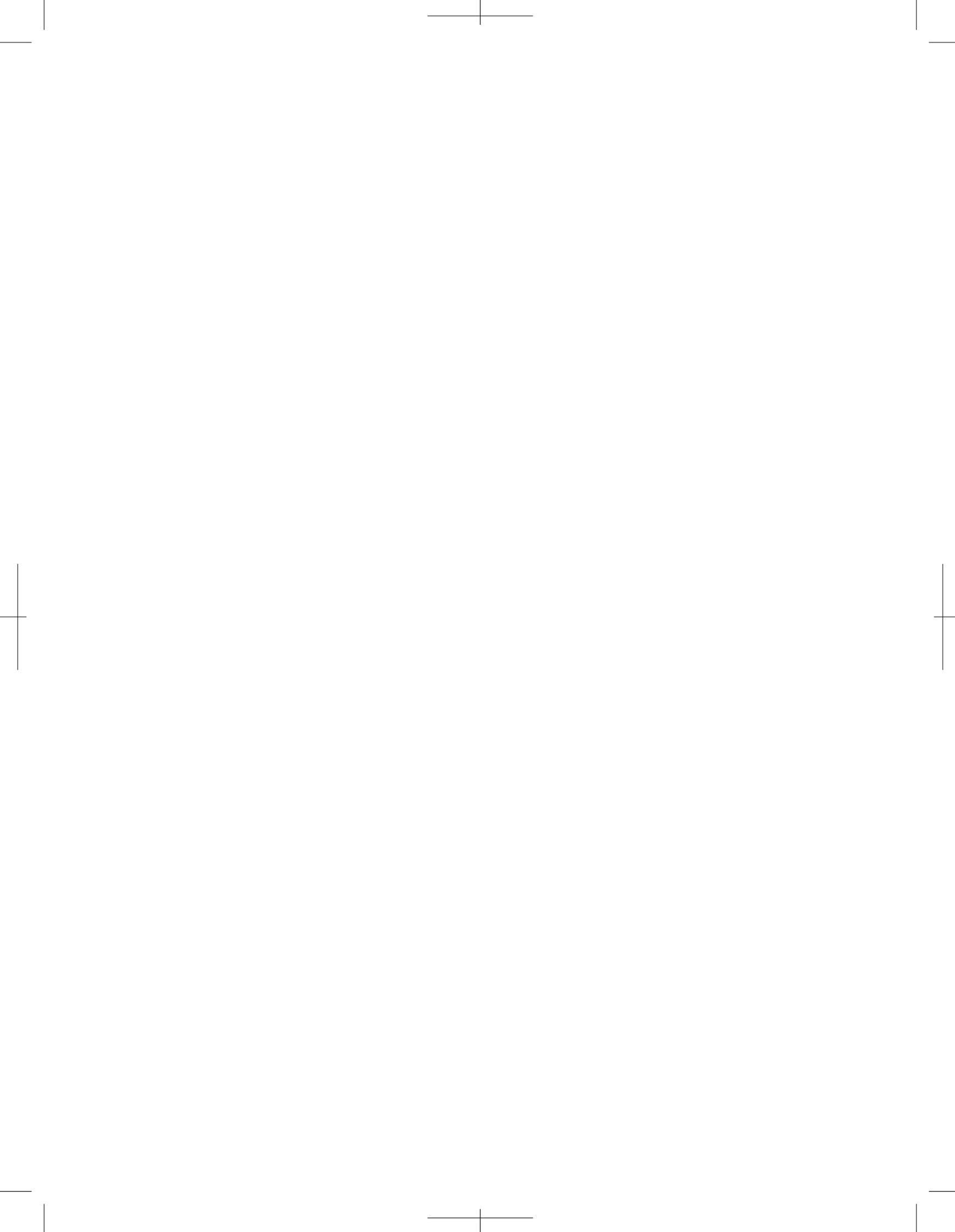
National Consensus on Diagnosis
and Treatment of breast Cancer.

Third revision

Colima, Col. 25 y 26 de enero 2008

1





Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario

Colima, Col. 25 y 26 de enero 2008

INTRODUCCIÓN

En 1994, en Colima, se llevó a cabo por primera vez el *Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Mamario* cuyas conclusiones fueron difundidas ampliamente, siendo útiles como guía para oncólogos y otros médicos de especialidades afines.¹ Posteriormente, en 1998, se realizó la Primera Revisión del Consenso, tomando en cuenta los nuevos conocimientos generados durante esos cuatro años. Los resultados fueron actualizados y publicados en 2000.²

En enero de 2005, se llevó a cabo la Segunda Revisión del Consenso, agregándose importantes temas como: reconstrucción mamaria, cáncer mamario y embarazo y estudios de genética. En esta segunda revisión se integraron otros especialistas como epidemiólogos, genetistas y cirujanos plásticos, quienes ampliaron la información, apoyando con esto la atención multidisciplinaria que se requiere en las pacientes con dicha enfermedad. Las conclusiones fueron publicadas y difundidas en revistas especializadas, además se pusieron a disposición en distintas páginas Web, de diferentes instituciones y sociedades de oncología.³ Dichas conclusiones formaron parte de la documentación analizada para la integración de la Norma Oficial Mexicana en la materia.⁴

Por otra parte, en enero de 2007, en Colima, se realizó la Primera Reunión sobre Tratamiento Médico de Cáncer Mamario, tomando en cuenta que la información en esta área es la que mayores cambios e innovaciones ha tenido en los últimos años. Las conclusiones de la misma fueron publicadas recientemente habiéndose incorporado el importante tema de la fármaco- economía.⁵

De nuevo nos reunimos en Colima, en enero de 2008, a fin de actualizar la información en el campo de la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Fueron convocados más de 50 médicos reconocidos a nivel nacional de todas las instituciones y especialidades relacionadas con esta enfermedad, con objeto de que aportaran sus conocimientos, condensándolos por medio de grupos de trabajo, la mayoría de los cuales se reunieron con anterioridad al consenso, a fin de presentarlos al pleno para su aprobación.

Estamos seguros que las conclusiones de esta Tercera Revisión que presentamos a continuación, servirán como guía para oncólogos, mastólogos y en general a la comunidad médica, a manera de ofrecer a las pacientes, con esta enfermedad, un diagnóstico y tratamiento óptimos.



Esta Tercera Revisión está dedicada a la memoria del **Dr. Francisco Sandoval Guerrero**, Coordinador del Consenso desde su inicio y quien falleció en marzo de 2008. El Dr. Sandoval fue pilar fundamental para la convocatoria de los participantes y de los grupos de trabajo, además de entusiasta y convencido promotor de estas reuniones científicas, que no sólo contienen información del campo médico sino mucho de compañerismo y amistad. Descanse en paz nuestro querido e inolvidable amigo.

EPIDEMIOLOGÍA EL CÁNCER MAMARIO EN MÉXICO

A pesar de los avances de la oncología moderna del cáncer de mama, en el ámbito mundial, esta enfermedad es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer, con más de un millón de casos nuevos cada año, de los cuales aproximadamente la mitad ocurren en países desarrollados;¹ sin embargo, es en los países en vías de desarrollo donde ocurren la mayoría de las muertes por esta causa. 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 su detección temprana, tratamiento y control.

En México, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública ya que con el tiempo, la mortalidad y el número de casos se han incrementado paulatinamente. A partir de 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cérvico-uterino. En ese mismo año se registraron 4,440 defunciones con una tasa de mortalidad de 15.8 fallecimientos por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 9.7% en relación con 2000.² (Figura 1)

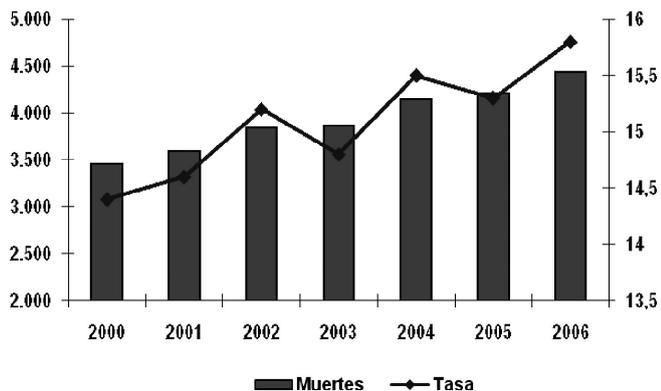


Figura 1. Tendencias de la tasa de mortalidad y de las defunciones por cáncer de mama, 2000-2006.

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra variaciones importantes por entidad federativa. Diez estados concentran el 50% de las muertes por esta causa, los cuales se ubican, principalmente en el norte del país, además de Jalisco y el Distrito Federal, caracterizándose por tener los mejores niveles socioeconómicos de México.

De las 4,461 muertes que se produjeron en 2006 en todas las edades, el 68% ocurrió en mujeres mayores de 50 años, con una edad promedio al morir de 58.3 años. La distribución de muertes, según la institución, muestra que la mayor cantidad

de defunciones ocurrió en mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (47.7%) mientras que el 25% fueron en enfermas sin seguridad social.

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,³ 316 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 2002.² 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 descubiertos en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadio 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadio III; y IV, 42.1%, no clasificable 16.1%. No se cuenta con reportes más recientes del registro, pero los datos por institución parecen indicar un mayor número de enfermas diagnosticadas en etapas más tempranas. Aún así, ya sea en estadios tempranos o avanzados, esta enfermedad representa un enorme costo emocional, familiar, social y económico.

En resumen, para México esta patología se ha convertido en un problema creciente de salud pública. Tanto la mortalidad como el número de casos nuevos que se presentan cada año, se han incrementado paulatinamente y en la actualidad, como ya se mencionó anteriormente, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres de 25 años en adelante. Por todo lo anterior, se deduce que los servicios de salud del país tienen un gran reto, ya que deberán invertir en ampliar la cobertura y mejorar su calidad con la finalidad de ofrecerle a la población mexicana en general una detección, diagnóstico y tratamiento oportunos.

INFORMACIÓN Y EDUCACIÓN

En los últimos años, todas las instituciones del sector salud 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. En lo relacionado con el cáncer mamario se ha hecho énfasis en la autoexploración mamaria y en el estudio de mamografía para las mujeres con edad superior a los 40 años. Los resultados de estas campañas se están empezando a notar, ya que el número de enfermas diagnosticadas con tumores avanzados comienza a disminuir aumentando aquellas en etapas tempranas, con el consecuente beneficio de un mejor pronóstico.

Otro resultado positivo de las campañas educativas en salud, es que la población solicita con mayor frecuencia que la institución, de la cual es derechohabiente, le ofrezca estudios de detección accesibles y calidad, lo cual es un reto, ya que la infraestructura necesaria, tanto de equipamiento como de personal capacitado, es todavía deficiente.

Por otra parte, la participación de la sociedad en su conjunto, y en particular de los médicos generales de primer nivel en dichas campañas, hacen que el beneficio de las mismas se alcance en un menor tiempo.

Por lo anterior, continuamos recomendando lo siguiente:

- Una mayor participación de médicos generales, oncólogos y de otras especialidades, además de enfermeras y promotores de salud, en las actividades relacionadas con las campañas educativas de detección temprana de cáncer mamario.
- Interesar a las autoridades de la Secretaría de Educación Pública, así como de las escuelas privadas, para que en la enseñanza media y media superior se informe sobre esta enfermedad, y los métodos para su detección oportuna.
- Promover campañas a través de los medios masivos de comunicación que eleven el conocimiento de la población femenina en todo lo relacionado con la detección del cáncer mamario.
- Divulgar los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad:
 - Mujer mayor de 40 años.
 - Historia familiar de cáncer de mama.
 - Nuligesta o primer embarazo a término después de los 30 años.
 - Antecedente de patología mamaria benigna (proceso proliferativo, hiperplasia atípica).
 - Vida menstrual de más de 40 años.
 - Menarca antes de los 12 y menopausia posterior a los 52.
 - Antecedente de terapia hormonal de reemplazo prolongada (mayor de cinco años).
 - Obesidad.

Finalmente, se recomienda a las instituciones del sector salud y del medio privado, que todas las mujeres con sospecha de patología mamaria se canalicen oportunamente para su atención médica especializada.

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER MAMARIO

En la última revisión del Consenso, se actualizó la información sobre la utilización del tamoxifeno como preventivo del cáncer mamario en mujeres sanas con alto riesgo de desarrollar esta enfermedad. Los resultados con este medicamento indicaron en un meta-análisis una reducción de 38%, la aparición de tumores invasores *e in situ*.¹

Por otra parte, este tratamiento preventivo originó un aumento en los casos de cáncer de endometrio, así

como de eventos vasculares, principalmente en mujeres posmenopáusicas.

A pesar de la información actual y del beneficio esperado, la población que actualmente está en un tratamiento preventivo a nivel mundial es muy baja y su aceptación es aún controversial.

Recientemente, se publicaron los primeros resultados del estudio STAR que comparó el raloxifeno con tamoxifeno como tratamiento preventivo en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.² Las conclusiones, en general, mostraron que estos dos medicamentos son igualmente efectivos para reducir los casos de cáncer mamario invasor.

Por otro lado, se encuentran abiertos un gran número de estudios prospectivos de quimioprevención utilizando inhibidores de aromatasa y otros medicamentos cuyos resultados tendremos en los próximos años.

Es importante hacer notar que todos los estudios publicados en los que se basa la utilización de quimioprevención han incluido un número muy pequeño y no representativo de mujeres hispanas, quedando la duda si las conclusiones a las que se han llegado son válidas en nuestra población, razón por la cual se propuso realizar un estudio de prevención primaria en nuestro país.

En general, su utilización debe ser valorada individualmente tomando en cuenta las siguientes recomendaciones.

Está indicado en los siguientes casos:

- Mujeres con alto riesgo de desarrollar un cáncer mamario.
- Mujeres con antecedente de carcinoma ductal *in situ*, lobulillar *in situ* o hiperplasia ductal atípica.
- Con pocas probabilidades de complicaciones vasculares o de desarrollar un cáncer de endometrio.

Está contraindicado en los siguientes casos:

- Mujeres con bajo riesgo de desarrollar cáncer mamario.
- Con terapia actual de reemplazo hormonal.
- Con antecedente de hiperplasia atípica del endometrio.
- Con riesgo de eventos tromboembólicos.
- Con cataratas o cirugía de cataratas.
- En mujeres que deseen embarazarse.

Finalmente, se recomienda que las unidades de oncología cuenten con una guía de manejo sobre prevención, de manera que se pueda recomendar su uso sólo después de analizar los riesgos y beneficios de cada caso en particular.

DIAGNÓSTICO TEMPRANO

Recomendaciones:

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años (siete días después de terminada la menstruación).

- Examen clínico mamario anual, a partir de los 30 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: MASTOGRAFÍA

El diagnóstico temprano del carcinoma mamario es posible realizarlo por medio de la mastografía, siempre que se haga con la adecuada periodicidad y siguiendo las siguientes recomendaciones:

- Emplear equipo de alta resolución (mastógrafo analógico de baja dosis de radiación).
- Utilizar película especial para mastografía.
- Sistema de revelado exclusivo para mastografía.
- Estricto control de calidad.^{2,3}
- Mastógrafo digital con impresión en cámara en seco.⁴
- Radiólogo con entrenamiento en mastografía.
- Transductores para ultrasonido de 7.5 Mhz o mayor, de tipo lineal.
- Personal técnico capacitado (de preferencia del sexo femenino).^{5,6}

La mastografía tiene dos finalidades:

- Pesquisa o tamizaje
- Diagnóstica⁷

La mastografía de pesquisa o tamizaje se realizará en mujeres asintomáticas a partir de los 40 años con fines de detección e incluirá dos proyecciones:

- Céfal-caudal
- Medio lateral oblicua

El resultado se reportará con la clasificación de BIRADS.⁸

La mastografía diagnóstica se realizará en la mujer que tenga un estudio radiológico de tamizaje anormal, o cuando exista alguna de las siguientes situaciones:

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

La mastografía diagnóstica incluirá las radiografías rutinarias antes mencionadas, así como proyecciones adicionales y ultrasonido en caso necesario.

