

CONSENSO MEXICANO DE CÁNCER MAMARIO



**Editorial
Alfíl**

Consenso Mexicano de Cáncer Mamario

Coordinadores

Jesús Cárdenas Sánchez

Enrique Bargalló Rocha

Aura Erazo Valle

Eduardo Maafs Molina

Adela Poitevin Chacón

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Consenso Mexicano de Cáncer Mamario

Todos los derechos reservados por:
© 2013 Academia Mexicana de Cirugía, A. C.
Av. Cuauhtémoc 330, 3er. Piso, Bloque B,
Unidad de Congresos, CMN “Siglo XXI”
e-mail: amec@amc.org.mx
www.amc.org.mx

ISBN 978-607-8337-18-7

Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editafil.com
www.editafil.com

ISBN 978-607-8283-58-3

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Revisión editorial:
Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.
Calle 31 de Julio de 1859 Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma
09310 México, D. F.
Septiembre de 2013

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



COLECCIÓN MEDICINA DE EXCELENCIA

COMITÉ EDITORIAL

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Antonio González Anaya

Dr. Javier Dávila Torres

Academia Mexicana de Cirugía, A. C.

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes

Acad. Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

Fundación IMSS, A. C.

Dr. Alejandro Valenzuela del Río

Dr. Jesús Kumate Rodríguez

Editores

Acad. Dr. Felipe Cruz Vega

Acad. Dr. Germán Fajardo Dolci

Acad. Dr. Francisco P. Navarro Reynoso

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper

Mensaje de los editores

José Antonio González Anaya

Director General del IMSS

Javier Dávila Torres

Director de Prestaciones Médicas del IMSS

El Instituto Mexicano del Seguro Social nace el 19 de enero de 1943 cubriendo cuatro ramos: accidentes de trabajo y enfermedades profesionales; enfermedad general y maternidad; invalidez, vejez y muerte, y desocupación en edad avanzada.

El primer director del IMSS, Ignacio García Téllez (1944–1946) afirmó: “El Seguro Social tiende a liquidar un injusto privilegio de bienestar brindando igualdad de oportunidades de defensa biológica y económica a las mayorías necesitadas”. Desde entonces podemos constatar el sentido humanitario y social que ha representado en el país.

A lo largo de sus 70 años se ha convertido en la institución de seguridad social más grande de América Latina y en pilar fundamental del bienestar individual y colectivo de la sociedad mexicana. En su inicio enfocó todos sus esfuerzos a propiciar bienestar a la clase trabajadora mexicana y, a partir de 1979, el Gobierno de la República le encomendó la importante misión de ofrecer atención médica a los grupos más desprotegidos de la población. Se creó entonces el Programa IMSS–Coplamar, actualmente IMSS–Oportunidades, el cual contribuye a garantizar el acceso a servicios de salud a mexicanos que carecen de seguridad social y que habitan en condiciones de marginación.

Desde su creación el Instituto ha adquirido creciente prestigio nacional e internacional en los ámbitos médico, científico y educativo. Todos los días decenas de miles de pacientes, así como publicaciones y personal de salud en formación académica, dan testimonio de la calidad y la eficiencia de los servicios.

Hoy en día es una institución ejemplar construida gracias al esfuerzo continuo de varias generaciones de profesionales que, con su dedicación diaria, hacen posible el cuidado de la salud de millones de derechohabientes; además de formar el mayor número de médicos especialistas en el país y en América Latina, cuenta con la revista médica de mayor impacto en salud de la región, y es una de las instituciones con mayor producción científica en México.

La colección de libros “Medicina de Excelencia”, integrada por 28 textos que abordan relevantes temas de salud, es un reconocimiento al esfuerzo, la labor humana y el profesionalismo que caracterizan al personal del Instituto. A través de estos libros quedan plasmados la experiencia y el conjunto de conocimientos atesorados durante siete décadas por nuestros médicos y enfermeras, buscando siempre la vanguardia en el saber.

Dentro de estos textos se incluyen temas de trascendencia por su impacto en la salud, así como en lo económico y lo social; tal es el caso de las enfermedades crónico-degenerativas, entre las que sobresalen la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los padecimientos oncológicos. También se abordan la salud de la mujer y de manera específica la muerte materna; los grandes retos de la salud infantil, incluyendo la obesidad y la desnutrición, al igual que la salud del adulto mayor, problema creciente en los últimos años.

Otros temas a los que los médicos se enfrentan día con día son las consultas de urgencias, traumatología, ortopedia y cirugía, así como los retos en el diagnóstico y el tratamiento con el uso de nuevas tecnologías; tal es el caso del ultrasonido endoscópico, diversas modalidades de ventilación mecánica y el soporte nutricional del enfermo grave.

La salud pública, la investigación y la educación en salud, al igual que la calidad en la atención médica, son disciplinas que tienen repercusión en la salud de los derechohabientes, por lo que se hace un estudio de ellas.

La presencia de la mujer en el ejercicio de la medicina y la enfermería ha sido notable y en la actualidad toma especial importancia, ya que su participación ha incrementado en estos 70 años y es meritoria de reconocimiento.

Finalmente, y de gran trascendencia, tenemos al primer nivel de la atención médica como un pilar fundamental de la salud, resaltando así el peso que la medicina de familia tiene sobre la prevención y la atención oportuna de los procesos que inciden tanto en la salud como en la enfermedad del individuo y su familia, tomando en consideración los contextos biológico, social y psicológico. Hoy la reconversión de la medicina familiar representa uno de los principales retos para el Instituto, motivo por el cual está presente en esta obra.

Esperamos que esta valiosa colección académica coadyuve en la atención médica de calidad que suelen prestar los profesionales de la salud, reflejando en toda la extensión de la palabra el alto valor académico emanado del IMSS en beneficio de sus derechohabientes.

Colección “Medicina de Excelencia”

*Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía, A. C.*

Este año 2013 es muy especial y significativo para la medicina mexicana debido a que se conmemoran los aniversarios de la fundación de dos insignes instituciones de gran trascendencia en función de su visión, misión y objetivos: la Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social, que cumplen su octogésimo y septuagésimo aniversario, respectivamente, instituciones cuyo compromiso ha sido desde siempre con el progreso y el desarrollo de México, lo que ha permitido fortalecer la calidad y la seguridad de la medicina y, al mismo tiempo, encauzar la contribución de los profesionales de la salud al bienestar social del país.

La Academia Mexicana de Cirugía fue fundada en 1933 por un grupo de mexicanos ilustres encabezados por los Doctores Gonzalo Castañeda Escobar y Manuel Manzanilla Batista. Desde su fundación esta corporación ha mantenido ininterrumpidos sus propósitos y actividades como un foro abierto a todas las especialidades y temas médicos. Durante sus 80 años como órgano consultivo del Gobierno Federal y asesora del Consejo de Salubridad General, además del trabajo conjunto con otras instituciones, la Academia Mexicana de Cirugía ha tenido un papel decisivo en el diseño, la implementación y la evaluación de programas enfocados a alcanzar las metas nacionales de salud de los mexicanos, sobre todo en estos momentos que nuestro país está viviendo los problemas asociados a la transición epidemiológica, como son la obesidad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico, el trauma y el cáncer, entidades que generan la mayor morbimortalidad en nuestro país.