Indicaciones especiales de mastografía:

- En la mujer joven en donde exista sospecha clínica de cáncer mamario independientemente de la edad que tenga.
- En la mujer que tenga el antecedente familiar de madre o hermana con cáncer mamario, se deberá realizar su primer estudio mastográfico 10 años antes de la edad en la que aquella presentó la enfermedad.
- En mujer mayor de 40 años que vaya a ser sometida a cirugía estética de la glándula mamaria.
- Antes del inicio de terapia hormonal de reemplazo.¹

Reporte de la mastografía

Se recomienda utilizar el reporte del Colegio Americano de Radiología (BIRADS) que se describe a continuación:

- 0 Esta categoría implica una técnica radiológica deficiente o cuando se requiere de proyecciones complementarias o estudios adicionales como ultrasonido, resonancia magnética, o bien cuando sea indispensable el estudio de imagen mamario previo para emitir una conclusión.
- 1 Estudio normal
- 2 Mastografía con hallazgos benignos
- 3 Hallazgos probablemente benignos*
- 4a Hallazgo con sospecha leve de malignidad
- 4b Hallazgo con sospecha intermedia de malignidad
- 4c Hallazgo con sospecha moderada de malignidad
- 5 Hallazgos con alta sospecha de malignidad
- 6 Hallazgo de cáncer mamario, confirmado por biopsia y pendiente de tratamiento definitivo.

La clasificación de BIRADS también aplica para los estudios ultrasonográficos y de resonancia magnética.⁹

ULTRASONIDO MAMARIO

El ultrasonido mamario es el método de imagen de elección inicial en el estudio de la mujer con patología mamaria

* Un resultado de BIRADS 3 debe tener una segunda lectura por parte de un radiólogo diferente al que hizo el diagnóstico inicial. De confirmarse esta categoría, se recomienda control con estudios de imagen semestral por tres ocasiones y si continua sin cambios en el diagnóstico, se pasará a control anual. En caso de cambios, está indicada una biopsia de la lesión. Menos de 2% de estas lesiones serán malignas.

menor de 35 años, o en aquellas con sospecha de cáncer que curse con embarazo o lactancia.

El ultrasonido también es un complemento del estudio mastográfico en mujeres mayores de 35 años y está indicado cuando existe:

- Mama densa
- Caracterizar un tumor
- Densidad asimétrica
- Paciente con implantes mamarios
- Masa palpable
- Datos clínicos de mastitis o abscesos
- En el estudio de microcalcificaciones
- Guía de procedimientos intervencionistas¹⁰

MASTOGRAFÍA DIGITAL

Representa un avance tecnológico, ya que se realiza en un mastógrafo con detectores digitales para la obtención de imágenes, las cuales pueden ser almacenadas, manipuladas y enviadas a otros centros para consulta (telemedicina), permitiendo además la detección asistida por computadora (CAD). Su mayor utilidad es en el estudio de mamas densas y en el análisis de las microcalcificaciones, así como en pacientes con implantes mamarios.¹¹

RESONANCIA MAGNÉTICA

Los resultados falsos negativos en mastografía ocurren de 25 a 29% de los casos, sobre todo en mamas densas,^{12,13} lo cual ha llevado a desarrollar otras modalidades de imagen que ofrezcan mayor especificidad como es la resonancia magnética, que estará indicada para:

- Estadiaje de un tumor: multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y evaluación de la axila.
- Valoración de márgenes después de la escisión de un tumor primario.
- Seguimiento de pacientes con cáncer mamario para detectar recurrencia local.
- Evaluar respuesta al tratamiento.
- Búsqueda de tumor mamario oculto con metástasis axilares (primario desconocido).
- Valorar integridad de los implantes mamarios, particularmente en sospecha de ruptura intracapsular u otras complicaciones.¹⁴
- Embarazo y sospecha de cáncer mamario.
- Mama densa.
- Tamizaje en paciente de alto riesgo.

TOMOGRFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET CT)

Es una nueva modalidad de imagen que combina medicina nuclear con tomografía computada, permitiendo simultáneamente un estudio funcional y morfológico, con la localización precisa de una lesión.

Está indicado para la etapificación tumoral, valorar recurrencia, metástasis a distancia, evaluar respuesta a tratamientos médicos, así como en seguimiento para pacientes con cáncer. Su alto costo lo hace poco accesible para ser un estudio rutinario y su aplicación como método de detección se encuentra en fase de investigación.¹⁵

Lesión sospechosa no palpable

Es un hallazgo mastográfico, sonográfico o de resonancia magnética sospechoso de malignidad (BIRADS 4 o 5) en una mujer asintomática y en quien el examen físico de las glándulas mamarias es normal.^{16,17}

INDICACIONES DE BIOPSIA QUIRÚRGICA Y NO QUIRÚRGICA EN LESIÓN NO PALPABLE CLASIFICADAS COMO BIRADS 4-5

1. Tumor o masa que presenta:

- Forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados o espiculados.
- De forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se asocie o no a:
- Engrosamiento cutáneo
- Dilatación de conducto solitario
- Vascularidad regional aumentada.^{18,19}

2. Microcalcificaciones

Morfología heterogénea de diferente:

- forma
- tamaño
- densidad

Distribución:

- agrupadas
- segmentarias
- regionales

Número: sin importancia, lo relevante son la diferencia en forma, tamaño y densidad.²⁰

3. Asimetría en la densidad mamaria

4. Neo-densidad o cambios en una densidad, ya existente detectada en el seguimiento mastográfico al compararla con el estudio previo.

5. Distorsión arquitectónica

No es necesario efectuar biopsia de una lesión no palpable que tenga:

Aspecto benigno, de contenido graso o mixto como:

1) Ganglio intramamario

- o Hamartoma
- o Lipoma
- o Galactocele

2) Microcalcificaciones:

- o Dispersas
- o Bilaterales
- o Secundarias a necrosis grasa
- o Sebáceas
- o Vasculares
- o Sugestivas de leche de calcio

Cualquiera de los métodos de localización resulta de utilidad y son adecuados, siempre que se cuente con la tecnología y el equipo multidisciplinario de trabajo (patólogo, cirujano y radiólogo).

BIOPSIA POR ASPIRACIÓN EN LA LESIÓN SOSPECHA NO PALPABLE

La citología por aspiración con aguja fina tiene grandes limitantes, pues se requiere de una gran experiencia tanto del radiólogo que la realiza como del citólogo que la interpreta.²¹ Por otro lado, los resultados obtenidos no son equiparables a los de la biopsia por aspiración con aguja fina en la lesión palpable, por lo que se recomienda mejor la extirpación total de la lesión previo marcaje, o bien la biopsia con aguja de corte.

BIOPSIA MAMARIA DE MÍNIMA INVASIÓN GUIADA POR IMAGEN DE LA LESIÓN NO PALPABLE

Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza en el gabinete de imagen con aguja de corte, automática y/o de corte asistida por vacío. Requiere de la experiencia del radiólogo y el equipo necesario.

En las lesiones de categoría BIRADS 4, ya sean nodulares o microcalcificaciones sí son de menos de un centímetro, la biopsia con equipo de corte asistido de vacío es el procedimiento ideal, ya que reseca toda la lesión. Lesiones BIRADS 4 mayores de un centímetro pueden ser abordadas por cualquiera de los métodos descritos. Sí la lesión fue reseca completamente deberá dejarse una marca metálica en el sitio de la biopsia.

Es necesaria una biopsia quirúrgica con fines diagnóstico-terapéutico, cuando el resultado sea hiperplasia ductal atípica, hiperplasia de células columnares con atipia, hiperplasia lobulillar atípica, cicatriz radial, carcinoma lobulillar *in situ*, invasor o carcinoma ductal *in situ*. No es necesaria una biopsia quirúrgica cuando el resultado sea benigno y la correlación de imagen y el estudio histopatológico concuerden. Es necesario efectuar un control radiológico de la mama intervenida en un lapso de seis a ocho semanas.

En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología deben ser la pauta del manejo. Los grupos dedicados al manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistematizado que permita la correlación del clínico, del radiólogo y del patólogo de manera rutinaria.

Biopsia mamaria quirúrgica de lesión sospechosa no palpable

Es un método útil para el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de las lesiones no palpables y en aquellas mujeres no elegibles para biopsia de mínima invasión (mamas pequeñas, lesiones superficiales o profundas, presencia de prótesis o no contar con el recurso o la experiencia).

Es ideal para el abordaje de lesiones estelares categoría BIRADS 5 y altamente sospechosas de cáncer de mama debido a que reseca la lesión completa sin modificar su arquitectura.

Es importante seguir los siguientes lineamientos:

1. Se requiere la colocación de un arpón por un radiólogo experto en el área de imagen.
2. La lesión debe researse en el quirófano.
3. Es recomendable que la pieza quirúrgica tenga forma romboidea y elipsoidal y que sea radiada, ya que así se facilitará el marcaje de los bordes, el lecho y se simplificará el proceso reconstructivo.
4. Se deberá hacer el estudio radiológico con mastógrafo de la pieza operatoria y hacer comparación con la mamografía previa para verificar si la lesión se reseco completamente.
5. No es recomendable efectuar estudio histopatológico transoperatorio en lesiones no palpables, sobre todo en caso de microcalcificaciones. En caso de tratarse de un tumor sólido donde el patólogo pueda establecer el diagnóstico con certeza podrá efectuarse.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario invasor

I. Tipo de procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado y localización anatómica.^{1,2}

II. 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

III. Parámetros microscópicos:**A. Tipo histológico**

- Canalicular infiltrante
- Sin patrón específico
- Tubular
- Medular
- Mucinoso
- Secretor
- Papilar infiltrante
- Adenoideo quístico
- Metaplásico
- Cribiforme infiltrante
- Apócrino
- Otros
- Lobulillar
- Clásico (especificar porcentaje de células en anillo de sello)
- Alveolar, sólido, pleomórfico, túbulo-lobular pleomórfico.

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

B. Grado histológico

El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes con excepción del carcinoma medular, deberán ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richarson modificado, que se describe a continuación:³

Formación de túbulos:

Calificación de 1: El 75% o más del tumor compuesto por túbulos

Calificación de 2: De 10% al 75% del tumor compuesto por túbulos

Calificación de 3: Menos de 10% del tumor compuesto por túbulos

Grado nuclear:

Calificación de 1: Núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa

Calificación de 2: Núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucleolo prominente

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

Nota: En el carcinoma lobulillar sólo se mencionará el grado nuclear.

C. Ante la presencia de carcinoma canalicular *in situ* o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y porcentaje que ocupa en la totalidad de los cortes observados (componente de extensión intraductal).⁴

D. Permeación vascular y linfática valorada en el tejido peri-tumoral.

E. Fibrosis y necrosis expresada en porcentaje, sobre todo en pacientes que hayan recibido radio y quimioterapia.

F. Infiltración a piel músculo o pezón.

G. Otras entidades asociadas (mastopatía, hiperplasia, etc.).

H. 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.

Clasificación de cáncer de mama por inmunohistoquímica

1. RE y RP positivos o negativos.

2. Her2neu (0,+,++ o +++)

3. Triple negativo (RE, RP y HER2 negativos).^{5,6}

Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario *in situ***Correlación anatomo-radiológica**

Mastografía del espécimen (microcalcificaciones, alteración en la densidad)

I. Tamaño del tumor

• Multiplicar el número de laminillas con tumor por 2 o 3 mm

• Si se está presente en una sola laminilla, medir el diámetro mayor

II. Grado cito-nuclear

- Grado nuclear
- Necrosis
- Polarización

– Grado nuclear bajo (GN I):

Núcleos monótonos

De 1.5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial

Cromatina difusa

Núcleolos y mitosis ocasionales

Polarización celular.

– Grado nuclear alto (GN III):

Marcado pleomorfismo

Más de dos veces el tamaño de un eritrocito

Distribución irregular de cromatina

Núcleolos prominentes

Abundantes mitosis

Pérdida de la polaridad.

– Grado nuclear intermedio (GN II)

Comparte características de ambos grupos

Nota: Cuando se encuentre presente más de un grado, el porcentaje de cada uno de ellos debe ser consignado.

Necrosis

Comedonecrosis: Necrosis de la zona central del conducto. Habitualmente presenta un patrón lineal en las secciones longitudinales.

III. Presencia y características de la multicentricidad en caso de existir.

La multicentricidad tiene varias definiciones, por lo general focos separados en una distancia de 4 a 5 cm. En la actualidad, se considera que es parte del crecimiento tumoral a través de los conductos.

IV. Patrones arquitecturales

- Comedo
- Cribiforme
- Papilar
- Micropapilar
- Sólido

Variantes poco frecuentes:

- Células apócrinas

- Quístico hipersecretor
- Tipo mucocèle
- Células en anillo de sello
- Células pequeñas
- Tipo escamoso

Lesiones papilares

- Papiloma complicado con carcinoma
- Carcinoma papilar
- Carcinoma papilar encapsulado

V. Márgenes quirúrgicos

Especificar la distancia entre el foco más próximo de CDIS y el margen entintado. En caso de ser positivos reportar si son focales o difusos.

VI. Microcalcificaciones

Asociadas a carcinoma in situ.

Adyacentes al área de carcinoma in situ.

VII. Factores pronósticos

- Tamaño
- Márgenes
- Grado histológico^{7,8,9,11}

VIII. Otros parámetros

Determinación de receptores hormonales y Her 2neu.

VIII. Carcinoma microinvasor

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 de <2 mm, o bien tres focos de invasión cada uno con <1 mm.¹¹

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

La evaluación del ganglio centinela(s) incluye:

- a. Sala de transoperatorio:
 1. Cortes seriados longitudinales, cada 2 mm
 2. Evaluación citológica por aposición o impronta.
- b. Diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte # 5, sólo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.
- c. Informe histopatológico:
 - 1 Ganglio negativo a metástasis por H.E. y por inmunohistoquímica
 - 2 Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores de 2 mm)

- 3 Ganglio positivo con micrometástasis de 0.2 mm, hasta 2 mm de dimensión mayor. Consignar si fueron detectadas por H.E. o inmunohistoquímica.
- 4 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 inmunohistoquímica.^{12,13}

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE DE BIOPSIA POR ASPIRACIÓN FINA (BAAF) DE TUMOR MAMARIO

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

INMUNOHISTOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama. Estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este tipo de cáncer.⁵

I. Recomendaciones para realizar inmunohistoquímica

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 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 y máxima de 48 horas.
2. Criterios de interpretación
 - a) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:

I. 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.

II. Revisar el control de reactivo negativo que acompaña al caso. No debe haber tinción inespecífica de fondo.

III. Interpretar cada tinción sólo en áreas de tejido bien conservado.

- b) Los receptores de estrógenos son positivos cuando se expresan en más de 10% de células neoplásicas.
- c) Los receptores de progesterona son positivos cuando se expresan en más de 10%.
- d) Sobreexpresión de HER2. (Cuadro 1)

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

II. Indeterminado (2+): Tinción de membrana completa, débil en >10% de células neoplásicas.

III. Negativo (0-1+): No se identifica tinción o es la tinción es débil e incompleta.

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

Formato de reporte

- El reporte de inmunohistoquímica debe ser vinculado al reporte principal de patología para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final.
- Receptores hormonales. El reporte debe incluir el porcentaje de células neoplásicas positivas, la intensidad de la reacción y la positividad nuclear.
- Proteína HER2. Se debe especificar la positividad e intensidad de la tinción.