La Academia Mexicana de Cirugía y el Instituto Mexicano del Seguro Social decidieron celebrar sus aniversarios en conjunto a través de un magno evento conmemorativo, el congreso “Medicina de Excelencia”, en el que se logró la participación de destacadas personalidades médicas nacionales e internacionales, quienes abordaron los temas de salud más relevantes para nuestro país. Esta magna celebración quedará grabada en la historia de la medicina mexicana por su significado y trascendencia, por lo que es menester dejar un testimonio bibliográfico en el que se conjunten el conocimiento médico referente a los problemas prioritarios de salud, sus soluciones y la perspectiva en relación a diferentes propuestas de atención y escenarios específicos, por lo que dentro de estos festejos se desarrolló un gran proyecto editorial que pone al alcance de la comunidad médica un tesoro bibliográfico que fortalecerá sus conocimientos y, por ende, la calidad y la seguridad de atención, y será la herencia para que futuras generaciones se enteren de los adelantos y esfuerzos del gremio médico de principios del siglo XXI.

Por este motivo se publica la presente serie conmemorativa, colección de 28 libros denominada “Medicina de Excelencia”, colección resultado del esfuerzo de médicos e instituciones convencidos de la fuerza y la importancia de la palabra escrita en la divulgación del conocimiento médico–científico.

En la colección “Medicina de Excelencia” se incluyen títulos que abordan los aspectos torales de la medicina contemporánea desde la perspectiva de la enfermedad: diabetes mellitus, cáncer, nutrición en el enfermo grave, trauma y lesiones por violencia extrema, muerte materna, enfermedades cardiovasculares, envejecimiento saludable y obesidad; así también, desde la perspectiva de los temas por especialidad, como son pediatría, ortopedia, cardiología y endoscopia digestiva, hasta propuestas de actualidad en lo que toca a salud pública, medicina familiar, enfermería, educación e investigación en salud y seguridad del paciente, además de la publicación del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario y el papel de la mujer en el ejercicio de la medicina.

Cada uno de los libros que integran la colección “Medicina de Excelencia” es el resultado de la coordinación de distinguidos médicos mexicanos, líderes indiscutibles en cada una de sus áreas, y de la participación de expertos que escribieron con gran calidad y acierto cada uno de los capítulos que integran esta excelente colección que ponemos a su consideración.

Colaboradores

COORDINADORES

Dr. Juan Enrique Bargalló Rocha

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

Dr. Jesús Cárdenas Sánchez

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

Dra. Aura A. Erazo Valle-Solís

Oncóloga Médica. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. México, D. F.

Dr. Eduardo Maafs Molina

Cirujano Oncólogo. Hospital Ángeles Clínica Londres. México, D. F.

Dra. Adela Poitevin Chacón

Oncóloga Radioterapeuta. Médica Sur, México, D. F.

COLABORADORES

Lic. T. F Isabelle Aloi-Timeus Salvato

Fisioterapeuta. Hospital ABC. México, D. F.

Psic. Onc. Salvador Alvarado Aguilar

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

Dra. Isabel Alvarado Cabrero

Patóloga. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. México, D. F.

Dr. Alberto Alvarado Miranda

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

Dra. Rosa María Álvarez Gómez

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

Dra. Claudia Arce Salinas

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

Dr. Horacio Astudillo de la Vega

Biólogo Molecular. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. México, D. F.

Dr. Juan Ramón Ayala Hernández

Oncólogo Radioterapeuta. Hospital Dalinde. México, D. F.

Dr. Sinuhé Barroso Bravo

Cirujano Oncólogo. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. México, D. F.

Dra. María Yisel Bautista Hernández

Oncóloga Radioterapeuta. Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, SS. México, D. F.

Dra. Paula Anel Cabrera Galeana

Oncóloga Médica. Centro Oncológico Estatal, ISSEMYM. Toluca, Estado de México.

Dr. Daniel Capdeville García

Oncólogo Médico. Hospital “Aranda de la Parra”. León, Gto.

Lic. T. F. Verónica Cedillo Compeán

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

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Oncóloga Médica. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. México, D. F.

Dra. Yanín Chavarri Guerra

Oncóloga Médica. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, SS. México, D. F.

Dr. Mariana Chávez MacGregor

Oncóloga Médica. Hospital “M. D. Anderson”. Houston, TX, Estados Unidos.

Dr. Jaime G. De la Garza Salazar

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

Dra. Mónica Drucker Zertuche

Cirujana Plástica Reconstructora. Instituto Nacional de Cancerología, SS. México, D. F.

Dr. Miguel Angel Farías Alarcón

Cirujano Oncólogo. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. México, D. F.

Dr. Armando Fernández Orozco

Oncólogo Radioterapeuta. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. México, D. F.

Dra. Christian Haydeé Flores Balcázar

Oncólogo Radioterapeuta. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”/Instituto Nacional de Cancerología, SS. México, D. F.

Dr. Jesús Manuel Flores Castro

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

Dr. Homero Fuentes de la Peña

Oncólogo médico. Hospital “Fray Junípero Serra”, ISSSTE. Tijuana, B. C.

Mtro. Psic. Óscar Galindo Vázquez

Facultad de Psicología. Posgrado UNAM/Servicio de Psicooncología. Instituto Nacional de Cancerología, SS. México, D. F.

Dr. Carlos Gamboa Vignolle

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

Dr. Francisco García Rodríguez

Cirujano Oncólogo. Hospital “Juárez”, SS. México, D. F.

Dra. Georgina Garnica Jaliffe

Oncóloga Médica. Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, SS. México, D. F.

Dra. Raquel Gerson Cwilich

Oncóloga Médica. Hospital ABC. México, D. F.

Dr. Juan Francisco González Guerrero

Oncólogo Médico y Radioterapeuta. Centro Universitario contra el Cáncer. Monterrey, N. L.

Dr. José Luis González Vela

Oncólogo Médico. Clínica Regional, ISSSTE. Monterrey, N. L.

Dra. Mercedes Hernández González

Patóloga. Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, SS. México, D. F.

Dr. Alejandro Juárez Ramiro

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

Dr. Fernando U. Lara Medina

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

Dra. María del Carmen Lara Tamburrino

Radióloga. C. T. Scanner. México, D. F.

Dr. Jesús Miguel Lázaro León

Oncólogo Médico. Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, SS. México, D. F.

Dr. Eucario León Rodríguez

Oncólogo Médico. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, SS. México, D. F.

Dra. Ana Lluch Hernández

Oncóloga Médica. Hospital Clínico. Valencia, España.

Dr. Antonio Maffuz Aziz

Cirujano Oncólogo. Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM. México, D. F.

Dr. Fernando Mainero Ratchelous

Cirujano Oncólogo. Hospital de Ginecoobstetricia N° 4, IMSS. México, D. F.

Dr. Héctor Aquiles Maldonado Martínez

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

Dr. Héctor Maldonado Hernández

Cirujano Oncólogo. Hospital “Valentín Gómez Farías”, ISSSTE. Guadalajara, Jal.

Dr. Heriberto Medina Franco

Cirujano Oncólogo. Instituto Nacional de la Nutrición, SS. México, D. F.

Dr. Alejandro Mohar Betancourt

Epidemiólogo y Patólogo. Instituto Nacional de Cancerología, SS. México, D. F.

Dra. Flavia Morales Vázquez

Oncóloga Médica. Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM. México, D. F.

Mtra. Psic. Carolina del Carmen Núñez Valencia

Facultad de Psicología, Posgrado UNAM/Servicio de Psicooncología. Instituto Nacional de Cancerología, SS. México, D. F.

Dra. Cecilia Ortiz de Iturbide

Radióloga. Hospital “Ángeles del Pedregal”. México, D. F.

Dr. Mario Pérez Martínez

Oncólogo Médico. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. México, D. F.

Dra. Perla Pérez Pérez

Oncóloga Médica. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. México, D. F.

Dr. Víctor Manuel Pérez Sánchez

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

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Cirujano Oncólogo. Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, SS. México, D. F.

Dra. Teresa Ramírez Ugalde

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

Dra. Nancy Reynoso Noverón

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

Dr. Carlos D. Robles Vidal

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

Dr. Sergio Rodríguez Cuevas

Cirujano Oncólogo. Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM. México, D. F.

Mtra. Psic. Edith Rojas Castillo

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

Dra. Julia Angelina Sáenz Frías

Oncóloga Radioterapeuta. IMSS. Monterrey, N. L.

Dr. Francisco Miguel Said Lemus

Cirujano Plástico Reconstructor. Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM. México, D. F.

Dr. Efraín Salas González

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

Dr. Carlos Sánchez Basurto

Cirujano Oncólogo. Asociación Mexicana de Mastología. México, D. F.

Dr. Benito Sánchez Llamas

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

Dr. Erik Santamaría Linares

Cirujano Plástico Reconstructor. Hospital “Manuel Gea González”, SS. México, D. F.

Dr. Héctor Santiago Payán

Patólogo. Hospital Santa Fe. México, D. F.

Dr. Robin Jennifer Shaw Dulin

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

Dr. Armen Stankov

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

Dr. Juan Alejandro Silva

Oncólogo Médico. Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. México, D. F.

Dra. Laura Torrecillas Torres

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

Dr. Jorge Tokunaga Fujigaki

Oncólogo Radioterapeuta. Centro Oncológico Internacional. Tijuana, B. C.

Dr. Vicente Valero Castillo

Oncólogo Médico. Hospital “M. D. Anderson”. Houston, TX, Estados Unidos.

Dr. Arturo Vega Saldaña

Ginecólogo. C. N. de Equidad y Género y Salud Reproductiva, SS. México, D. F.

Dra. Silvia Vidal Millán

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

Dra. Patricia Villarreal Colín

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

Dra. Cynthia Villarreal Garza

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

Dra. Yolanda Villaseñor Navarro

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

Contenido

Introducción	XIX
1. Epidemiología del cáncer mamario en México	1
2. Información y educación	5
3. Prevención primaria del cáncer mamario	9
4. Diagnóstico temprano	11
5. Lesión sospechosa no palpable	19
6. Estudio histopatológico	23
7. Clasificación TNM1	39
8. Carcinoma in situ	45
9. Estudio de los estadios I y II	51
10. Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II ..	53
11. Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables	69
12. Radioterapia adyuvante	83
13. Tratamiento del cáncer mamario local avanzado	89
14. Tratamiento del cáncer de mama metastásico	99
15. Tratamiento en pacientes de edad avanzada	117

16. Cáncer de mama en el hombre	119
17. Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia	121
18. Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa ..	129
19. Terapia hormonal de reemplazo	131
20. Genética y cáncer mamario	133
21. Aspectos psicooncológicos en cáncer mamario	139
22. Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama .	143
23. Avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama .	147

Introducción

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

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

Debido a la intención de difundir los resultados de esta reunión en otros países latinoamericanos, se propuso y aceptó modificar su nombre al de Consenso Mexicano sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, para así identificarlo más fácilmente. Esperamos que las conclusiones de esta quinta revisión,

presentadas a continuación, sirvan como guía para la comunidad médica en general y para los oncólogos en particular, con el fin de ofrecer a los pacientes con esta enfermedad un diagnóstico preciso y un tratamiento óptimo y actualizado.

REFERENCIAS

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

Epidemiología del cáncer mamario en México

El cáncer de mama es una enfermedad con una evolución natural compleja, por lo que a pesar de los avances de la oncología moderna es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer en el ámbito mundial, con cerca de 500 000 muertes cada año, 70% de las cuales ocurren en países en desarrollo.¹ El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de los países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan en los países pobres debido a un menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, el tratamiento y el control.²

Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas están en Europa y Norteamérica, con cifras estandarizadas de 99.4 por cada 100 000 mujeres. En el sur y el centro de América (excepto en Brasil y Argentina, con incidencias también altas) se ha reportado una incidencia entre moderada y baja de esta enfermedad.³ Al respecto, aunque México se ubica en un nivel intermedio con tasas de incidencia cuatro veces menores, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en incidencia y mortalidad, las cuales están determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral. Esto resulta evidente por el diagnóstico de cáncer de mama en etapas tardías hasta en 52% de los casos.

Un programa de detección y control efectivo del cáncer de mama implica un modelo de atención que asegure el diagnóstico temprano y adecuado de todas las mujeres con síntomas clínicos o imágenes anormales en la mastografía. En un

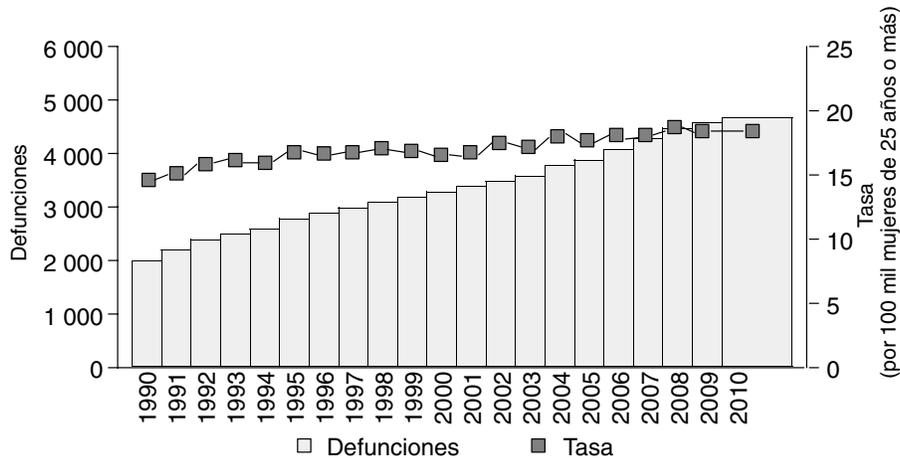


Figura 1–1. Tasas estandarizadas con la población femenina mundial mayor de 25 años de edad. Fuente: Elaboración del CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales 1990–2010.

diagnóstico de la capacidad de detección en México realizado en el año 2010 en varias instituciones de salud, la mayor deficiencia identificada fue el diagnóstico tardío relacionado con la ausencia de servicios especializados y dedicados a la evaluación diagnóstica. Sin estos servicios, las acciones de detección por datos clínicos o mastografía no tendrán efecto en la reducción de la mortalidad.

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años,⁴ desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por cada 100 000 mujeres de 25 años en adelante, lo que representa un incremento de 49.5% en los últimos 20 años (figura 1–1).

El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del Centro y el Norte.⁴ Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), Estado de México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%). En el periodo de 1990 a 2010 la tasa de mortalidad por cáncer de mama aumentó en todos los estados, siendo los de mayor incremento Chihuahua, Coahuila y Guerrero, con aumentos de más de 200%; los de menor elevación fueron: Aguascalientes, Durango y Baja California (figura 1–2).