Nota: Para asegurar que los resultados sean reproducibles, el reporte debe incluir la clona, dilución y marca del anticuerpo, así como los criterios utilizados para determinar un resultado positivo.¹⁴

Control de calidad

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

Controles positivos de tejido:

- a) Se debe incluir un control positivo en la misma laminilla donde se analice el tejido problema. Si el control positivo está en una laminilla separada, se debe asegurar que sea sometido a procedimientos idénticos.
- b) Para obtener una tinción adecuada, es necesario el uso de controles que contengan antígenos en tres niveles (negativo, débil/moderadamente positivo, fuertemente positivo).

Controles negativos de tejido:

- a) Es indispensable contar con un control negativo de tejido.
- b) El control negativo carece del antígeno blanco.
- c) Debe ser fijado y procesado de manera idéntica al tejido estudiado y sometido al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción.

Control de calidad externo:

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

Se considera que para tener un adecuado control de calidad de inmunohistoquímica, es necesario que el laboratorio procese un mínimo de 200 casos por año.¹⁵

Amplificación de HER2

En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER2, la más utilizada es la hibridación *in situ* fluorescente (FISH). Otras variantes de la técnica son la hibridación *in situ* cromogénica (CISH) y la hibridación *in situ* con plata (SISH).

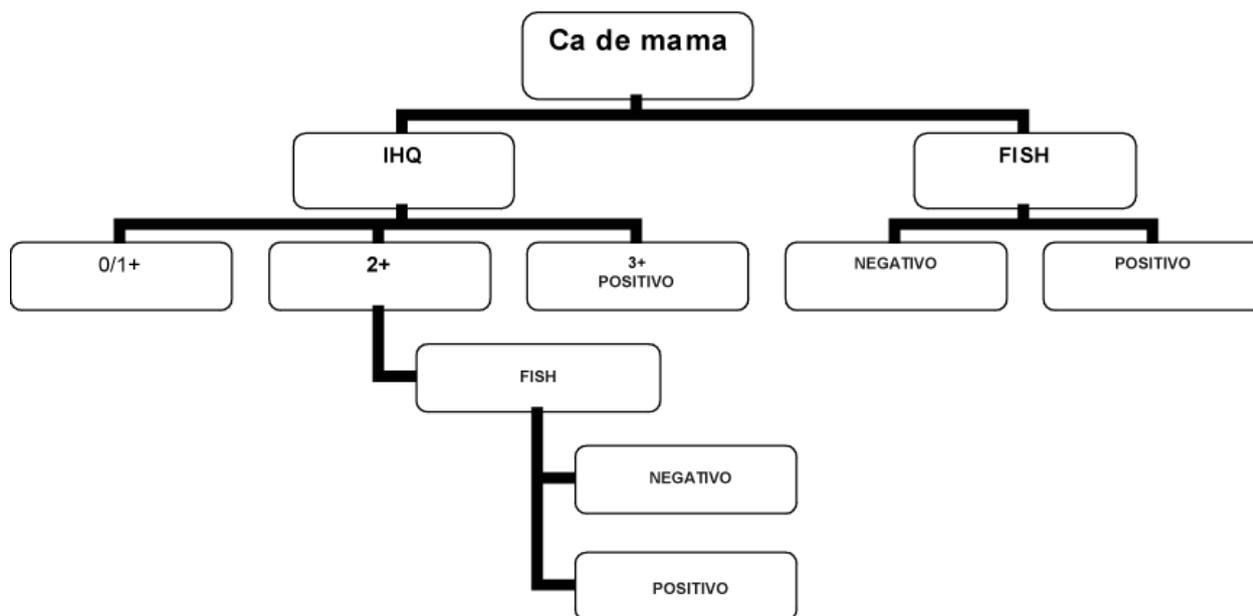
Recomendaciones para la realización de FISH

Indicaciones:

Se debe realizar amplificación de HER2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por inmunohistoquímica (Cuadro 1).⁵

Criterios de interpretación:

- 1) Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de errores en la interpretación:
 - a. En el corte del tumor con hematoxilina y eosina 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 deben contar un mínimo de 20 células neoplásicas en dos campos diferentes de carcinoma invasor.
- 2) Criterios de amplificación
 - a. Positivo: razón HER2-CEP 17 >2.2 o > de seis copias/núcleo.
 - b. Indeterminado: razón HER2-CEP 1.8-2.2 o < de seis copias/núcleo.
 - c. Negativo: razón HER2-CEP 17 < 1.8 o < de cuatro copias/núcleo.



Cuadro 1. Diagrama de flujo de la prueba HER2

CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM¹⁶

La nueva etapificación válida a partir de 2003 introduce cambios respecto de la edición previa en algunos aspectos importantes y se basa principalmente en:

- Diagnóstico más temprano por el empleo de la mastografía de escrutinio.
- El uso cada vez más frecuente de la determinación del ganglio centinela en lugar de la disección ganglionar axilar convencional, acompañada de técnicas de inmunohistoquímica y moleculares para la detección de depósitos celulares metastásicos.
- Incremento en el conocimiento del significado pronóstico de la localización y la extensión del involucro ganglionar axilar, mamario interno o supraclavicular.

Los principales cambios en relación a la edición anterior son los siguientes:

1. En la clasificación patológica las micrometástasis en los ganglios linfáticos se distinguen de las células tumorales aisladas de acuerdo con el tamaño de la lesión histopatológica maligna.

2. En la clasificación patológica la identificación de las micrometástasis en el ganglio centinela con técnicas moleculares y de inmunohistoquímica se codifican con nomenclatura especial.

3. En la clasificación patológica el número de ganglios linfáticos positivos determinado por hematoxilina y eosina (método preferido) o por inmunohistoquímica se relaciona con aumento en el estadio.

4. La afección metastásica a ganglios infraclaviculares se adicionó como N3.

5. Se reclasificó a las metástasis de la cadena ganglionar mamaria interna, basado en el método de detección y la presencia o ausencia de afección ganglionar.

a) Se clasifica como pN1 a la presencia de micrometástasis en la cadena mamaria interna, con la detección de ganglio centinela mediante linfocentellografía, pero no por estudios de imagen o examen clínico.

b) La afección macroscópica de la cadena mamaria interna, detectada por estudios de imagen (excluyendo linfocentellografía) o por examen clínico, se clasifica como N2 en la ausencia de metástasis a ganglios axilares.

c) N3, si ocurre concomitante con ganglios axilares homolaterales palpables.

6. En la clasificación clínica las metástasis a los ganglios supraclaviculares se reclasifican como N3 en lugar de M1.

7. En la clasificación clínica se adiciona T1mic para invasión menor a 0.1 cm (microinvasión).

8. En la clasificación clínica se agrega el estadio III-C para cualquier T, N3, MO.

T	Tumor Primario
TX	El tumor primario no puede ser evaluado.
TO	Sin evidencia de tumor.
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 no asociada a tumor invasor.

* La enfermedad de Paget asociada con un tumor invasor se clasifica de acuerdo con el tamaño del mismo.

T1	Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor.
T1 mic	Microinvasión de 0.1 cm o menos.

Nota: La micro invasión es la extensión de células tumorales más allá de la membrana basal en un foco no mayor de 0.1 cm. Cuando hay múltiples focos de micro invasión el tamaño del foco mayor es usado para clasificar la micro invasión (no usar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de micro invasión debe ser mencionada.

T1a	Mayor a 0.1 cm pero no mayor a 0.5 cm
T1b	Mayor a 0.5 cm pero no mayor a 1 cm
T1c	Mayor a 1 cm pero no mayor a 2 cm
T2	Tumor mayor a 2 cm pero no mayor a 5 cm
T3	Tumor mayor a 5 cm
T4	Tumor de cualquier tamaño que infiltra la pared torácica, la piel, ambas o es de tipo inflamatorio.
T4a*	Con extensión a la pared torácica.
T4b	Compromiso de la piel incluyendo piel de naranja, ulceración de la piel o cutánides satélites en la misma mama.
T4c	Con extensión a la piel y a la pared torácica (T4a y T4b).
T4d	Carcinoma inflamatorio.

*La pared del tórax incluye costillas, músculos intercostales, músculo serrato anterior pero no el músculo pectoral.

N - Ganglios linfáticos regionales	
NX	Los ganglios no pueden ser evaluados (previamente escindidos).
NO	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 de la mamaria interna involucrados.
- 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.

Clasificación patológica de los ganglios linfáticos regionales (pN)

- pNX No se estudiaron los ganglios regionales.
- pN0 Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se define como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal.
- N0(i-) Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa.
- pN0(i+) Sin metástasis histopatológicas pero con Inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2 mm.
- pNo(mol-) Sin metástasis histopatológicas ni a estudios de RT-PCR (Transcriptasa reversa-Reacción de polimerasa en cadena).
- 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, vgr: pN0(i+)(sn).

- pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglios centinela pero que no son clínicamente aparentes.
- pN1mi Micrometástasis (mayor de 0.2 mm y no mayor de 2 mm).
- pN1a Metástasis en uno a tres ganglios axilares.
- pN1b Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes.
- pN1c Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente (si se asocia más de tres ganglios axilares positivos, los ganglios de cadena mamaria interna corresponden a pN3b).
- pN2 Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
- pn2a Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor de 0.2 mm.
- pn2b Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares.
- pn3 Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios e mamaria interna; o con ganglios supraclavicular positivo homolateral.
- pN3a Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor de 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares.
- pN3b Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de 1 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*.
- pN3c Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales.

*Clínicamente evidente significa encontrado al examen clínico o por métodos de imagen (excluyendo la linfoscintigrafía).

M – Metástasis a Distancia

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

Grupos de Etapificación

ESTADIO 0	TIS	N0	M0
ESTADIO I	T1*	N0	M0
ESTADIO IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
ESTADIO IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ESTADIO IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
ESTADIO IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

*T1 incluye T1mic.

TRATAMIENTO INTERDISCIPLINARIO

El manejo del cáncer mamario es complejo y requiere de 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 otros especialistas presentes en la reunión, coincidieron en hacer hincapié sobre la importancia de esta cooperación entre las diferentes disciplinas.

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* (CDIS)

Es un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamarios, sin rebasar la membrana basal, apreciadas por microscopia de luz. Adopta diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presenta características citológicas y de necrosis variables, siendo generalmente unifocal.

Se conoce también con el nombre de carcinoma intraductal. Estos carcinomas son inicialmente sospechados por la existencia de un hallazgo mastográfico o por la existencia de un tumor palpable que puede llegar a medir hasta 10

cm. Además, la forma de presentación puede ser la de la enfermedad de Paget y menos frecuentemente por la existencia de una descarga por el pezón.

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión (tamaño), son indispensables para la selección de la terapéutica adecuada, por lo que frecuentemente, 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 resecada 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 frecuentemente es mayor a la visualizada en la mastografía o calculada por la clínica.

Para seleccionar el tratamiento loco-regional 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
	más de 40 mm	Calificación 3
b) Margen tumoral:	más de 10 mm	Calificación 1
	1 a 10 mm	Calificación 2
	menos de 1 mm	Calificación 3
c) Clasificación histopatológica:		
	Grado nuclear 1 o 2 sin necrosis	Calificación 1
	Grado nuclear 1 o 2 con necrosis	Calificación 2
	Grado nuclear 3 con o sin necrosis	Calificación 3
d) Edad de la paciente:		
	más de 60 años de edad	Calificación 1
	de 40 a 60 años de edad	Calificación 2
	menos de 40 años de edad	Calificación 3

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

La suma de las cuatro variables dará una calificación numérica de 4 a 12.

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.

Márgenes menores a 10 mm son inadecuados y las pacientes deben ser reintervenidas para ampliar el margen. En caso de no lograr un margen de 10 mm se realizará mastectomía.

Los casos tratados con cirugía conservadora y que requieran radioterapia, ésta será administrada a la mama solamente y a dosis de 50 Gy.² Las pacientes tratadas con cirugía conservadora y que se considere no requieren radioterapia complementaria, deben ser informados de riesgos y beneficio. No está indicada la radioterapia a las zonas ganglionares.

Indicaciones para mastectomía total

- ◇ Enfermedad multicéntrica
- ◇ Tumores mayores de 4 cm
- ◇ Relación mama-tumor desfavorable
- ◇ Imposibilidad de dar márgenes de 10 mm
- ◇ Microcalcificaciones difusas, radiológicamente vistas en mastografía
- ◇ Calificación de 10-11-12 Van Nuys
- ◇ Deseo de la paciente
- ◇ Imposibilidad para dar radioterapia en el caso que la requiera.

Mapeo linfático en carcinoma *in situ*

En general, no se requiere disección axilar o procedimiento de mapeo linfático con búsqueda de ganglio centinela; sin embargo, en aquellos tumores con calificación de 10-11 y 12 por el índice pronóstico de Van Nuys, así como en tumores de 4 cm o mayores, de tipo comedocarcinoma, se deberá realizar el procedimiento de mapeo linfático, localización y estudio histológico del ganglio centinela y actuar en consecuencia al resultado del mismo. También en los casos en los que se identifique en el estudio histológico definitivo microinvasión o invasión, se tratarán de acuerdo con los lineamientos de etapa I.

Tratamiento con tamoxifeno³

La utilización adicional de tratamiento sistémico con hormonoterapia en el carcinoma ductal *in situ* es controversial. Sin embargo, se acepta que en aquellos casos con receptores positivos la utilización de tamoxifeno a dosis de 20 mg por cinco años es una opción razonable, ya que reduce el índice de recurrencias locales después de tratamiento conservador, así como la aparición de un segundo-primario. Existen estudios con hormonoterapia utilizando inhibidores de aromatasa del tipo de anastrozol y letrozol que requieren mayor tiempo de seguimiento para llegar a evaluar sus beneficios.

Seguimiento

La evaluación de la glándula mamaria de casos de CDIS tratados con cirugía conservadora deberá incluir una mastografía posterior al tratamiento quirúrgico y previo al tratamiento con 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.

CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU* (CLIS)

Es una lesión poco frecuente y su diagnóstico histológico y diferencial con hiperplasia atípica requiere de patólogos expertos. En general, no se asocia a masa palpable o a cambios mastográficos específicos.

Se considera esta lesión 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 presentarán 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 está asociado a carga genética de primer grado el riesgo aumenta a 1% por año.

El tratamiento de elección es la escisión de la zona afectada verificando que no exista lesión clínica, radiológica o histológica residual o adicional. No está indicada la radioterapia o la terapia médica adyuvantes.

Todas las pacientes con CLIS deberán incluirse en un programa de seguimiento y vigilancia estrecho además de un asesoramiento en relación a la prevención con tamoxifeno o mastectomía bilateral profiláctica.

ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS I Y II

(Excepto T3 N0 M0)

El estudio de estas pacientes deberá incluir:

- + Historia clínica completa dirigida. Se deberá hacer énfasis en antecedentes familiares de cáncer mamario, ovario 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 contra-lateral.
- + Estadificación del tumor por el sistema TNM y pTpNpM
- + Exámenes de laboratorio rutinarios
- + Radiografía de tórax PA
- + Mastografía bilateral en proyecciones céfalo-caudal y lateral oblicua. En mujeres menores de 40 años, y en aquellas con mamas muy densas, puede ser útil o necesario incluir ultrasonido mamario

y/o resonancia magnética con objeto de evaluar multicentricidad y bilateralidad.

- + Se investigarán metástasis óseas y hepáticas, sí hay síntomas sugestivos de diseminación o alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático o química ósea.

Antes de proceder a efectuar tratamiento oncológico, se deberá tener documentado el diagnóstico con estudio cito o histológico, el cual también eventualmente 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 biopsia con aguja fina (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 contra-abertura e incisiones lejanas 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 multidisciplinario aún en etapas tempranas.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ESTADIOS I Y II

(Excepto T3 N0 M0)

a) Tratamiento conservador, que implica una resección tridimensional de 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).

Estas opciones deben ser ofrecidas y discutidas claramente con un lenguaje sencillo y objetivo con 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 pacientes y en la participación multidisciplinaria del equipo tratante. Con este tipo de cirugía, aunado a la radioterapia posoperatoria, se ofrecen similares posibilidades de supervivencia y control loco-regional que con la mastectomía radical, pero con la importante ventaja de preservar la mama.

Indicaciones

- Pacientes en estadios I y II con tumor primario menor o igual a tres centímetros y que deseen conservar la mama aceptando el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.
- En casos muy seleccionados, mujeres con tumores mayores de tres cm y aun los mayores de cinco cm (T3), pueden iniciar su tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para intentar disminuir el tamaño del primario y poder realizar una cirugía conservadora.

Contraindicaciones absolutas

1. Multicentricidad clínica o radiológica.
2. No poder obtener un resultado cosmético adecuado por la relación mama-tumor y localización.
3. No contar con el recurso para radioterapia o haberla recibido previamente, o cursar el primer trimestre de embarazo.
4. Rechazo explícito de la paciente.

Contraindicaciones relativas

1. Enfermedad de Paget
2. Mujeres menores de 40 años
3. Enfermedad activa de la colágena (esclerodermia y lupus).

Condiciones para efectuar el tratamiento conservador

1. Debe realizarlo un cirujano oncólogo con entrenamiento y experiencia en el manejo conservador del cáncer mamario.
2. Contar con un patólogo calificado que conozca y utilice los marcadores histopronósticos.
3. Tener acceso a tratamiento con radioterapia.
4. 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, más frecuentemente por medio de 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. La presencia de células tumorales en el borde quirúrgico o a menos de 10 mm obliga a la reescisión o a la mastectomía.
6. La radioterapia no es sustituto de un tratamiento quirúrgico inadecuado.
7. Contar con el consentimiento informado, firmado por la paciente.

Técnica quirúrgica

Se deberá efectuar la resección tridimensional del tumor con un margen periférico de al menos un centímetro. El marcaje de los bordes quirúrgicos es indispensable para una adecuada valoración de los límites de resección. En forma obligada deberá efectuarse concomitantemente el tratamiento quirúrgico de la axila.

Es recomendable, para facilitar el trabajo del radioterapeuta, dejar grapas metálicas que delimiten el área de resección en la glándula mamaria, ya que la sobredosis de radiaciones puede ser más precisa de esta manera.

B) Tratamiento radical

El tratamiento quirúrgico será la mastectomía radical modificada (Patey, Madden o conservadora 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 deberá ser parte del equipo multidisciplinario.

Indicaciones para mastectomía radical modificada

1. Preferencia de la enferma posterior a una información completa
2. Enfermedad multicéntrica
3. Relación mama-tumor desfavorable
4. Sin posibilidades de hacer un seguimiento adecuado
5. Sin posibilidades de administrar radioterapia posoperatoria
6. Cursar primer trimestre del embarazo.

Tratamiento quirúrgico de axila

1. En todo carcinoma invasor deberá efectuarse tratamiento quirúrgico de axila.
2. El tratamiento de axila clínicamente negativa en tumores menores de 5 cm permite utilizar la técnica de mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela. Si el ganglio centinela analizado en estudio transoperatorio es negativo, no se hará más tratamiento quirúrgico de axila hasta tener el reporte histopatológico definitivo. Si el ganglio centinela es positivo en transoperatorio, deberá efectuarse la disección axilar.
3. La disección axilar deberá incluir rutinariamente los niveles I y II; extenderse a nivel III sólo si existen metástasis macroscópicas evidentes. La técnica (Madden o Patey) será seleccionada por el cirujano.
4. Las pacientes con ganglios clínicamente positivos (N1) deberán someterse a disección de axila al tiempo del tratamiento del primario. Cuando se cuente con las condiciones apropiadas (radiólogo intervencionista y patólogo con experiencia) podrá efectuarse preoperatoriamente BAAF

o biopsia con aguja de corte guiada por ultrasonido del ganglio, y en caso que el material obtenido sea adecuado para diagnóstico y negativa para metástasis, se deberá someter a la paciente a mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela durante el tratamiento quirúrgico del tumor primario.

Mapeo linfático y linfadenectomía de ganglio centinela

La biopsia del ganglio centinela es actualmente el método preferido para etapificar los ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos,¹⁻³ siempre que el equipo de trabajo (cirujano, patólogo y médico nuclear) tenga experiencia en este método⁴ y la paciente sea candidata apropiada.

El mapeo linfático con linfadenectomía del ganglio(s) centinela es un procedimiento seguro y asequible, suficientemente maduro, ya que ha soportado variaciones en la técnica y ha mostrado incrementar la seguridad de la etapificación al hacer un análisis patológico detallado.⁵ Tiene menor morbilidad que la disección ganglionar de axila y ofrece cifras comparables a este procedimiento en cuanto a control local.⁶⁻⁸

Como todo nuevo procedimiento multidisciplinario, en el que participan cirujano, patólogo y médico nuclear se requiere superar una curva de aprendizaje del equipo de trabajo y evaluar la seguridad del procedimiento (al menos 20 procedimientos efectuados con más de 90% de identificación del ganglio(s) centinela(s) (GC) y menos de 5% de falsos negativos).⁴

A continuación, se relatan los enunciados para efectuar el mapeo linfático, así como sus indicaciones:

1. El mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela(s) se podrá efectuar, sólo cuando el diagnóstico del cáncer mamario se haya confirmado por biopsia previa.
2. La indicación para efectuar el mapeo linfático y la linfadenectomía del ganglio centinela(s) es en todos aquellos cánceres de mama que no tengan adenopatías axilares palpables y que sean:
 - Tumores invasores no mayores de 5 cm
 - No está contraindicado en tumores multicéntricos.
 - En pacientes tratados con quimio u hormonoterapia neoadyuvante sólo deberá efectuarse bajo estricto protocolo de investigación.
3. La evaluación transoperatoria del ganglio centinela(s) debe realizarse citológicamente (por aposición o "impronta") y/o en cortes congelados (el estudio definitivo se efectuará en cortes seriados). El empleo de inmunohistoquímica (citoqueratinas) en el ganglio centinela es deseable pero no indispensable.
4. A todas las pacientes con estudio de ganglio centinela positivo con macrometástasis (mayor de 2 mm), deberá efectuarse disección de axila.

En casos de ganglio centinela con micrometástasis (mayor o igual a 0.2 mm y menor a 2 mm) o presencia de células aisladas de cáncer, existe controversia sobre el tratamiento adecuado de la axila. Se sugiere individualizar cada caso tomando en cuenta las terapias adyuvantes.

Se sugiere consultar los nomogramas de MSKCC y Stanford (*).

5. En todos los casos, en que no se logre identificar el ganglio centinela con el mapeo linfático, se deberá efectuar disección de axila.

6. En caso de captación del radionúclido en situación extra-axilar, en ganglios de cadena mamaria interna o supra o infraclaviculares, evidentes en la linfoscintigrafía o gamma sonda, sólo deberá efectuarse el abordaje y extirpación de estos ganglios, si el estudio transoperatorio de los ganglios axilares es negativo.

7. Se podrá efectuar el mapeo linfático con colorante (azul patente), con radioisótopo o combinación de ambos. La técnica combinada es lo ideal, pero no indispensable. El sitio de la inyección (periareolar o peritumoral) de estos productos será elección del grupo de trabajo.⁹ El colorante se debe inyectar 10 a 15 minutos antes del inicio de la cirugía. El colorante conlleva un riesgo de 1-2% de reacción anafiláctica; la premedicación con hidrocortisona (100 mg), difenhidramina (50 mg) o famotidina (20 mg) disminuye este riesgo.

8. La linfoscintigrafía previa es deseable, pero no indispensable. El tipo de coloide lo seleccionará el grupo de trabajo de acuerdo con los requerimientos de cada institución.

9. Se considera contraindicación efectuar biopsia de ganglio centinela con cualquier método en pacientes embarazadas con cáncer de mama.

10. Pacientes con cirugía previa en la mama o axila que modifique el drenaje linfático, o en quienes el tumor esté ubicado cercano a la axila no es recomendable esta técnica.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

La reconstrucción mamaria es parte del tratamiento integral de la paciente con cáncer mamario, sobretodo en nuestro medio, en donde debido al retraso en el diagnóstico de la enfermedad, se realizan muchos tratamientos radicales mutilantes. La posibilidad de llevar a cabo este procedimiento debe ser ofrecido a toda paciente que va a ser sometida a una mastectomía.

El objetivo de la reconstrucción es el de corregir la deformidad creada por la mastectomía y formar una nueva mama con apariencia y sensación natural. La reconstrucción

mamaria habitualmente se completa en dos o tres tiempos quirúrgicos, aunque en circunstancias especiales, es factible realizarla en un solo tiempo.

La reconstrucción mamaria puede ser inmediata o diferida siendo el cirujano oncólogo el responsable de decidir el momento en que debe realizarse. La técnica de reconstrucción la determinará el cirujano plástico reconstructor en conjunto con el cirujano oncólogo.

La reconstrucción inmediata es aquella que se lleva a cabo inmediatamente después de haberse realizado la mastectomía y tiene las siguientes ventajas:^{1,2}

1. Beneficio psicológico con mejora de la autoestima
2. Reintegración social y del rol de pareja en el corto plazo
3. Disminuye la limitación física
4. Evita un procedimiento quirúrgico anestésico
5. Los resultados estéticos son mejores al poder preservar piel y el surco mamario.

Las desventajas de la reconstrucción inmediata son:

1. Retraso en la administración de terapias adyuvantes cuando hay complicaciones
2. Mayor pérdida de sangre y posibilidad de transfusión sanguínea
3. Prolongación del tiempo anestésico y quirúrgico
4. Mayor riesgo de complicaciones cuando la paciente va a recibir radioterapia adyuvante postoperatoria.
5. Prolongación de la estancia hospitalaria
6. Incremento en el costo global del tratamiento.

Es importante tener en cuenta que la reconstrucción inmediata no afecta el curso natural de la enfermedad, no contraindica los tratamientos adyuvantes de quimio y radioterapia y no impide la detección temprana de una posible recurrencia local.³

La reconstrucción mamaria tardía es la que se efectúa varios días o meses después de la mastectomía, generalmente después de tres a seis meses de haber terminado los tratamientos adyuvantes de quimio y radioterapia.⁴ Este periodo da tiempo suficiente a que los colgajos cutáneos cicatricen en forma adecuada, permitiendo que la piel que recubre el tórax sea más móvil.

Las técnicas de reconstrucción mamaria se pueden realizar con materiales aloplásticos, tejidos autólogos y con la combinación de ambos. En la actualidad, la tendencia es a favor de la reconstrucción mamaria inmediata siempre que la posibilidad de radioterapia sea escasa o nula. Si ésta se

*(<http://www.mskcc.org/mskcc/html/15938.cfm;stat.stanford.edu/~olshen/NSLNcalculator/>)

indica, la tendencia es a retrasar la reconstrucción hasta que los efectos nocivos sobre los tejidos hayan disminuido.

En pacientes con radioterapia pre o posreconstrucción, el uso de materiales aloplásticos no es una buena opción por el alto índice de complicaciones, siendo mejor la reconstrucción con tejidos autólogos.⁵

REQUISITOS PARA DEFINIR EL TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO EN PACIENTES CON CÁNCER MAMARIO

Para el oncólogo clínico será necesario contar con información completa para poder evaluar el mejor tratamiento individualizado de una paciente con cáncer mamario. Durante la reunión de Consenso se hizo hincapié sobre la trascendencia de contar con reportes de patología expedidos por especialistas calificados, así como que los resultados de los estudios de receptores hormonales y HER2neu sean confiables.

Los datos más relevantes en los que se basará el oncólogo médico estarán contenidos en los siguientes puntos:

- Historia clínica completa y dirigida
- Etapa clínica de la enfermedad
- Reporte de patología completo
- Etapa patológica
- Determinación de receptores hormonales
- Determinación del HER2neu.

Tratamiento médico del cáncer mamario en las diferentes etapas de la enfermedad

El tratamiento médico del cáncer mamario se puede dividir de acuerdo con el momento en que se utiliza de la siguiente manera:

- Tratamiento médico adyuvante en pacientes operadas en estadios iniciales.
- Tratamiento médico inicial, primario o neoadyuvante en pacientes en estadios operables.
- Tratamiento médico inicial, primario o neoadyuvante en pacientes en estadio localmente avanzado.
- Tratamiento médico en enfermedad metastásica o recurrente.

TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE EN ETAPAS OPERABLES

El objetivo del tratamiento adyuvante es el de incrementar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias tanto locales como sistémicas e incrementar la supervivencia, sin detrimento en la calidad de vida.

El tratamiento preventivo ha demostrado que prolonga el tiempo libre de recaída y la supervivencia tanto en pacientes con ganglios positivos como negativos. Este beneficio, como se ha publicado recientemente, se prolonga y es cada vez mayor aún 15 años posteriores al manejo adyuvante.

El tratamiento sistémico adyuvante deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico.

La terapia adyuvante está indicada en todas aquellas pacientes que presenten metástasis a los ganglios axilares en la pieza quirúrgica y en aquellas con ganglios negativos (pN0) y alto riesgo de recaída.

Pacientes con ganglios positivos. Debido al alto riesgo de recaída en este grupo de enfermas, todas las pacientes 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, de 20 a 30% de ellas tendrán recaída de la enfermedad, principalmente aquellas con factores de mal pronóstico. Por lo anterior, los consensos internacionales recomiendan la utilización de tratamiento adyuvante sistémico cuando existan al menos uno de los siguientes factores:

- Tumor mayor de 1 cm*
 - Con receptores hormonales negativos
 - Con tumor con alto grado histológico
 - En pacientes menores de 35 de años
 - Con tumor que sobre expresa el oncogén HER2neu
 - Tumor con invasión vascular o linfática.
- * mayor de 3 cm con histología favorable (mucinoso, tubular y medular).

Elección del tratamiento sistémico adyuvante

El tratamiento sistémico deberá iniciarse tan pronto sea posible, de preferencia entre la segunda y cuarta semana después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambos están indicados, se iniciará con quimioterapia y al término de ésta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y hormonoterapia en forma conjunta, debiéndose comenzar esta última hasta haber terminado la primera.

En la actualidad, el tratamiento adyuvante del cáncer mamario requiere de manera indispensable de la valoración de los receptores hormonales y del oncogén Her2-neu.

Todas las pacientes con receptores positivos deberán ser tratadas con hormonoterapia adyuvante, sin importar si recibirán quimioterapia o no. Se deberá hacer todo el esfuerzo para determinar los receptores hormonales. En el caso de que esto no sea posible, se podrá tomar en cuenta el estado de menopausia y el riesgo de recaída.

La quimioterapia se recomienda en todas las personas con indicación de tratamiento adyuvante, menores de 70 años y sin contraindicación de la misma, sin importar el resultado de los receptores hormonales. En pacientes mayores de 70 años, no hay suficiente evidencia de su beneficio y se deberá individualizar cada caso, tomando en cuenta los padecimientos concomitantes y la morbilidad del tratamiento.