Al igual que en el resto del mundo, en México la tasa de mortalidad se eleva con la edad, de tal forma que ésta es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del cáncer de mama. Entre 1990 y 2000 hubo incrementos sus-

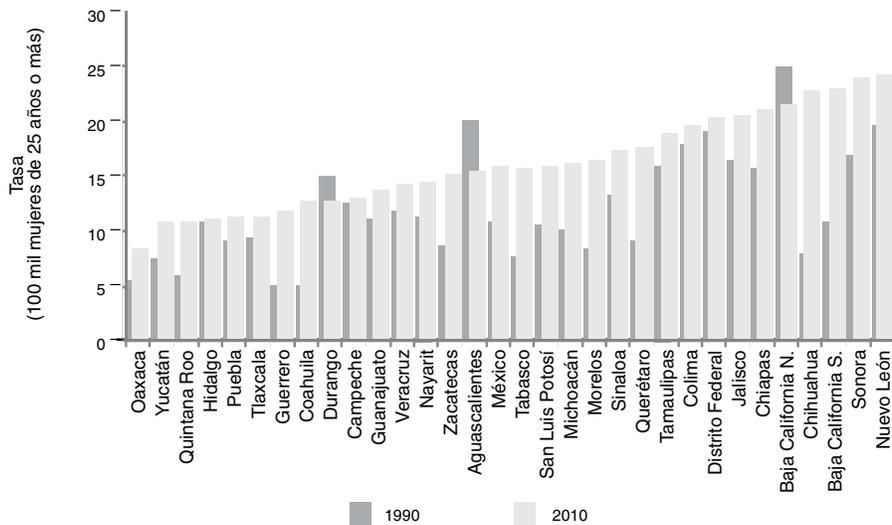


Figura 1–2. Tasas estandarizadas con la población femenina mexicana mayor de 25 años de edad. Fuente: CENIDSP/INSP. Base de datos de defunciones generales, 1990 y 2010.

tanciales en las tasas de mortalidad en las mujeres de 50 a 69 años y mayores de 79 años de edad, mientras que entre 2000 y 2010 dicho aumento se acentuó a partir de los 60 años. Cabe señalar que por cada muerte ocurrida en mujeres de 25 a 49 años por cáncer de mama en 2010 hubo 2.5 defunciones en mujeres de 50 años en adelante. La edad promedio en el momento de morir por cáncer de mama sólo se ha incrementado en 0.5% entre 1990 y 2010, pasando de 58.4 a 58.8 en el mismo periodo.

Respecto a la incidencia, según los últimos datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) en 2003 se presentaron 12 433 nuevos casos de cáncer de mama (316 más que en 2002), la mayor parte en los grupos de 40 a 59 y de 70 años y más, patrón similar al encontrado en 2002. Ello significa que cada día laborable de 2003 las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario, la mayoría descubierto en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificables, 16.1%.⁴ Lamentablemente no se cuenta con un registro nacional que permita conocer la incidencia precisa de esta enfermedad; según uno de los datos más actuales al respecto, en 2008 la incidencia de cáncer de mama en México fue de 7.57 casos por cada 100 000 habitantes, afectando principalmente a las mujeres, quienes presentaron una incidencia de 14.63 vs. 0.27 en los varones.⁵

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

REFERENCIAS

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

Información y educación

Desde la perspectiva de la salud pública, la disminución en la comunidad en términos de prevalencia de los factores de riesgo implicados en la causalidad del cáncer puede tener un impacto significativo en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por cáncer de mama. En los últimos años, todas las instituciones del sector salud y las organizaciones de la sociedad civil han hecho un esfuerzo particular para informar de manera más amplia a la población sobre los métodos de prevención y diagnóstico temprano de las diferentes enfermedades.^{1,2}

PREVENCIÓN PRIMARIA

Las actividades de prevención incluyen:

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

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

vayan acompañadas de un programa organizado para el diagnóstico temprano. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la educación sobre el cáncer de mama dirigida a sensibilizar a las mujeres acerca de la importancia de conocer las características normales de sus mamas y demandar atención médica si descubren alguna anomalía, así como la exploración clínica ante la ausencia de servicios de tamizaje por mastografía, acompañada de programas de educación a la población. Las diferencias en la atención médica de este problema y sus consecuencias y su impacto en la salud se reflejan en las estadísticas de años de vida perdidos por muerte prematura y pérdida en la calidad de vida por discapacidad, lo que justifica llevar a cabo acciones específicas y sistematizadas para el diagnóstico temprano y la referencia oportuna, contribuyendo así a mejorar la vida de quienes padecen esta patología.

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

a. Factores biológicos:

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

b. Factores iatrógenos o ambientales:

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

c. Factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos:

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

d. Factores de riesgo relacionados con el estilo de vida:

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

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

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

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Realizar la historia clínica completa enfocada en identificar factores de riesgo para el cáncer de mama.

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

REFERENCIAS

1. *NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.*

2. *Guía de práctica clínica, prevención y diagnóstico oportuno de cáncer de mama en el primer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones.* Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).

Prevención primaria del cáncer mamario

Se recomienda el empleo de quimioprevención con base en los resultados de los estudios P1 del NSABP,^{1,2} STAR³ y MAP-3,⁴ en los que se demostró que el empleo de tamoxifeno¹⁻³ y exemestano⁴ se asocia con una reducción en el riesgo de carcinoma ductal invasor. Los criterios para considerar a una mujer candidata para quimioprevención son los utilizados en dichos estudios, a saber:

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

Para decidir el uso de estos agentes se debe tomar en cuenta las contraindicaciones relacionadas con su empleo y los antecedentes de la paciente, tales como:

- a. Historia de eventos tromboembólicos o hiperplasia atípica del endometrio en el caso de tamoxifeno.
- b. Diagnóstico de osteopenia/osteoporosis o enfermedades cardiovasculares con el uso de exemestano.

REFERENCIAS

1. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL *et al.***: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652–1662.
2. **Nelson HD, Fu R, Griffin JC *et al.***: Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med* 2009;151:703–715.
3. **Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL *et al.***: Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prev Res* 2010;3:696–706.
4. **Goss PE, Ingle JN, Ales Martinez JE *et al.***: Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364:2381–2391.

Diagnóstico temprano

RECOMENDACIONES GENERALES

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

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Mastografía

Es el único método de imagen que ha demostrado disminución (de 29 a 30%) en la mortalidad por cáncer de mama en la población tamizada² al permitir un diagnóstico temprano, lo que ocurre siempre y cuando se realice con periodicidad y un estricto control de calidad (*Food and Drug Administration. Mammography Quality Standards; Final Rule September 25, 2007*).

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

- Adquisición convencional: el mastógrafo es análogo y la adquisición de imágenes se realiza con el sistema pantalla–película, lo que requiere además un equipo de revelado automático dedicado a mastografía.
- Adquisición digital: a través de detectores integrados al propio mastógrafo (digital) o de detectores externos (digitalizada: CR). La impresión del estudio se realiza con un equipo láser de alta resolución. La mastografía digital contribuye a incrementar la detección del cáncer de mama en mujeres con mamas densas.³

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

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

Mastografía de escrutinio o tamizaje

Se realiza en mujeres asintomáticas.

- Escrutinio anual a partir de los 40 años de edad.
- Debe incluir dos proyecciones para cada mama:
 - Cefalocaudal.
 - Mediolateral oblicua.
- El resultado se reporta con la clasificación de BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data Systems, American College of Radiology. Mammography*. 4^a ed., 2003).

Mastografía diagnóstica

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

- Antecedente personal de cáncer mamario.