Si bien cada paciente deberá ser valorada de manera individual por el oncólogo médico, se recomienda en general lo siguiente:

- **Pacientes en las que se recomienda quimioterapia adyuvante como tratamiento único:**
 - Pacientes menores de 70 años con receptores hormonales negativos.
- **Pacientes en las que se recomienda hormonoterapia adyuvante como tratamiento único:**
 - Mayores de 70 años con receptores hormonales positivos.
- **Pacientes en las que se recomienda quimioterapia más hormonoterapia adyuvantes:**
 - Menores de 70 años con receptores hormonales positivos.

Las pacientes con sobreexpresión del oncogén HER2neu con inmunohistoquímica +++ o FISH +, deberán ser valoradas para recibir Trastuzumab adyuvante.

Quimioterapia adyuvante

Este tratamiento deberá ser indicado y estrechamente vigilado por un oncólogo médico, en un área adecuada y auxiliado por una enfermera especializada. Se deberá contar con los antieméticos necesarios para disminuir la toxicidad digestiva, así como con factores estimulantes de colonias para el caso de neutropenia.

Los esquemas de quimioterapia recomendados deberán incluir antraciclina si no existe contraindicación para las mismas, y se considera que esquemas que las incluyen como FAC (5 fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida) o FEC (5 fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) continúan siendo de primera elección. Se deberán aplicar de seis ciclos con dosis y periodicidad óptimos. En el caso de los esquemas combinados o secuenciales, estudios recientes demuestran el beneficio de agregar taxanos (docetaxel o paclitaxel) particularmente, en pacientes con ganglios positivos, ya sea junto con la antraciclina como el esquema TAC (docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida) o de manera secuencial como adriamicina y ciclofosfamida (AC) x 4 seguido de docetaxel x 4 o paclitaxel x 12.

En cuatro estudios recientes se ha demostrado el beneficio de taxanos en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y

en dos de ellos en supervivencia global, por lo cual deberá considerarse su uso en pacientes con ganglios linfáticos positivos de acuerdo con la disponibilidad del medicamento. En caso de usar esquemas que contengan docetaxel, se deberá contar con factores estimulantes de colonias debido al mayor riesgo de neutropenia.

Hormonoterapia adyuvante

Este tratamiento está indicado solamente en pacientes con receptores hormonales positivos.

Pacientes premenopáusicas

El tamoxifeno por un periodo de cinco años es el tratamiento de elección en pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos. La ablación ovárica como tratamiento hormonal único, se acepta sólo en caso de contraindicación al tamoxifeno. No se recomienda el uso de inhibidores de aromatasa en mujeres premenopáusicas.

Pacientes posmenopáusicas

En los últimos años, se han publicado importantes estudios internacionales que comparan el tamoxifeno con los inhibidores de aromatasa en adyuvancia, ya sea de manera directa o en diferentes secuencias. Los resultados publicados hasta la fecha demuestran un beneficio claro a favor de los inhibidores de aromatasa en supervivencia libre de enfermedad pero aún sin impacto en la supervivencia global. Por lo anterior, el uso de tamoxifeno durante cinco años puede considerarse todavía como el tratamiento hormonal estándar en mujeres posmenopáusicas con receptores hormonales positivos.

El uso de inhibidores de aromatasa deberá restringirse a mujeres con contraindicación para el uso de tamoxifeno, intolerancia al mismo o que desarrollen complicaciones que contraindiquen continuar con este tratamiento. También está indicado en pacientes con receptores positivos y HER2neu positivo, grupo resistente al tamoxifeno.

En el caso de que el oncólogo médico considere indicado utilizar inhibidores de aromatasa, éstos podrán usarse ya sea desde el inicio por cinco años, o posterior a dos o tres años de tamoxifeno hasta completar cinco años de tratamiento o utilizar la hormonoterapia adyuvante extendida por más de cinco años (cinco años de tamoxifeno más cinco años de inhibidores de aromatasa).

Se recomienda que las pacientes que reciben inhibidores de aromatasa se les realicen una densitometría ósea basal para determinar su riesgo de fracturas, ya que estos medicamentos lo aumentan discretamente. Por otra parte, es importante que al programar un tratamiento hormonal adyuvante consideremos garantizarle al paciente que tendrá acceso al mismo, durante todo el tiempo propuesto.

Esperamos que en los próximos años tengamos mayor información para definir cuál es el mejor tratamiento, la mejor secuencia del mismo y su duración óptima.

Terapias blanco en adyuvancia

Las pacientes con sobreexpresión de Her2/Neu +++ por inmunohistoquímica o Fish + (entre 20 y 30% de los carcinomas mamarios) es un subgrupo con mal pronóstico y mayor probabilidad de recaída. Sin embargo, hay información reciente de que el uso de trastuzumab por un año en combinación con la quimioterapia en este grupo de enfermas, tiene beneficio en el contexto adyuvante como lo demostraron cuatro estudios multicéntricos internacionales, logrando una disminución en el riesgo de recurrencia en aproximadamente 50% y en el riesgo de muerte en 30 por ciento.

La duración óptima del tratamiento adyuvante con trastuzumab aún no es conocida, pues existen datos aún sin confirmar, que una duración menor al año recomendado en la actualidad, pudiera ser igualmente beneficioso.

Por otra parte, se recomienda iniciar el trastuzumab tempranamente junto con la quimioterapia, pues ha logrado mejores resultados, excepto en caso de utilizarse antraciclina, ya que su uso simultáneo incrementa la cardiotoxicidad.¹² Se recomienda iniciar con un esquema que incluya antraciclina e iniciar trastuzumab al finalizar éste o junto con el taxano en el caso de esquemas secuenciales.

Las pacientes que reciban trastuzumab deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, especialmente aquellas con historia personal de enfermedad cardíaca o de alto riesgo. Todas las pacientes que reciban este medicamento, deberán ser monitoreadas por medio de ecocardiografía o MUGA cada tres meses para detectar tempranamente una disminución de la función ventricular.

En la tabla 1 se describe la conducta a seguir para la vigilancia cardiológica y ajuste de dosis del fármaco.

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

LN: Límite normal.

FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

* Repetir FEVI en cuatro semanas

Si cumple los criterios para continuar, reiniciar

Si hay dos interrupciones consecutivas de un total de tres suspensiones, descontinuar trastuzumab

TRATAMIENTO SISTÉMICO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ESTADIOS OPERABLES

El término neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico primario o inicial que se administra antes de un tratamiento radical (cirugía o radioterapia) cuando éste no se encuentra indicado, o puede ser menos efectivo.

En los últimos años, se han realizado estudios utilizando la quimioterapia como tratamiento inicial en mujeres con estadios operables, sobre todo en tumores mayores de 3 cm. Los resultados han demostrado, que si bien no hay mejoría en sobrevida global comparándola con la cirugía de inicio, tampoco hay detrimento de la misma. Se han observado algunas ventajas del tratamiento neoadyuvante que a continuación se describen:

- Inicio temprano de terapia sistémica.
- Modelo *in vivo* para valorar sensibilidad al tratamiento.
- Incrementa las posibilidades de cirugía conservadora.
- La obtención tras la terapia neoadyuvante de respuestas patológicas completas tienen valor pronóstico.
- Es un modelo excelente para realizar estudios clínicos y valorar estrategias de tratamientos novedosos y específicos.

Si bien el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante está basado en el uso de antraciclina, existe evidencia científica reciente de que el agregar taxanos (docetaxel o paclitaxel) ha incrementado el número de cirugías conservadoras, así como el de respuestas patológicas completas, siendo esto último un factor pronóstico favorable. Los oncólogos médicos de cada institución deberán valorar de acuerdo con el acceso a medicamentos, el mejor tratamiento.

Es controversial el número de ciclos de quimioterapia que se debe administrar previo a la cirugía, sin embargo, los estudios que han reportado mejores respuestas han completado la quimioterapia antes del tratamiento quirúrgico, por lo que se recomienda aplicar todos los ciclos programados de forma neoadyuvante.

Por otra parte, recientemente se ha reportado que la administración de trastuzumab más quimioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con tumores Her2/Neu positivo (tres cruces por IHQ o Fish +), parece incrementar las respuestas patológicas completas. Sin embargo, esto aún no ha sido confirmado todavía.

La utilización de hormonoterapia neoadyuvante con tamoxifeno o inhibidores de aromatasa ha sido también publicado. Se recomienda sólo en pacientes con receptores hormonales positivos y en quienes sea recomendable un tratamiento inicial sistémico, pero que la morbilidad de la quimioterapia no sea aceptable, como por ejemplo en

pacientes de edad avanzada. En estos casos, se podrá iniciar con hormonoterapia y en caso de una respuesta objetiva, se efectuará la mejor opción terapéutica de acuerdo con las condiciones de la paciente.

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Radioterapia posoperatoria al manejo conservador

La radioterapia es un complemento indispensable del manejo conservador por lo que todas las pacientes deberán recibirla, ya que reduce la tasa de recurrencia local de 26 a 6%.^{1,2}

Se recomienda radioterapia externa con dos campos tangenciales que abarquen toda la glándula mamaria. Se utilizará cobalto o acelerador lineal hasta 6 MV a la dosis de 50 Gy en 25 fracciones (cinco semanas). Se considera útil que el cirujano coloque referencias metálicas en el lecho quirúrgico.

El incremento será de 10 a 20 Gy en caso de componente intraductal extenso (>25%) y/o márgenes menores de 0.5 cm (no candidata a reescisión) y/o edad <40 años ya sea con fotones, electrones o braquiterapia intersticial, lo que ha demostrado que reduce de manera significativa la recurrencia e impacta favorablemente en la supervivencia libre de enfermedad y global. Se decidirá cuál método utilizar dependiendo de la localización del tumor y de la disponibilidad y la habilidad en el uso de: electrones, braquiterapia o fotones de acelerador lineal o cobalto con campos reducidos, técnicas modernas y avanzadas conformales con colimador multihojas o con intensidad modulada de radiación.^{3,4}

La edad, en el caso de las pacientes jóvenes, ha demostrado ser un factor pronóstico desfavorable para el control local después de cirugía conservadora, por lo que estas pacientes deben recibir incremento. Si hay mutaciones BRCA1/2 se debe realizar mastectomía.⁵⁻⁷

Se recomienda que la radioterapia se inicie antes de las ocho semanas posteriores a la cirugía conservadora, si existen márgenes cercanos o desconocidos, ya que hay mayor recurrencia local si la radioterapia se administra después de completar el tratamiento sistémico.

Por otra parte, cuando se indique tratamiento sistémico adyuvante la radioterapia en caso de estar también indicada, no deberá iniciarse después de la semana 26 posterior a la cirugía, pues hay disminución de la supervivencia.

Las pacientes con edad mayor a 70 años manejadas con tratamiento conservador también deberán recibir radioterapia posoperatoria sin importar el tratamiento adyuvante sistémico que se les indique.^{8,9}

Indicaciones de radioterapia a cadenas ganglionares

Axilares. Se indica con invasión a ganglio centinela sin disección ganglionar posterior, cuando el cirujano afirme que no fue completa la disección o cirugía no oncológicamente satisfactoria.^{10,11}

Posterior a la disección axilar, ya sea como parte del manejo conservador o de una mastectomía radical modificada, la recomendación actual es que las pacientes deberán recibir radioterapia a la axila en el caso de invasión a cuatro o más ganglios o por infiltración extracapsular. Sin embargo, hay información aún no definitivamente comprobada del beneficio de la radioterapia, a partir de un ganglio positivo por lo que el equipo multidisciplinario de cada institución definirá su protocolo de manejo.

Cadena mamaria interna. Deberá irradiarse en caso de ser palpable o positiva en centelleografía, o en caso de que el tumor primario ocupe el área retroareolar, o los cuadrantes internos y la pieza quirúrgica muestre que existe uno o más ganglios axilares positivos, o que el tumor primario sea mayor de 2 cm en los cuadrantes internos o mayor a 5 cm en cualquier localización de la mama. Quedará incluida en los campos tangenciales si la dosimetría lo permite, sino con un campo directo.

Se recomienda utilizar la combinación de fotones y electrones. En los casos en los que el ganglio centinela sea negativo, no habrá indicación de radioterapia en cadena mamaria interna.¹²

Supraclavicular: Deberá irradiarse en caso de que haya cuatro o más ganglios axilares positivos, o tumores mayores a 5 cm. Sin embargo, al igual que en el caso de la radioterapia a la axila, deberá valorarse a partir de un ganglio positivo.¹³

Radioterapia a la pared torácica posterior a la 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 exista una o varias de las siguientes condiciones:

- Lesión primaria mayor a 5 cm.
- Se recomienda con 1 o más ganglios axilares positivos.
- Invasión a la piel o a la fascia del pectoral.
- Permeación tumoral de los linfáticos dérmicos.
- Tumores multicéntricos.
- Invasión linfovascular y tumores de alto grado.

A manera de facilitar la valoración de la radioterapia posoperatoria, se recomienda la clasificación en categorías de riesgo:

Categoría de riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Riesgo	<10%	10-20%	>20%
Tamaño tumoral	T1-2	T1-2	T3-4
#gg axilares + grado	0 1-2	1-3 3	>3 cualquiera
Invasión vascular	-	+	-/+
Histología	otra	ductal-lobulillar	ductal-lobulillar

Indicación de radioterapia posoperatoria según el riesgo:

Categorías de riesgo	Bajo	intermedio	alto
Pared torácica	no	sí?	sí
Supraclavicular	no	sí?	sí
Mamaria interna	no	sí?	sí?
Axila	no	sí?	sí

?= evidencia limitada

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO LOCALMENTE AVANZADO

En esta etapa se encuentran los estadios IIb, IIIa, IIIb y IIIc incluyendo el carcinoma inflamatorio. El diagnóstico histológico se hará con biopsia por aguja de *tru cut* y en caso de muestra insuficiente, se realizará biopsia incisional, de manera que se puedan realizar la determinación de receptores hormonales, Her2/Neu y otros factores pronósticos.

Se deberá hacer una valoración inicial que incluya telerradiografía de tórax, ultrasonido hepático y rastreo óseo para descartar metástasis a distancia, las cuales en estos estadios son frecuentes.

El tratamiento debe ser multidisciplinario incluyendo quimioterapia, cirugía, radioterapia y eventualmente, hormonoterapia en caso de receptores hormonales positivos, y anticuerpos monoclonales en caso de Her2/Neu positivo.

La indicación del tratamiento sistémico debe ser siempre valorada, prescrita y vigilada por un oncólogo médico, quien decidirá de acuerdo con el acceso a los medicamentos de cada paciente o institución el mejor tratamiento disponible.

Al igual que en estadios operables, la quimioterapia neoadyuvante está basada en el uso de antraciclinas. La utilización de taxanos, ya sea en un esquema con antraciclinas o posterior a éstas, ha incrementado el número de respuestas objetivas y patológicas completas, siendo esto último un factor pronóstico favorable para recaída y sobrevida. La quimioterapia programada deberá completarse como neoadyuvante de manera de obtener el máximo beneficio clínico.

En algunos estudios recientes la administración de trastuzumab más quimioterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes con tumores Her2/Neu positivo (tres cruces por IHQ o Fish +), parece incrementar el beneficio clínico lo cual requiere aun de una confirmación definitiva.

De acuerdo con la respuesta, una vez concluido el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, se podrá tomar alguna de las siguientes opciones:

a) Pacientes que presenten una respuesta clínica parcial o completa, se debe realizar mastectomía radical modificada. En casos seleccionados en los que exista una respuesta satisfactoria a la quimioterapia de inducción, con reducción del tumor corroborado por clínica y por imagen, podrá ofrecerse tratamiento conservador siguiendo los lineamientos del mismo.

b) Una vez efectuado el tratamiento quirúrgico, con base en el reporte histopatológico de la pieza quirúrgica, se valorará la mejor opción terapéutica adyuvante para el paciente (radioterapia, hormonoterapia o terapia biológica).

c) En caso de enfermedad estable, si el tumor es resecable deberá efectuarse mastectomía radical. En el caso contrario, recibirá ciclo mamario completo de radioterapia y dependiendo de la respuesta podrá realizarse tratamiento quirúrgico y/o continuar tratamiento sistémico de segunda línea.

La radioterapia será un campo axilo supraclavicular y mamario interno, 50 Gy en 25 fracciones. La axila se incluye en caso de ausencia de disección axilar, por extensión extraganglionar o se recomienda a partir de un ganglio positivo pN1a. La cadena mamaria interna se irradiará en caso de tumores mayores de 5 cm con ganglios axilares positivos y el área supraclavicular en caso de cuatro o más ganglios axilares positivos, invasión al nivel 3 de la axila o tumores mayores a 5 cm.

La pared costal se irradia en caso de invasión a la piel o fascia del pectoral y a partir de un ganglio axilar positivo, con márgenes positivos o cercanos, con tumores mayores a 5 cm (T clínico antes de cualquier tratamiento). La mama, en caso de conservarla, recibirá la misma dosis con campos tangenciales, con un incremento de 10 a 20 Gy al lecho tumoral con cobalto, electrones o implante.

En caso de cáncer inflamatorio se recomienda ciclo mamario completo 50 Gy en 25 sesiones después de la quimioterapia, previa a la mastectomía para un mejor control loco-regional.

La utilización de hormonoterapia neoadyuvante con tamoxifeno o inhibidores de aromataza en pacientes con enfermedad localmente avanzada, es una opción que se recomienda solamente en pacientes con receptores hormonales positivos, enfermedad de lento crecimiento y en quienes la morbilidad de la quimioterapia no sea aceptable, particularmente en aquellas enfermas 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 dependiendo del reporte de patología, de la respuesta previa, y de las condiciones de la paciente.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad heterogénea con manifestaciones clínicas variables de acuerdo con el sitio de la enfermedad y la agresividad de la misma, así como a la sensibilidad o resistencia a los tratamientos médicos. Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

- Paliación de los síntomas de la enfermedad.
- Mantener una buena calidad de vida y estado funcional.
- Prolongar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

El oncólogo médico deberá tomar en cuenta diferentes parámetros con objeto de determinar el tratamiento más adecuado para una paciente en particular. Éstos incluyen principalmente los siguientes:

- Edad.
- Estado funcional y enfermedades concomitantes.
- Tipo de tratamiento adyuvante previo.
- Intervalo libre de enfermedad.
- Agresividad de la enfermedad.
- Sitio, número y volumen de las metástasis.
- Tratamiento previo y respuesta al mismo.
- Receptores hormonales y sobreexpresión del Her2/Neu, entre otros.

Todas las pacientes con enfermedad metastásica, de acuerdo con sus características, deberán recibir tratamiento sistémico.

Debido a la heterogeneidad del cáncer de mama metastásico, éste se puede presentar con diferentes factores de mayor o menor riesgo o agresividad, los cuales deberán ser tomados en cuenta por el oncólogo médico de manera de elegir el mejor tratamiento para cada caso en particular. (Tabla 2)

Tabla 2

	Evaluación de riesgo y agresividad	
Bajo		Alto
Sí	Presencia de receptores hormonales	No
No	Sobreexpresión de Her2/Neu	Sí
> 2 años	Intervalo libre de enfermedad	< 2 años
Limitado	Número de metástasis	Extensa
Tejidos blandos y hueso	Sitio del metástasis	Visceral
No	Involucración de órganos vitales	Sí

Tratamiento de acuerdo con el riesgo:

Por lo general, las pacientes con factores de bajo riesgo suelen tener tumores hormonosensibles y se deberán tratar inicialmente con hormonoterapia. Por el contrario, las de alto riesgo y agresividad, deberán ser valoradas para tratamiento con quimioterapia y eventualmente terapias blanco.

A) Características de las pacientes candidatas a manejo inicial con hormonoterapia:

- Con receptores hormonales positivos (condición obligada): RE + y/o RP+.
- Supervivencia libre de enfermedad prolongada (dos años o más).
- Metástasis en tejidos blandos y/o hueso.
- Con enfermedad metastásica de lenta evolución.

B) Características de las pacientes candidatas a tratamiento inicial con quimioterapia:

- Her2/Neu +++ (o Fish+).
- Receptores hormonales negativos.
- Tumores hormono-resistentes.
- Intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses.
- Presencia de metástasis viscerales.
- Síntomas que requieran una rápida respuesta paliativa.

Hormonoterapia en cáncer mamario metastásico

El manejo con terapia hormonal cuando esté indicado dependerá del estatus menstrual, pre o posmenopausia*

Tratamiento hormonal en premenopáusicas

- El tamoxifeno es el tratamiento de elección de primera línea en casos sin hormonoterapia previa.
- Cuando exista una respuesta objetiva inicial al tamoxifeno o cuando haya habido terapia adyuvante previa con este fármaco, se indicará la ablación ovárica (quirúrgica o química) acompañada de inhibidores de aromatasa siempre que sea posible.

*• Criterios razonables de menopausia:

- Edad igual o mayor 60 años.
- Edad < 60 años con amenorrea 12 meses no asociada a QT/HT con FSH y estradiol en niveles post menopausia.
- En el caso de menopausia inducida por quimioterapia (MIQT) (30-80% de los casos) verificar el estado hormonal por medio de cuantificación de estrógenos (estrógenos < 50 pg/ml, estradiol < 30 pg/ml) Esta medición deberá de repetirse para corroborar el estado menstrual a los 6 y 12 meses.

Tratamiento hormonal en posmenopáusicas

Las pacientes sin tratamiento antihormonal previo, podrán recibir tamoxifeno o inhibidores de aromataasa como tratamiento inicial dependiendo de la disponibilidad de los fármacos. Si ya se utilizó con anterioridad el tamoxifeno, lo indicado de acuerdo con el nivel de evidencia (nivel 2) será la utilización de inhibidores de aromataasa. En caso de haber utilizado tamoxifeno e inhibidores de aromataasa no esteroideos (anastrozol o letrozol), una opción más de tratamiento con la que se cuenta son los inhibidores de aromataasa esteroideos (exemestano).

En las pacientes con respuesta o beneficio clínico inicial claro con hormonoterapia y que progresen a una primera línea, deberá intentarse una segunda línea hormonal dependiendo de lo utilizado con anterioridad, pues frecuentemente obtienen de nuevo respuesta tumoral. En el caso de resistencia al manejo hormonal, se deberán tratar con quimioterapia.

Finalmente, se deberá considerar la posibilidad de utilizar hormonoterapia más trastuzumab en pacientes con receptores hormonales positivos y Her2/Neu positivo.

En el caso de pacientes de riesgo alto pero con receptores positivos que hayan recibido quimioterapia hasta máximo beneficio, deberán recibir manejo de mantenimiento con hormonoterapia de acuerdo con el estatus menstrual y a la disponibilidad de los fármacos.

Quimioterapia en cáncer mamario metastásico

Estas pacientes se pueden dividir en dos grandes grupos:

- 1) Her2/Neu negativo o desconocido.
- 2) Her2/Neu positivo (por IHQ +++ o FISH positivo).

Pacientes con Her2/Neu negativo o desconocido

La elección del esquema de primera línea dependerá del eventual tratamiento adyuvante previo utilizado, sugiriendo el siguiente manejo (tabla 3) con base en las publicaciones que han demostrado mayor supervivencia libre de progresión global y mejoría en la calidad de vida, que son las metas fundamentales del tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Tabla 3

Tratamiento adyuvante previo	Ninguno o sin antracilinas	Con antracilinas	Con antracilinas más taxanos
Primera línea	Basados en antracilinas FAC, FEC, AC y EC	Taxanos +/- capecitabina o gemcitabina	Capecitabina Vinorelbina Gemcitabina*
Segunda línea	Taxanos +/- capecitabina o gemcitabina	Capecitabina Vinorelbina Gemcitabina*	Otros*

* Dependiendo de los fármacos utilizados en primera o segunda línea.

Pacientes con Her2/Neu positivo

Éste es un grupo de pacientes (20-30% del total) que tienen la característica de una pobre respuesta a algunas drogas de quimioterapia y hormonales, así como de una evolución más agresiva.

El tratamiento de primera línea, siempre que se tenga disponibilidad de los medicamentos, es la combinación de un taxano (docetaxel +/- carboplatino o paclitaxel) +/- trastuzumab. Esta última combinación que agrega una terapia biológica ha demostrado mayor número de respuestas, así como prolongar la sobrevida, comparada con la quimioterapia sola. Las antracilinas no deberán utilizarse debido al importante incremento en la cardiotoxicidad reportada al combinarlas con trastuzumab.

Paciente triple negativo (receptores estrogénicos, progesterógenos y Her2/Neu negativos)

Este grupo de mujeres con cáncer de mama se relaciona con un pobre pronóstico, en donde la terapia anti-hormonal y los anticuerpos dirigidos al factor de crecimiento epidérmico no son útiles siendo la quimioterapia, la única opción de tratamiento. Por otro lado, esperamos que los nuevos blancos moleculares que están en estudio en este grupo de pacientes, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (bevacizumab) y otros, obtengan resultados positivos en los próximos años.

Bifosfonatos

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

Papel de la cirugía y radioterapia en enfermedad metastásica

La cirugía de limpieza, en algunos casos, puede contribuir en forma muy importante a la paliación de estas enfermas. La resección de metástasis está indicada en casos muy seleccionados, como por ejemplo en caso de lesiones únicas y sintomáticas, y cuando exista enfermedad estacionaria por tiempo prolongado.

Por otra parte, hay resultados recientes de estudios retrospectivos en los que la extirpación amplia del tumor, con márgenes libres, en etapas IV, disminuyó significativamente el riesgo de muerte a tres años.¹⁶⁻²¹ Sin embargo, en tanto no contemos con resultados derivados de protocolos prospectivos, esta decisión deberá tomarse de común acuerdo entre el oncólogo médico y el quirúrgico, para que en su caso elija el momento más oportuno de efectuar este procedimiento.

La radioterapia es un método paliativo muy efectivo, principalmente en metástasis óseas y cerebrales, en donde se recomiendan esquemas hipofraccionados. Estos esquemas incluyen 30 Gy en 10 sesiones y 12 días o 20 Gy en cinco días y cinco sesiones. También se debe considerar la radioterapia segmentaria de 8 Gy cuando haya experiencia con la técnica.

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.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER MAMARIO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Este grupo de pacientes es cada vez más frecuente en nuestro país, debido al envejecimiento de la población. Existe una percepción de que la enfermedad en esta edad es menos agresiva, ya que por lo general corresponde a tumores de lento crecimiento y con receptores positivos. Sin embargo, existe también un grupo importante de pacientes con receptores negativos, Her2/Neu positivo o con resistencia a la hormonoterapia a pesar de receptores positivos.

Por otra parte, en este grupo de pacientes de edad avanzada, el estado funcional y las enfermedades concomitantes pueden dificultar un tratamiento agresivo, por lo que se recomienda lo siguiente:

- Se deberá valorar cada caso de manera individual y cuidadosamente tomando en cuenta, además de las características de la enfermedad (estadio, localización, etc.), la edad, las enfermedades concomitantes y su expectativa de vida.

- En general, se recomienda tanto en adyuvancia, neoadyuvancia, así como en enfermedad metastásica en pacientes con receptores positivos, hormonoterapia como tratamiento único (tamoxifén o inhibidores de aromataasa). En el caso de receptores negativos, contraindicación o resistencia a hormonoterapia se valorará quimioterapia.
- En pacientes con Her2/Neu +++ se valorará el posible beneficio del trastuzumab, tomando en cuenta su eventual cardiotoxicidad.

CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

El cáncer de mama en el hombre es una entidad poco frecuente. En Estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 1,000 casos y en México, entre 50 y 60 cada año, representando en nuestro país el 0.44% de los cánceres de mama, con proporción femenino:masculino de 228:1.^{1,2}

Generalmente, corresponden a carcinomas ductales y sólo se han reportado carcinomas lobulillares en presencia de síndrome de Klinefelter.³ La gran mayoría (80-90%) tienen receptores estrogénicos positivos, con porcentaje bajo (7%) de receptores a progesterona y mutación de Her2/Neu (11%). La mitad de los casos tienen receptores androgénicos.³

La edad media de presentación es de 60 años en Estados Unidos y de 64 en el Reino Unido. La mastografía y el ultrasonido tienen igual sensibilidad que en las mujeres.⁴ Se diagnostican en etapas localmente más avanzadas que las mujeres y es frecuente que estén fijos a la piel o a la parrilla costal lo que implica un mayor riesgo de recurrencia local.

El tratamiento, generalmente, consiste en mastectomía radical modificada seguida de radioterapia.⁵ La quimioterapia y hormonoterapia tienen las mismas indicaciones que en cáncer de mama en mujeres. El factor pronóstico más importante es la presencia de metástasis ganglionares y no hay diferencia en la supervivencia comparando etapa por etapa con las mujeres.⁶

Debido al alto porcentaje de expresión de receptores hormonales, la hormonoterapia ocupa un papel importante dentro del tratamiento adyuvante. Al igual que en las mujeres, el tamoxifeno reduce el riesgo de recurrencia y muerte. Se desconoce el valor de los inhibidores de aromataasa por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes Her2/Neu positivos, el uso del trastuzumab no ha sido estudiado y no se recomienda fuera de un estudio de investigación.

CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

El cáncer mamario que coincide con el embarazo, es aquel que se diagnostica durante el mismo o dentro del año siguiente al parto.

Se considera relativamente raro (1:3,000 a 10,000 embarazos) aun cuando se observa un incremento en la incidencia explicada por la decisión de la mujer a diferir un embarazo.

El embarazo no contribuye al surgimiento o al progreso de la enfermedad y no modifica ni empeora el pronóstico.^{1,2}

El retraso en el diagnóstico se debe a la dificultad de identificar una lesión tumoral en una mama con cambios fisiológicos relacionados con el embarazo, por lo que durante la atención prenatal, es fundamental la adecuada exploración de las mamas para detectar y estudiar los casos probables de cáncer mamario.

Es precisamente, el retraso en el diagnóstico el que explica una incidencia mayor de etapas avanzadas y por tanto, el retardo en el tratamiento afectando el pronóstico.^{3,4}

El ultrasonido mamario es el estudio de elección en mujeres embarazadas en quienes se detectaron datos clínicos anormales. La mastografía, en caso de requerirse, se puede realizar sin riesgo para el feto.⁵

Una vez detectada una paciente embarazada como caso probable de cáncer mamario se debe referir a la brevedad a un centro especializado para estudiarla y confirmar o descartar el diagnóstico, mediante el estudio histológico de tejido obtenido mediante biopsia.

A las pacientes embarazadas confirmadas para cáncer mamario, los estudios de extensión permitidos son tele de tórax con protección abdominal, ultrasonido hepático y de preferencia resonancia nuclear magnética sin medio de contraste. Aun cuando se pueden realizar estudios de radiología y medicina nuclear a baja dosis de preferencia deben evitarse.⁶⁻⁸

El tratamiento dependerá de la etapa clínica, y en general se siguen los mismos criterios terapéuticos que en las mujeres no gestantes pero teniendo en cuenta lo siguiente:⁹⁻¹²

- La opción quirúrgica de elección es la mastectomía radical modificada con disección axilar.
- La reconstrucción mamaria debe diferirse hasta terminado el embarazo.
- La cirugía conservadora puede relacionarse con pobres resultados estéticos debido a los cambios anatómicos de la mama en el embarazo.
- La cirugía conservadora completará la radioterapia, hasta después de la terminación del embarazo.