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

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

Son indicaciones específicas de mastografía:

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

El reporte mastográfico debe concluirse con BIRADS e incluir patrón mamario y densidad, así como las recomendaciones del cuadro 4–1.

Mastografía digital

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

La mastografía digital representa un avance tecnológico; el mastógrafo cuenta con monitores de alta resolución que permiten una adecuada interpretación mastográfica. La adquisición, el procesamiento y la visualización de la imagen se manejan de forma independiente, lo cual representa una mayor ventaja en relación con el sistema analógico. Asimismo, el porcentaje de repeticiones se reduce debi-

Cuadro 4–1. Clasificación BIRADS

Categoría		Recomendaciones
0	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios ultrasonido y resonancia magnética, así como la comparación con estudios previos
1	Negativo Ningún hallazgo que reportar	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
2	Hallazgos benignos	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años
3	Hallazgos probablemente benignos. Menos del 2% de probabilidad de malignidad	Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos, de manera semestral por dos o tres años
4	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en: a. 4a – Baja sospecha de malignidad b. 4b – Sospecha intermedia de malignidad c. 4c – Hallazgos moderados de sospecha de malignidad pero no clásicos	Requiere biopsia
5	Clásicamente maligno	Requiere biopsia
6	Con diagnóstico histológico de malignidad	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento

do al constante control de la calidad de la imagen, lo cual reedita en una mayor productividad y una menor dosis de radiación ionizante.⁶ Otra de las ventajas de la mastografía digital es la capacidad de aplicaciones avanzadas, como la tele-mastografía, la sustracción digital con aplicación de medio de contraste y la tomosíntesis. Esta última, una aplicación avanzada de la mastografía digital, consiste en una serie de cortes efectuados en diferentes ángulos de la glándula mamaria para obtener una imagen tridimensional; resulta útil en mama densa, áreas de distorsión de la arquitectura y asimetrías, ya que evita la superposición de estructuras y delimita mejor los bordes de una lesión, con disminución de falsos positivos y de biopsias innecesarias.⁷

Ultrasonido (US) mamario

Es una valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica, aunque no es útil como método de tamizaje para cáncer. Se requieren equipos de alta

resolución, así como experiencia y conocimiento de la anatomía de la glándula mamaria y su evaluación por ecografía.⁸

El US debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, mayor de 7.5 MHz, banda ancha y zona focal variable.

Indicaciones de ultrasonido

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

Recientemente se ha incorporado al ultrasonido la elastografía, la cual es una técnica que evalúa la consistencia o dureza de los tejidos. Su aplicación clínica fundamental se centra en las lesiones BIRADS3 (probablemente benignas), en las que esta modalidad puede detectar aquellas que se beneficiarán de una biopsia por sus características elastográficas.⁹

Doppler color

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

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

Resonancia magnética (RM)

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

La curva tipo IA es de lento ascenso y representa patología benigna; la curva IB es una variante de la anterior pero puede haber lesiones malignas en 16% de los casos. La curva II o en meseta es de tipo indeterminado y se relaciona en más de la mitad de los casos con neoplasias malignas. La curva tipo III tiene rápido ascenso y lavado inmediato; está presente en la mayoría de los cánceres mamaros.¹¹

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

Indicaciones de la resonancia magnética contrastada¹⁰

- Etapificación tumoral: evaluación de multifocalidad, multicentricidad, bilateralidad y axila.
- Valoración de márgenes después de la escisión de un tumor primario, recurrencia local, respuesta al tratamiento, búsqueda de primario oculto con metástasis axilares, embarazo y sospecha de cáncer mamario, tamizaje en paciente con alto riesgo y mama densa, alternando con mastografía y el ultrasonido; guía de biopsias en caso de lesiones visibles sólo a través de este método y no corroboradas en la segunda revisión intencionada por ultrasonido.
- La RM no contrastada está indicada en la valoración de la integridad de los implantes mamaros, particularmente con sospecha de ruptura intracapsular u otras complicaciones.

Tomografía por emisión de positrones (PET CT)

Es un estudio que combina la tomografía computarizada (CT) con la medicina nuclear (PET) en una misma imagen y permite en forma simultánea un estudio

no sólo morfológico sino también funcional (metabólico) para la localización exacta de metástasis, previa inyección endovenosa de un radiotrazador, por lo general glucosa (18F-fluorodesoxiglucosa, FDG).

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

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

REFERENCIAS

1. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
2. Tabár L, Vitak B, Chen TH *et al.*: Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260:658-663.
3. Pinker K, Perry N, Vinnicombe S *et al.*: Conspicuity of breast cancer. *Eur Radiol* 2011; 21:18-25.
4. Destouet JM, Bassett LW, Yaffe MJ *et al.*: The ACR's mammography accreditation program: ten year experience since MQSA. *J Am Coll Radiol* 2005;2:585-948.
5. D'Orsi CJ, Newell MS: On the frontline of screening for breast cancer. *Semin Oncol* 2011; 38:119-127.
6. Skaane P: Studies comparing screen-film mammography and full-field digital mammography in breast cancer screening: updated review. *Acta Radiol* 2009;50(1):3-14.
7. Zuley ML, Bandos AI, Ganott MA *et al.*: Digital breast tomosynthesis versus supplemental diagnostic mammographic views for evaluation of noncalcified breast lesions. *Radiology* 2013;266:89-95.
8. Lehman CD, Lee CI, Loving VA *et al.*: Accuracy and value of breast ultrasound for primary imaging evaluation of symptomatic women 30-39 years of age. *Am J Roentgenol* 2012; 199:1169-1177.
9. Das D, Gupta M, Kaur H, Kalucha A: Elastography: the next step. *J Oral Sci* 2011;53(2): 137-141.
10. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D *et al.*: Breast cancer screening with imaging: recommen-

dations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18–27.

11. **Jansen SA, Shimauchi A, Zak L et al.:** Kinetic curves of malignant lesions are not consistent across MRI systems: need for improved standardization of breast dynamic contrast-enhanced MRI acquisition. *AJR* 2009;193:832–839.
12. **Agrawal G, Su MY, Nalcioglu O et al.:** Significance of breast lesion descriptors in the ACR BI–RADS. *Cancer* 2009;115:1363–1380.
13. **Pauwels EK, Coumou AW, Kostkiewicz M et al.:** [F]luoro–2–deoxy–D–glucose positron emission tomography/computed tomography imaging in oncology: initial staging and evaluation of cancer therapy. *Med Princ Pract* 2013. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/346303>.
14. **Moadel RM:** Breast cancer imaging devices. *Semin Nucl Med* 2011;41:229–241.

Lesión sospechosa no palpable

Es un hallazgo mastográfico, sonográfico o de RM sospechoso de malignidad (BIRADS 4 o 5) en una mujer asintomática y en quien el examen físico de las glándulas mamarias sea normal;¹ se requiere correlación histológica. Hasta hace algunos años la biopsia excisional, previo marcaje con aguja percutánea, era la única herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente no palpables.

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

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

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

1. Tumor o masa que presente:

- Forma irregular, con contornos mal definidos, microlobulados o espiculados.
- Forma redonda y bien definida con o sin microcalcificaciones sospechosas que se relacionen o no con:
 - Engrosamiento cutáneo.
 - Dilatación de conducto solitario.
 - Vascularidad regional aumentada.²
- 2. Microcalcificaciones:
 - De morfología heterogénea, es decir, de forma, tamaño y densidad diferentes; con distribución agrupada, segmentaria o regional.
 - Número: sin importancia, pues lo relevante es el polimorfismo.
- 3. Asimetría en la densidad mamaria.
- 4. Neodensidad o cambios en una ya existente que haya sido detectada en el seguimiento mastográfico.
- 5. Distorsión arquitectónica.
No es necesario efectuar biopsia de una lesión no palpable que tenga aspecto benigno, contenido graso o mixto, como:
 - Nódulo intramamario:
 - Hamartoma.
 - Lipoma.
 - Galactocele.
 - Microcalcificaciones:
 - Dispersas.
 - Bilaterales.
 - Secundarias a necrosis grasa.
 - Sebáceas.
 - Vasculares.
 - Sugestivas de leche de calcio.Cualquiera de los métodos de localización resulta de utilidad y es adecuado siempre y cuando se cuente con la tecnología y el equipo multidisciplinario de trabajo (patólogo, cirujano y radiólogo).

BIOPSIAS CON AGUJA

Biopsia por aspiración en la lesión sospechosa no palpable

La citología por aspiración con aguja fina tiene grandes limitantes; se requiere una gran experiencia tanto del radiólogo que la realiza como del citólogo que la interpreta.³ Su utilidad sigue vigente en la evaluación de ganglios sospechosos y en la evacuación de lesiones quísticas.

Cuadro 5-1. Criterios de elección de biopsia

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

Biopsia mamaria de mínima invasión guiada por imagen de lesión no palpable

Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza en el gabinete de imagen bajo anestesia local y requiere la experiencia del radiólogo, además de que se debe contar con el equipo necesario.

En las lesiones de categorías BIRADS 4 y 5 (ya sea que se trate de nódulos o de microcalcificaciones) existe la alternativa de biopsia guiada por US o estereotaxia con pistola automática y aguja de corte o de corte asistido por vacío (este último está recomendado para microcalcificaciones). Puede researse toda la lesión, para lo cual se requiere la colocación de un clip metálico en el sitio de la biopsia. La corroboración de la extracción de las microcalcificaciones se lleva a cabo con la radiografía de los fragmentos.

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

En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología debe ser la pauta en el tratamiento; los grupos multidisciplinarios de manejo del cáncer mamario deberán tener un método de trabajo sistemático que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo. En el cuadro 5-1 se describen los criterios para la elección del tipo de biopsia.

REFERENCIAS

1. **Lieberman L:** Percutaneous imaging-guided core breast biopsy state of the art at the millennium. *AJR* 2000;174:1191-1199.
2. **Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S et al.:** Accuracy of sonographically-guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2005;33(47):5218-5219.
3. **Lieske B, Ravichandran D, Wright D:** Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma. *Br J Cancer* 2006;95(1):62-66.

Estudio histopatológico

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL CARCINOMA MAMARIO INVASOR

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

Parámetros microscópicos

Tipo histológico

- Canalicular infiltrante sin patrón específico.
- Tubular.
- Medular.
- Mucinoso.
- Secretor.
- Carcinoma papilar encapsulado.
- Papilar infiltrante.

- Adenoideo quístico.
- Metaplásico.
- Cribiforme infiltrante.
- Apocrino.
- Lobulillar no pleomórfico:
 - Clásico (especificar porcentaje de células en anillo de sello).
 - Alveolar, sólido, túbulo–lobular.
- Lobulillar pleomórfico.
- Otros tipos histológicos.

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

Grado histológico

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

1. Formación de túbulos:
 - Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 2: 10 a 75% del tumor compuesto por túbulos.
 - Calificación de 3: menos de 10% del tumor compuesto por túbulos.
2. Grado nuclear:
 - Calificación de 1: núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
 - Calificación de 2: núcleo con moderada variación en tamaño y forma, puede observarse nucleolo poco aparente.
 - Calificación de 3: núcleo con marcado incremento en tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucleolos prominentes, cromatina gruesa.
3. 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: de tres a cinco puntos.

- Grado II: de seis a siete puntos.
- Grado III: de ocho a nueve puntos.

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

1. En presencia de carcinoma canalicular *in situ* o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y el porcentaje.⁴
2. Permeación linfovascular valorada en el tejido peritumoral.
3. Infiltración a piel, músculo o pezón.
4. Otras entidades asociadas (hiperplasia, células columnares, adenosis microglandular, etc.).
5. 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.
6. En los especímenes postratamiento (quimioterapia, radioterapia) se debe reportar el porcentaje de tumor residual en el parénquima mamario y los ganglios linfáticos.⁵

Se recomienda el método de Chevallier⁶ para reportar cambios postratamiento:

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

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL CARCINOMA MAMARIO *IN SITU*⁷

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

a. Grado nuclear

Grado 1:

- Núcleos monótonos.
- De 1.5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.
- Cromatina difusa.
- Nucleolos y mitosis ocasionales.
- Polarización celular.

Grado 2:

- Pleomorfismo moderado.
- De 2 a 2.5 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.
- Cromatina entre fina y gruesa.
- Nucleolo evidente y mitosis escasas.

Grado 3:

- Marcado pleomorfismo.
- Más de 2.5 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial.
- Nucleolos prominentes.
- Abundantes mitosis.

b. Necrosis ausente o presente.**c. Patrones arquitecturales:**

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

Variantes poco frecuentes:

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

Lesiones papilares:

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

4. Márgenes quirúrgicos:

Especificar la distancia entre el foco más próximo de carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y el margen entintado. En caso de ser positivos, reportar si son focales o difusos.¹²

5. Microcalcificaciones:
 - a. Asociadas a carcinoma *in situ*.
 - b. Adyacentes al área de carcinoma *in situ*.
6. El reporte debe incluir la suma de las variables utilizadas en el índice pronóstico de Van Nuys.¹³
7. Otros parámetros:

Determinación de receptores hormonales y HER-2 neu.
8. Carcinoma microinvasor:^{14,15}

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

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEL GANGLIO CENTINELA

La evaluación del ganglio centinela (GC) incluye:

1. Procedimiento en el transoperatorio:^{16,17}
 - a. Cortes seriados longitudinales del ganglio cada 2 mm.
 - b. Evaluación citológica por aposición o impronta de cada cara.
2. Diez cortes definitivos en parafina, seriados, a intervalos de 200 micras¹⁸ e inmunohistoquímica ([IHQ], citoqueratinas AE1/AE3) en el corte #5, sólo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.
3. Informe histopatológico:
 - a. Ganglio negativo a metástasis por hematoxilina-eosina (H-E) y por IHQ.
 - b. Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis mayores de 2 mm).
 - c. Ganglio positivo con micrometástasis de 0.2 mm hasta 2 mm de dimensión mayor. Consignar si fueron detectadas por H-E o por IHQ.
 - d. Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm). Consignar si fueron detectadas por H-E o por IHQ.¹⁸

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

1. Benigna.

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

RECOMENDACIONES PARA EL REPORTE DE BAAF DE GANGLIO AXILAR CON POSIBLE METÁSTASIS

- a. Positivo para metástasis.
- b. Negativo para metástasis.
- c. Insuficiente para diagnóstico.