- No está indicada la biopsia del ganglio centinela.
- La quimioterapia debe ser administrada a partir del segundo trimestre.
- El tratamiento sistémico no debe incluir agentes alquilantes, metotrexate, tamoxifeno ni taxanos.
- El monitoreo del embarazo se debe realizar en conjunto por el obstetra de preferencia especializado en medicina materno fetal y por el oncólogo.
- La terminación temprana del embarazo no mejora la sobrevida.
- La terminación del embarazo se debe proponer después de las 34 semanas y cuando se haya confirmado la madurez pulmonar.

El pronóstico de la enfermedad comprende los aspectos:

- Obstétrico que se relaciona con una mayor incidencia de partos pre-términos y malformaciones congénitas cuando se administra quimioterapia en el primer trimestre de embarazo.
- Recurrencia y sobrevida que sólo se ve afectada por el retraso diagnóstico y el retraso terapéutico.
- Lactancia futura que se ve disminuida pero no impedida si se realizó cirugía y/o radioterapia.

FARMACOECONOMÍA

En nuestro país, para una persona sin seguridad social y para todas las instituciones de salud, el presupuesto necesario para tener acceso a los nuevos regímenes terapéuticos, es por lo general limitado e insuficiente. Por lo anterior, en esta reunión de Consenso se incluyeron temas y discusiones sobre el impacto que éstos tienen en general y en los diferentes subgrupos de pacientes, analizando el difícil balance entre riesgo-costo-beneficio.

Si bien en la actualidad contamos con nuevos medicamentos más efectivos y con mayores tasas de respuesta e inclusive en ocasiones de sobrevivencia, en la mayoría de los países y en México, en particular, no existen las posibilidades de utilizarlos de manera general, principalmente por el costo elevado de los mismos. Es por ello, que los estudios de fármaco-economía son de suma importancia para poder tomar las decisiones necesarias a manera de obtener, con los recursos que se cuenten, el máximo beneficio para el mayor número de personas.

Las conclusiones a las que se llegaron se resumen de la siguiente manera:

1) Si bien, los nuevos regímenes parecen mejorar los resultados actuales, los medicamentos y esquemas habituales continúan siendo una excelente opción de tratamiento, principalmente cuando no se cuente con presupuesto suficiente.

2) El oncólogo médico, en particular, y todo el equipo de especialistas y directivos, deberán valorar cuidadosamente la información científica que sustente el uso de nuevos regímenes o medicamentos, de manera de utilizarlos sólo en las indicaciones precisas donde su beneficio sea claro, planeando de esta manera la mejor utilización de los recursos con los que se cuenta.

3) En caso de que el oncólogo médico decida indicar un tratamiento con fármacos de nueva generación, particularmente aquellos con costo elevado, se deberá asegurar que el paciente contará con el tratamiento programado completo, de manera que no se vea interrumpido o modificado.

SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO

El objetivo principal en el seguimiento de pacientes que han finalizado su terapia adyuvante o durante la misma, es la de diagnosticar en forma temprana la enfermedad recurrente, a fin de instituir oportunamente un tratamiento adecuado.

En el siguiente cuadro se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes.

Procedimiento	Frecuencia
Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término de su tratamiento radical
Examen físico	Primero y segundo año cada tres meses Del tercer al quinto año cada seis meses A partir del quinto año, anual
Autoexploración mamaria	Mensual
Mamografía	Anual
Antecedente de: Mastectomía radical Manejo conservador	Semestral el primer y segundo año, posteriormente anual
Marcadores tumorales	Sin información suficiente para recomendarlos
TAC de tórax, abdomen, centellografía ósea y enzimas hepáticas	Sólo si hay sintomatología
Otros procedimientos de pesquisa (ovario, colon y endometrio)	Anuales

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE CÁNCER DE MAMA

De acuerdo con la información actual, la utilización de terapia hormonal de reemplazo en pacientes con antecedente de cáncer mamario no está indicada, tanto por el aumento del riesgo en la aparición de un segundo primario como por la eventual recaída del tumor primario.

GENÉTICA Y CÁNCER MAMARIO

El cáncer de mama hereditario representa entre 5 y 10% de todos los tumores malignos de esta localización. A la fecha se han descrito dos genes de alta susceptibilidad para el síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario: BRCA1 (17q21) y BRCA2 (13q12.3).¹ El riesgo acumulado estimado de desarrollar cáncer de mama en la mujer con BRCA1 a los 70 años es de 87%, para BRCA2 a la misma edad de 84% y para desarrollar cáncer de ovario es de 44 y 27% respectivamente.^{2,3} Esta entidad tiene forma de herencia autosómica dominante, por lo que los familiares de primer grado de las pacientes portadoras de mutaciones tiene un riesgo de 50% de heredarla.³

Es esencial que el oncólogo identifique a estas pacientes de alto riesgo para su canalización al servicio de genética. En esta consulta se resumirá la información de la historia familiar en forma de árbol genealógico; una vez identificada a la familia en riesgo, se propondrá la realización del estudio molecular de BRCA 1 y 2 iniciando siempre con una paciente afectada (si está disponible). Es importante que se les explique 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. 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. El estudio molecular debe abarcar la totalidad de los genes, ya que en población mexicana no se conocen mutaciones representativas.

Las pacientes deben cumplir con ciertas características que se enumeran en el siguiente cuadro para ser candidatas a él:

- Pacientes con cáncer de mama antes de los 40 años.
- Antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia o neoplasia relacionada en dos o más familiares de primer o segundo grado.
- Presencia de neoplasia multifocal o bilateral.
- La presencia de dos o más tumores primarios en la misma paciente.
- Cáncer de mama a edad temprana y cáncer de ovario en la misma rama familiar.

- Cáncer de próstata a edad temprana (antes de los 45 años) e historia familiar de cáncer de mama.
- Cáncer de mama en varones.
- Pertenecer a grupos de alto riesgo, como judíos Ashkenazi.

Una vez hecho el diagnóstico molecular, se dará nuevamente asesoramiento genético poniendo particular interés en los aspectos psicológicos que implica una prueba predictiva. Una prueba molecular negativa para los genes BRCA no excluye que la paciente tenga una enfermedad hereditaria debido a mutaciones en otros genes, modificaciones epigenéticas o rearrreglos génicos complejos; además deben tomarse en cuenta las mutaciones de significado clínico desconocido.^{4,5}

Asimismo, se tratarán las opciones de estas mujeres portadoras de mutación, las cuales son básicamente: seguimiento estrecho, el cual se iniciará con autoexploración a partir de los 18 años, examen clínico anual o semestral, mastografía y/o ultrasonido anual o semestral, además de marcadores tumorales (CA 15-3, CA 27-29 y ACE) a partir de los 25 años o 10 años antes que el familiar más joven afectado. Actualmente, existen estudios en los que se demuestra que la resonancia magnética es más sensible que la mastografía y el ultrasonido para detectar lesiones tempranas en estas pacientes, por lo que se propone el uso de esta prueba para su seguimiento, sin olvidar el alto costo que tienen estos estudios en nuestro país. Por último, el lavado ductal es otro método en boga con menor índice de seguridad.^{6,7}

Como opciones preventivas en pacientes portadoras de mutaciones, existen tres, principalmente: la quimioprevención con el uso de tamoxifen, la mastectomía bilateral y la ooforectomía profilácticas. Estos procedimientos deben ser considerados sólo en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionadas por un equipo multidisciplinario y basado en el riesgo objetivo de desarrollar cáncer mamario, así como el deseo personal de la paciente posterior a una información detallada y asesoramiento genético.^{8,9}

AVANCES Y FUTURO EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

En las últimas dos décadas hemos presenciado grandes avances en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama: El tratamiento quirúrgico evolucionó de ser mutilante a uno conservador, incluyendo además el importante avance del mapeo linfático y la biopsia de ganglio centinela. La radioterapia evolucionó de la bomba de cobalto a una radioterapia conformada, lo cual da la oportunidad a nuestros pacientes de recibir un tratamiento más efectivo y con un perfil de seguridad superior. La patología también ha cambiado rápidamente de morfológica a una patología

molecular y la radiología es más precisa y dinámica gracias a los avances en mamografía digital, resonancia magnética y PET.

En el área de oncológica médica, la década pasada nos permitió ver el desarrollo de nuevos agentes de quimioterapia muy importantes incluyendo a los taxanos y las epotilonas, y a la modernización de agentes ya conocidos como los inhibidores de las pirimidinas (capecitabina y gemcitabina). Por otra parte, en los últimos años contamos con cinco nuevos agentes hormonales, goserelina, anastrozol, letrozol, exemestano y fulvestrano que junto con el tamoxifén son el pilar del manejo en pacientes con receptores positivos y que han mejorado en forma significativa los resultados logrados anteriormente.

Quizá uno de los avances más importantes es que nuestra comprensión de la biología y genética tumoral ha aumentado de manera exponencial. A fines de la década pasada y principios de ésta, dianas de blanco (trastuzumab y lapatinib) y biológicas (bevacizumab y sunitinib), se incorporaron a los tratamientos de quimioterapia y hormonales como nuevas terapias en cáncer de mama. Estos agentes son sintetizados en el laboratorio y se dividen en anticuerpos monoclonales (trastuzumab y bevacizumab) o inhibidores de tirosina cinasas (lapatinib y sunitinib) caracterizándose por atacar uno o varios mecanismos por los que la célula tumoral se reproduce, moviliza, invade o crea nuevos vasos sanguíneos.

Los avances en biología tumoral han permitido la disección del genoma humano con la ambición de identificar los genes responsables de cada enfermedad. Esta información se encuentra en aproximadamente 25,000 genes, 300,000 polimorfismos mononucleótídicos (SNP) y en millón y medio de proteínas, estudiándose la manera de identificar las firmas que están asociadas con ciertos tipos o estadios de cáncer, así como al pronóstico y a la posibilidad de respuesta al tratamiento propuesto. La identificación de estos biomarcadores genéticos o proteínicos en los pacientes con cáncer podría conducir a la prevención y al diagnóstico precoz de la enfermedad, así como a la selección de tratamientos más efectivos para un paciente en particular. En cáncer de mama, mediante agrupaciones de firmas genéticas, es posible agrupar genes de acuerdo con su activación o no activación. Este ordenamiento permite describir cuatro o cinco fenotipos y clasificarlos en diferentes subgrupos que usando distintos tratamientos para cada uno, han sentado las bases de la “medicina personalizada”. Esta selección de tratamientos basados en la firma o sello genético se encuentra ya comercializada (Mammaprint y Oncotype-DX) y si bien la información es todavía limitada, ha permitido elegir y optimizar el uso de fármacos para aumentar los beneficios de éstos y reducir sus efectos secundarios.

La identificación de moléculas que cumplen una función en el crecimiento y la progresión de las células malignas o en su respuesta al tratamiento, es sólo el primer paso en el

proceso de desarrollar aplicaciones terapéuticas relevantes. El camino que conduce del laboratorio a la clínica es muchas veces largo y complicado, pero este gran desafío seguramente significará un incremento en la curabilidad de la enfermedad y en el mejoramiento de la calidad de vida de las pacientes con esta enfermedad.

En los próximos años además de lograr la identificación de firmas genómicas o proteómicas asociadas con el riesgo de recaída y la respuesta al tratamiento, seguramente también se lograrán conocer nuevos blancos terapéuticos basados en la biología tumoral y se desarrollarán dianas o terapias dirigidas cada vez más efectivas.

PARTICIPANTES EN LA TERCERA REVISIÓN DEL CONSENSO

Coordinadores:

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez
Oncólogo Médico
Centro Estatal de Cancerología
Colima, Col.

Dr. Francisco Sandoval Guerrero+
Cirujano Oncólogo
Hospital General de México, O.D.
México, D.F.

Participantes:

Dra. Sara Alatríste Martínez
Oncóloga radioterapeuta
Hospital Miguel Hidalgo
Aguascalientes, Ags.

Dra. Isabel Alvarado Cabrero
Patóloga
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Dr. Sinuhé Barroso Bravo
Cirujano oncólogo
Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS
México, D.F.

Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha
Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

Dra. Leticia Bornstein Quevedo
Patóloga
InmunoQ S.C.
México, D.F.

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Oncólogo médico
Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre, ISSSTE
México, D.F.

Dra. Patricia Cortés Esteban
Oncólogo médico
Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre, ISSSTE
México, D.F.

Dr. Jaime G. de la Garza Salazar
Oncólogo médico
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís
Oncólogo médico
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.

Dr. José Luis Haddad Tame
Cirujano plástico reconstructor
Hospital General de México, O.D.
México, D.F.

Dra. Raquel Gerson Cwilich
Oncólogo médico
Hospital ABC
México, D.F.

Dr. Juan Francisco González Guerrero
Oncólogo radioterapeuta
Centro Universitario contra el Cáncer
Monterrey, N.L.

Dr. Allan Hernández Chávez
Oncólogo radioterapeuta
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.

Dra. Mercedes Hernández González
Patóloga
Hospital General de México, O.D.
México, D.F.

Dr. Fernando U. Lara Medina
Oncólogo Médico
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
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, O.D.
México, D.F.

Dr. Eucario León Rodríguez
Oncólogo médico
Instituto Nacional de la Nutrición, SSA
México, D.F.

Dr. Víctor Manuel Lira Puerto
Oncólogo médico
Hospital ABC,
México, D.F.

Dra. Lorena Lío Mondragón
Oncólogo radioterapeuta
Hospital de Oncología, CMN Siglo
XXI, IMSS
México, D.F.

Dr. Pomponio José Luján Castilla
Oncólogo radioterapeuta
Hospital General de México, O.D.
México, D.F.

Dr. Eduardo Maafs Molina
Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

Dr. Héctor Raúl Maldonado Hernández
Cirujano oncólogo
Instituto Jalisciense de Cancerología
Guadalajara, Jal.

Dr. Fernando Mainero Ratchelous
Cirujano oncólogo
Hospital de Gineco Obstetricia No.4,
IMSS
México, D.F.

Dra. Georgina Martínez Montañez
Epidemióloga
Dirección de Cáncer en la Mujer
Centro Nacional de Equidad de Género y
Salud Reproductiva SSA
México, D.F.

Dr. Heriberto Medina Franco
Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de la Nutrición, SSA
México, D.F.

Dr. Alejandro Mohar Betancourt
Epidemiólogo y patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

Dr. Gilberto Morgan Villela
Oncólogo médico
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.

Dr. Guillermo Olivares Beltrán
Oncólogo médico
Centro Médico La Raza, IMSS
México, D.F.

Dra. Martha Orozco Quiyono
Genetista
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE
México, D.F.

Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez
Patólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

Dra. Adela Poitevin Chacón
Oncóloga radioterapeuta
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

Dr. Carlos D. Robles Vidal
Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

Dr. Sergio Rodríguez Cuevas
Cirujano oncólogo
Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM
México, D.F.

Dr. Jorge Jesús Rodríguez Peral
Oncólogo radioterapeuta
SOMERA
Ciudad Obregón, Sonora

Dr. Efraín Salas González
Oncólogo médico
Centro Médico de Occidente, IMSS
Guadalajara, Jal.

Dra. Julia Angelina Sáenz Frías
Oncólogo radioterapeuta
IMSS
Monterrey, N.L.

Dr. Francisco Salazar Macías
Cirujano Oncólogo
Instituto Jalisciense de Cancerología, SSA
Guadalajara, Jal.