RECOMENDACIONES PARA INMUNOHISTOQUÍMICA

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

1. Manejo del tejido mamario neoplásico:
 - a. Se debe utilizar formol amortiguado a 10%.
 - b. El tejido debe ser colocado lo más rápidamente posible en el fijador, máximo 1 h 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 6 h y máxima de 48 h.
 - f. Es deseable determinar receptores HER-2 neu en el tumor primario y en metástasis.
2. Criterios de interpretación
 - a. Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:²¹
 - Se deben emplear clonas de anticuerpos validadas:

- I.** Clonas para receptores de estrógeno: 1D5, 6F11, SP1, 1D5+ER.2.123.²¹
- II.** Clonas para receptores de progesterona: 1 A6, 1294, 312.
- III.** Clonas para HER-2: 4D5, CB11, A085.²¹
- Siempre se deben revisar los controles positivos y negativos del tejido, con particular atención en los tejidos que se espera que sean negativos, para asegurar la ausencia de tinción inespecífica.
 - Revisar el control de reactivo negativo que acompaña al caso. No debe haber tinción inespecífica de fondo.
 - Interpretar cada tinción sólo en muestras que tengan más de 50% de tejido bien conservado.
- b.** Los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RPr) son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de las células neoplásicas.¹⁹ Se sugieren los sistemas *H-score* y *Allred*.²²⁻²⁴
- Sistema *H-score*:
 % de células positivas x 3 (tinción nuclear intensa), más
 % de células positivas x 2 (tinción nuclear moderada), más
 % de células positivas x 1 (tinción nuclear débil).
 El resultado es el índice *H-score*, que va de 0 a 300.
 - Sistema *Allred*:
 Área positiva con más intensidad de la tinción calculada de la siguiente manera:
 Área positiva:
 0: sin células positivas.
 1: < 1% de células positivas.
 2: de 1 a 10% de células positivas.
 3: de 11 a 33% de células positivas.
 4: de 34 a 66% de células positivas.
 5: 67% o más de células positivas.
- Intensidad de la tinción:
- 1: débil.
 - 2: moderada.
 - 3: intensa.
- El resultado es el índice *Allred*, que va de 0 a 8.
- c.** Sobreexpresión de HER-2:²⁰
- Positivo (3+): tinción de membrana intensa y uniforme en > 30% de células neoplásicas.
 - Indeterminado (2+): tinción de membrana completa y débil en > 10% de células neoplásicas.
 - Negativo (0-1+): no se identifica tinción o ésta es débil e incompleta en al menos 30% de las células neoplásicas.

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

3. Formato de reporte

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

4. Control de calidad rutinario

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

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

5. Control de calidad externo²⁵

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

RECOMENDACIONES PARA BIOLOGÍA MOLECULAR

Amplificación de HER-2

En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen *HER-2*; la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se considera el estándar de oro. Otras variantes de la técnica son la hibridación *in situ* cromogénica (CISH) y la hibridación *in situ* con plata (SISH), técnicas que pueden ser sencillas (basándose solamente en la detección de HER-2) o duales (basándose en la relación de HER-2 y del centrómero del cromosoma 17).^{20,26}

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

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

1. Los siguientes lineamientos disminuyen la probabilidad de errores en la interpretación:²⁰
 - a. En el corte del tumor con H-E se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor; el estudio no se realizará en áreas de carcinoma *in situ*.
 - b. Inicialmente se evalúa el control; si no es adecuado se debe repetir la prueba.
 - c. Se debe contar un mínimo de 20 células neoplásicas para SISH o CISH y de 40 para FISH en al menos dos campos diferentes de carcinoma invasor.
2. Puntos de corte para FISH y SISH dual:^{20,26}
 - Positivo: razón HER-2-CEP 17 > 2.2.
 - Indeterminado: razón HER-2:CEP 1.8 a 2.2 (en dos conteos).
 - Negativo: razón HER-2:CEP 17 < 1.8.
3. Puntos de corte para CISH sencilla:
 - Positivo: > 6 copias/núcleo.
 - Indeterminado: de 4 a 6 copias/núcleo (en dos conteos).
 - Negativo: < 4 copias/núcleo.

Clasificación molecular del carcinoma mamario y marcadores subrogados (sustitutos)

El trabajo de medicina traslacional sobre los cuatro fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y *normal breast-like*), definidos inicialmente mediante genómica,²⁷ ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles, como la IHQ (marcadores subrogados o sustitutos), empleando marcadores rutinarios como RE, RPr, HER-2, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y citoqueratina (CK) 5/6.²⁸⁻³² En el cuadro 6-1 se muestran los subtipos moleculares del cáncer de mama. La aproximación por IHQ no cuenta todavía con el ni-

Cuadro 6–1. Subtipos moleculares de cáncer de mama

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

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

vel de evidencia suficiente para suplir a la clasificación genómica. Sin embargo, se recomienda identificar el fenotipo molecular porque favorece el avance en la identificación de biomarcadores y subgrupos de pacientes en la búsqueda de terapias blanco, para acercarse cada vez más a la práctica clínica ideal de la medicina personalizada.

Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

No deben considerarse sinónimos el carcinoma triple negativo y el *basal-like*, ya que sólo entre 49 y 71% de los CMTN son *basal-like* y 77% de los *basal-like* son triples negativos.³³

El estándar de oro para el diagnóstico de carcinomas *basal-like* es el perfil de expresión génica (identificación por IHQ de RE⁻, HER-2⁻, EGFR y CK 5/6⁺, los cuales tienen sensibilidad y especificidad variables).³⁴

Los CMTN se han subclasificado por expresión génica de diferentes maneras:

1. HER-2 neu enriquecido, *basal-like* y *Claudin low*.³⁵
2. Basal 1, basal 2 (BL1 y BL2), inmunomodulador y el tipo luminal asociado a andrógenos (LAR).³⁶

Cuadro 6–2. Vías oncogénicas en carcinoma ductal *in situ*

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

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

El estudio molecular del carcinoma ductal *in situ* y otras lesiones precursoras del cáncer de mama han demostrado la existencia de dos vías moleculares en la oncogénesis mamaria (cuadro 6–2). La primera da origen a carcinomas invasores de bajo grado e involucra la atipia epitelial plana, la hiperplasia ductal atípica y el carcinoma ductal *in situ* de bajo grado. La segunda vía da origen a carcinomas invasores de alto grado e involucra a carcinomas *in situ* de alto grado sin otros precursores bien identificados.^{37,38}

Firmas moleculares del carcinoma mamario invasor

La clasificación de los tumores mamarios ha fracasado en gran medida sobre la base de los predictores tradicionales.¹ El desarrollo de terapias efectivas depende de un diagnóstico preciso, pues uno erróneo o deficiente puede conducir a los pacientes a sufrir innecesariamente por los efectos secundarios de tratamientos

no efectivos. Las firmas genómicas son una importante alternativa de precisión diagnóstica útil en un grupo de pacientes, por lo que pueden considerarse en la práctica clínica.

Firma genómica *MammaPrint* (Agendia)

MammaPrint es una prueba genómica para evaluar el riesgo de metástasis de un tumor de mama. MammaPrint se basa en la firma genómica de 70 genes utilizando solamente tejido fresco para el análisis de microarreglos (no hay datos de validación para su uso en tejido en parafina²).

La prueba fue sometida ante la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EUA, que la recomienda como una prueba pronóstica mas no predictiva.^{2,3}

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

Firma genómica *Oncotype DX* (Genomic Health)

El *Oncotype DX* es una prueba que:

- a. Cuantifica la probabilidad de recurrencia de la enfermedad en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano, HER-2 negativo, RE positivo (significado pronóstico).
- b. Evalúa el posible beneficio de cierto tipo de tratamiento, quimioterapia u hormonoterapia (significado predictivo).