Dr. Carlos Sánchez Basurto
Cirujano oncólogo
Asociación Mexicana de Mastología
México, D.F.

Dr. José Sánchez Gálvez
Cirujano oncólogo
Centro Estatal de Atención Oncológica, SSA
Morelia, Mich.

Dr. Erik Santamaría Linares
Cirujano plástico reconstructor
Hospital Gea González, SSA
México, D.F.

Dr. Héctor Santiago Payán
Patólogo
Hospital Santa Fé
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. Santos Regino Uscanga Sánchez
Gineco-Oncólogo
Asociación Mexicana de Mastología
México, D.F.

Dr. Vicente Valero Castillo
Oncólogo médico
Hospital M.D. Anderson
Houston, Tx. USA.

Dr. Arturo Vega Saldaña
Gineco-Obstetra
Sub-dirección de Cáncer Mamario, SSA
México, D.F.

Dra. Silvia Vidal Millán
Genetista
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

Dra. Yolanda Villaseñor Navarro.
Radióloga
Instituto Nacional de Cancerología, SSA
México, D.F.

BIBLIOGRAFÍA

DE LA 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. *Revista Ginecología y Obstetricia de México* 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. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA-2-2002 para la Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer de Mama, México, Secretaría de Salud. 2003:6-7.
5. Primera reunión sobre tratamiento médico del cáncer mamario. *Rev Gamo* 2007;6(suppl 1).

DE EPIDEMIOLOGÍA

1. Organización mundial de la salud
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>
<http://www.emro.who.int/ncd/publications/breastcancerscreening.pdf>
2. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, Dirección de Cáncer en la Mujer, Secretaría de Salud.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM), en el año 2003. Secretaría de Salud.

DE QUIMIOPREVENCIÓN

1. Linda S. Kinsinger, MPH; Russell Harris. Chemoprevention of Breast Cancer. Summary of the Evidence. *Annals of Internal Medicine* 2002;137:59-67.
2. Vogel VG, Costantino JP, et al. for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of Tamoxifen vs. Raloxifene on the Risk of Developing Invasive Breast Cancer and Other Disease Outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741.

DE IMAGEN

1. Normas Oficiales Mexicana NOM-229-SSA1-2002 y NOM-041-SSA2-2002.
2. ACR, Mammography, Quality Control Manual, Va. American Collage of Radiology, 1999.
3. Destouet JM, Bassett LW, Yaffe MJ, Butler PF, Wilcox PA. The ACR's Mammography Accreditation program: ten years experience since MQSA. *J Am Coll Radiol* 2005;2(7):585-94.
4. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M; Digital mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators group. Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.
5. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005;293:1245-56.
6. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2008: a review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. *CA Cancer J Clin* 2008;58(3):161-79.
7. Geller BM, Barlow WE, Ballard-Barbash R, Emster VL, Yankaskas BC, Sickles EA, Carney PA, Dignan MB, Rosenberg RD, Urban N, Zheng Y, Taplin SH. Use of the American College of Radiology BI-RADS to report on the mammographic evaluation of women with signs and symptoms of breast disease. *Radiology* 2002;222(2):536-42.
8. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. BI-RADS categorization as a predictor of malignancy. *Radiology* 1999;211(3):845-50.

9. American College of Radiology. ACR BI-RADS: mammography. 4th ed. In ACR BI-RADS Breast imaging Reporting and Data System: breast imaging atlas. Reston, Va: American College of Radiology 2003.
10. Mendelson EB. Breast US: Performance, Anatomy, Pitfalls, and BI-RADS. Categorical Course in Diagnostic Radiology. Breast Imaging. In 2005 Syllabus. RSNA. 107-13.
11. Schulz-Wendtland R, Hermann KP, Wacker T, Bautz W. Current situation and future perspectives of digital mammography. *Radiologe* 2008;48(4):324-34.
12. Kuhl C. The current status of breast MR imaging. *Radiology* 2007;244:356-78.
13. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 2007;57(2):75-89.
14. Newstead GM. Clinical Role of Breast MR Imaging. Categorical Course in Diagnostic Radiology. Advances in Breast Imaging. In 2004 Syllabus. RSNA. 279-89.
15. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27(suppl 1):S215-29.
16. Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(5):1191-9.
17. Meyer JE, Smith DN, Lester SC, Kaelin C, DiPiro PJ, Denison CM, Christian RL, Harvey SC, Selland DL, Durfee SM. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA* 1999;281(17):1638-41.
18. Sebag P, Tourasse C, T, Rouyer N, Lebas P, Denier JF, Michenet P. Value of vacuum assisted core biopsy versus sonography guidance: results from a multicentric study of 650 lesions. *J Radiol* 2006;87(1):29-34.
19. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. 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(2):47-52.
20. Golub RM, Bennett CL, Stinson T, Venta L, Morrow M. Cost minimization study of image-guided core biopsy versus surgical excisional biopsy for women with abnormal mammograms. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2430-7.
21. Logan-Young W, Dawson AE, Wilbur DC, Avila EE, Tomkiewicz ZM, Sheils LA, Laczin JA, Taylor AS. The cost-effectiveness of fine-needle aspiration cytology and 14-gauge core needle biopsy compared with open surgical biopsy in the diagnosis of breast carcinoma. *Cancer*. 1998 May 15;82(10):1867-73.

DE PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

1. Connolly JL. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Pathology Case Reviews* 1998;3(5):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. Murphy T. Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems. *AMJ Clin Pathol* 1996;312-316.
5. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, and Senn HJ. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2001;15:3817-3827.
6. Slamon D, Clark G, Wongs et al. Human Breast Cancer, Correlation of relapse and survival with amplification of the Her2Neu oncogene, *Science* 1987;235:177-182.

7. Silverstein et al. DCIS Prognostic Index. *Cancer* 1996;77(11):2267-2274.
8. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma *In situ*. *Cancer*, 1997;80:1798-1802.
9. Silverstein MJ, Groshen S. The influence of margin width on local control of ductal carcinomas *in situ* of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461.
10. Badve S, A Hren RP. Prediction of local recurrence of ductal carcinoma *in situ* of the breast using five histological classification: a comparative study with long follow-up. *HumPathol* 1998;29:915-923.
11. 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.
12. Greene PC, Page DL, Fleming ID et al. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) Publisher by Springer-Verlag New York.
13. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997;349:1984-1987.
14. Wolff AC, 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(1):118-45.
15. Brown, R. Quality management in immunohistochemistry, in Quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction. FP. Nakhleh RE, Editor. Northfield: The College of American Pathologists 2005:93-110.
16. Greene PC, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002) Publisher by Springer-Verlag New York.

DE CA IN SITU

1. Índice pronóstico de la Universidad del Sur de California / Van Nuys, *Am J Surg* 2003;186:337-343.
2. Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. 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):95-102.
3. Allred D, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher ER, Julian T, 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].

DE CIRUGÍA

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
2. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
4. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004;11:211S-215S.
5. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The New Eng J Med* 2003;349:546-553.
6. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection; a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462-468.
7. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599-609.

8. Krag DN Protocol B-32: A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients. <http://www.nsabp.pitt.edu/B-32.htm> 2003; available from : <http://www.nsabp.pitt.edu/B-32.htm>

9. Povoski SP, Olsen JO, Young DC, et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006.

DE CIRUGÍA RECONSTRUCTIVA

1. Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1984;73:619.

2. Webster DJT, Mansel RE, Hughes LE. Immediate reconstruction of the breast after mastectomy: is it safe? *Cancer* 1984;53:1416.

3. Johnson CH, van Heerden JA, Donohue JH, et al. Oncological aspects of immediate breast reconstruction following mastectomy for malignancy. *Arch Surg* 1989;124:819.

4. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:78.

5. Chang DW, Wang B, Robb GL, et al. Effect of obesity on flap and donor-site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:1640.

DE TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. "Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials." *Lancet* 1998;352:930-942.

2. "ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer." *Annals of Oncology* 2005;16(suppl 1):17-19.

3. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ & Panel Members. "Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005." *Annals of Oncology* 2005;16:1569-1583.

4. National Comprehensive Cancer Network in Breast Cancer 2007.

5. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, et al. "Adjuvant Docetaxel for Node-Positive Breast Cancer." *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.

6. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, Wickerham DL, Yothers G, Soran A, Wolmark N. "Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28." *J Clin Oncol* 2005;23(16):3686-96.

7. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, et al. "Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial." *J Clin Oncol* 2006;24:5664-5671.

8. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. "Improved Outcomes From Adding Sequential Paclitaxel but Not From Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients With Node-Positive Primary Breast Cancer." *J Clin Oncol* 2003;21:976-983.

9. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. "Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer." *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.

10. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. "Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in Her-2 positive breast cancer." *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.

12. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. "Adjuvant Docetaxel or Vinorelbine with or without Trastuzumab for Breast Cancer." *N Engl J Med* 2006;354:809-820.

13. Chien KR. "Herceptin and the Heart-A Molecular Modifier of Cardiac Failure." *N Engl J Med* 2006;354:789-790.

14. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467.

15. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR and Abeloff MD. "Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188)." *J Clin Oncol* 2005;23:5973-5982.

16. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, 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.

Coombs R, Hall E, Gibson LJ, Phil M, Paridaens R, et al. "A Randomized Trial of Exemestane after Two to Three Years of Tamoxifen Therapy in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer." *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.

17. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. "A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer." *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.

18. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A and The ATAC Trialists' Group. "Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer." *Lancet* 2005;365(9453):60-2.

19. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, et al. "Letrozole Is More Effective Neoadjuvant Endocrine Therapy Than Tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-Positive, Estrogen Receptor-Positive Primary Breast Cancer: Evidence From a Phase III Randomized Trial." *J Clin Oncol* 2001;19:3808-3816.

DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE

1. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-8.

2. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC Trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-71.

3. Elkhuisen PH, Van de Vijver MJ, Hermans J, et al. Local recurrence after breast conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:859-67.

4. Vrieling C, Colette L, Fourquet A, et al. Can patient treatment and pathology related characteristics explain the high local recurrence rate after following breast conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 2003;39:932-44.

5. Van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJC, et al. The safety of breast conserving therapy in breast cancer patients of 40 years and younger. *Cancer* 2007;109:1957-64.

6. Huang J, Barbera L, Brouwers M, et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555-63.

7. Mikeljevic JS, Haward R, Johnston C, et al. Trends in postoperative radiotherapy delay and the effect on survival in breast cancer patients treated with conservation surgery. *Br J Cancer* 2004;90:1343-8.

8. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy with tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-7.

9. Fyles A, McCreedy DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:963-70.

10. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20 years results of the british Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-26.

11. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 B&C randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-53.
12. Stemmer SM, Rizel S, Hardan, *et al.* The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol* 2003;21:2713-8.
13. Strom EA, Woodward WA, Katz A, *et al.* Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1508-13.

DE CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

1. C Kent Osborne, Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
2. Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, *et al.* Current use of bisphosphonates in oncology: International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3890-3899.
3. O'Shaughnessy y cols. Randomized open-label, phase II trial of oral Capecitabine vs. a reference arm of intravenous CMF as first line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54.
3. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, *et al.* Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy and by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001;19:2587-2595.
4. O'Shaughnessy y cols. Superior survival with Capecitabine plus Docetaxel. Combination therapy in Anthracycline-pretreatment patients with advanced breast cancer. Phase III Trial Result. *J Clin Oncol* 2002;12:2812-23.
5. Dennis J Slamon, Brian Leyland, Steven Shak, *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.
6. Goldstein L. The role of sequential single-agent chemotherapy in the management of advanced breast cancer, Educational Book, *Am Soc Clin Oncol* 2003;39:122-124.
7. Recht A, Edge SB. Evidence-based indications for postmastectomy irradiation. *Surg Clin N Am* 2003;83:995-1013.
8. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncologica* 2003;42(5/6) 532-545.
9. Ian E. Smith, Mitch Dowsett. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-42.
10. Extra JM *et al.* Docetaxel plus Herceptin vs Docetaxel alone as first line treatment HER 2 positive metastatic breast cancer (MBC); *Eur J Cancer* 2004;2:125-239.
11. Albain K, Nag S, Calderillo G, *et al.* Global Phase III Study of gemcitabine plus paclitaxel vs. paclitaxel as front line therapy for metastatic breast cancer: First report of overall survival ASCO 2004;(abst 510).
12. Carrick S, Parker S, Wilcken N *et al.*
13. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2):CD003372.
14. Michael Marty, Francesco Cognetti, *et al.* Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in 15. Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *JCO Jul 1 2005;4265-4274.*
16. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132:620-6.
17. Rapi E, Verkooyen HM, Vlastos G, *et al.* Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-9.

18. Babiera GV, Rao R, Feng L, *et al.* Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-82.
19. 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;14:2187-94.
20. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG & Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732-8.
21. Olson JA, Marcom PK. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary in patients with metastatic breast cancer *Ann Surg* 2008;247:739-40.

DE CÁNCER MAMARIO EN EL HOMBRE

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Secretaría de Salud, México, 2003.
2. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-26.
3. Rudlowsky C, Friedrichs N, Faridi A, *et al.* Her2/Neu gene amplification and protein expression in primary male breast cancer. *Breast Can Res Treat* 2004 84:215-23.
4. Fentiman I, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595-604.
5. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 2002;137:678-87.
6. Guinee VF, Olsson H, Moller T, *et al.* The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer* 1993;71:154-61.

DE CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

1. Woo, JC, Yu, T, Hurd, TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91.
2. Albrektsen, G, Heuch, I, Kvale, G. The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian Women. *Br J Cancer* 1995;72:480.
3. Lethaby, AE, O'Neill, MA, Mason, BH, *et al.* Overall survival from breast cancer in women pregnant or lactating at or after diagnosis. Auckland Breast Cancer Study Group. *Int J Cancer* 1996;67:751.
4. Nettleton, J, Long, J, Kuban, D, *et al.* Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. *Obstet Gynecol* 1996;87:414.
5. Ahn, BY, Kim, HH, Moon, WK, *et al.* Pregnancy and lactation-associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003;22:491.
6. Collins, JC, Liao, S, Wile, AG. Surgical management of breast masses in pregnant women. *J Reprod Med* 1995;40:785.
7. Middleton, LP, Amin, M, Gwyn, K, *et al.* Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055.
8. Berry, DL, Theriault, RL, Holmes, FA, *et al.* Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol* 1999;17:855.
9. HM, Gwyn, K, Ames, FC, Theriault, RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108.
10. Kal, HB, Struikmans, H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005;6:328.
11. Keleher, A, Wendt R, 3rd, Delpassand, E, *et al.* The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492.
12. Williams, SF, Schilsky, RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000;27:618.

DE GENÉTICA

1. Lux MP, Fasching PA, Beckmann MW. Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives. *J Mol Med* 2006;84(1):16-28.
2. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2007;96:11-15.
3. Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 2007;8(3):255-67
4. Berliner JL, Fay AM; Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors' Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007;16(3):241-60.
5. Sarin R. A decade of discovery of BRCA1 and BRCA2: are we turning the tide against hereditary breast cancers? *J Cancer Res Ther* 2006;2(4):157-8.
6. Dent R, Warner E. Screening for hereditary breast cancer. *Semin Oncol* 2007;34(5):392-400.
7. Rodriguez E, Domchek SM. The prevention of hereditary breast cancer. *Semin Oncol* 2007;34(5):401-5.
8. Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;10:1656-1663.
9. Robson ME. Treatment of hereditary breast cancer. *Semin Oncol* 2007;34(5):384-91.

Sugerencias y comentarios, favor de enviarlos a:

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez
Constitución 860
Col. Lomas de Vista Hermosa
Colima, Col CP 28010
(jescardenas@hotmail.com)