Oncotype DX analiza un panel de 21 genes en cada tumor para determinar una puntuación de recurrencia ($RS \leq 10$ baja, de 11 a 25 intermedia y ≥ 26 alta). Diversos estudios farmacoeconómicos han demostrado que la prueba *Oncotype DX* es costo-efectiva en EUA, Canadá y Japón.⁶⁻⁹

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

1. NSABP B-14: *Oncotype DX* fue validado clínicamente en este estudio independiente, multicéntrico, con las muestras de pacientes.⁷
2. NSABP B-20: las muestras de tejido de cáncer de mama de este estudio clínico se utilizaron para demostrar que *Oncotype DX* puede predecir el beneficio de la quimioterapia.¹⁰

Cuadro 6–3. Recomendaciones de uso de las firmas genómicas

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

GL: ganglios linfáticos; HER-2: proteína HER-2 neu; RE: receptor de estrógenos. FDA: *Food and Drug Administration*; CLIA: *Clinical Laboratory Improvement Amendments*.

- Estudio de Kaiser permanente: en éste se demostró en un entorno comunitario que *Oncotype DX* puede predecir la probabilidad de supervivencia del cáncer de mama a 10 años.¹¹
- SWOG 8814: en pacientes RE-positivos, en su mayoría posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno, con ganglios linfáticos positivos, el estudio de la puntuación de recurrencia cuantificó la probabilidad de recurrencia del cáncer de mama y el beneficio de la quimioterapia.^{12,13}

Por otra parte, es de suma importancia el estudio TAILORx que evalúa el beneficio en adyuvancia de la quimioterapia + hormonoterapia vs. hormonoterapia en pacientes con ganglios negativos, receptores hormonales positivos y HER-2 negativo con riesgo de recurrencia intermedio (RS 11 a 25), cuyos resultados y conclusiones se publicarán en 2015 (cuadro 6–3).¹⁴

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

REFERENCIAS

- Connolly JL:** Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Pathology Case Reviews* 1998;3:241.
- Prognostic factors in breast cancer college of American pathologists' consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966–978.
- Le Doussal V, Tubiana HM, Friedman S et al.:** Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff–Bloom–Richardson. An improved score modification based on a multivariable analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer* 1989;64:1914–1921.

4. **Goldstein NS, Murphy T:** Intraductal carcinoma associated with invasive carcinoma of the breast. A comparison of the two lesions with implications for intraductal carcinoma classification systems. *Am J Clin Pathol* 1996;312–316.
5. **Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al.:** Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;15:3817–3827.
6. **Chevallier B, Roche H, Olivier JP et al.:** Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC–HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993;16:223–228.
7. **Lester SC, Bose S, Chen Y–Y et al.:** Protocol for the examination of specimens from patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:15–25.
8. **Dadmanesh F, Fan X, Dastane A et al.:** Comparative analysis of size estimation by mapping and counting number of blocks with ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:26–30.
9. **Grin A, Horne G, Ennis M, O'Malley FP:** Measuring extent of ductal carcinoma in situ in breast excision specimens. A comparison of 4 methods. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:31–37.
10. **Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH et al.:** DCIS Prognostic Index. *Cancer* 1996;77:2267–2274.
11. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma *in situ*. *Cancer* 1997;80:1798–1802.
12. **Silverstein MJ, Groshen S:** The influence of margin with on local control of ductal carcinomas *in situ* of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455–1461.
13. **Silverstein MJ:** The University of Southern California/Van Nuys prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *American J Surg* 2003;186:337–343.
14. **Wonk JH, Kopald KH, Morton DL:** The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990;125:1298–1301.
15. **Greene PC, Page DL, Fleming ID et al.:** *AJCC Cancer Staging Manual*. 6^a ed. Nueva York, Springer–Verlag, 2002.
16. **Motomura K, Nagumo S, Komoike Y et al.:** Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14:350–353.
17. **Pérez–Sánchez VM, Vela–Chávez TA, Villarreal–Colin P:** Intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer: experience at a tertiary care center in Mexico. *Med Oncol* 2010;27:233–236.
18. **Cserni G:** Pathological evaluation of sentinel lymph nodes. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:17–34.
19. **Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M et al.:** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:907–922.
20. **Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN et al.:** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118–145.
21. **Gown AM:** Current issues in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol* 2008;21:S8–S15.
22. **McCarthy KS, Miller LS, Cox EB et al.:** Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:716–721.

23. **Allred DC, Harvey JM, Berardo M et al.:** Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998;11:155–168.
24. **Cohen DA, Dabbs DJ, Cooper KL, Amin M, Jones TE et al.:** Interobserver agreement among pathologists for semiquantitative hormone receptor scoring in breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2012;138(6):796–802.
25. **Brown R:** Quality management in immunohistochemistry. En: *Quality management in anatomic pathology: promoting patient safety through systems improvement and error reduction*. The College of American Pathologists, 2005:93–110.
26. **Arnould L, Roger P, MacGrogan G et al.:** Accuracy of Her2 status determination on breast core–needle biopsies (immunohistochemistry, FISH, CISH and SISH vs FISH). *Mod Pathol* 2012;25:675–682.
27. **Perou CM, Sorlie T, Eisen MB et al.:** Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;406:747–752.
28. **Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO:** Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52:67–81.
29. **Marchio C, Reis-Filho JS:** Molecular diagnosis in breast cancer. *Diagnostic Histopathology* 2008;14:202–213.
30. **Geyer FC, Marchio C, Reis-Filho JS:** The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology* 2009;41:77–88.
31. **Barghava R, Striebel J, Beriwal S et al.:** Prevalence, morphologic features and proliferation index of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:444–455.
32. **Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.:** Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* 2011;22:1736–1747.
33. **Bertucci F, Finetti P, Cervera N et al.:** How basal are triple negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008;123:36–40.
34. **Nielsen TO, Hse FD, Jensen K et al.:** Immunohistochemical and clinical characterization of the basal–like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Can Res* 2004;10:5367–5374.
35. **Perou CM:** Molecular stratification of triple–negative breast cancers. *Oncologist* 2011;16(Suppl 1):61–70.
36. **Lehmann BD, Bauer JA, Chen X et al.:** Identification of human triple–negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750–2767.
37. **Sgroi DC:** Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2010;5:193–221.
38. **López-García MA, Geyer FC, Lacroix Triki M et al.:** Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology* 2010;57:171–192.

FIRMAS MOLECULARES DEL CARCINOMA MAMARIO INVASOR

1. **McGuire WL:** Breast cancer prognostic factors: evaluation guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:154.
2. **Hornberger J, Cosler LE, Lyman GH:** Economic analysis of targeting chemotherapy using a 21–gene RT–PCR assay in lymph–node–negative, estrogen–receptor–positive, early–stage breast cancer. *Am J Manag Care* 2005;11:313–324.
3. **Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al.:** Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530–536.

4. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108836.htm>.
5. **Cardoso F, Piccart-Gebhart M, van't Veer L, Rutgers E:** The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007;1:246–251.
6. **Cardoso F, van't Veer L, Rutgers E et al.:** Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol* 2008;26:729–735.
7. **Tsoi DT, Inoue M, Kelly CM et al.:** Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncologist* 2010;15:457–465.
8. **Kondo M, Hoshi SL, Ishiguro H et al.:** Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:175–187.
9. **Lyman GH, Cosler LE, Kuderer NM, Hornberger J:** Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer: an economic analysis based on prognostic and predictive validation studies. *Cancer* 2007;109:1011–1018.
10. **Paik S, Shak S, Tang G et al.:** Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726–3734.
11. **Cobleigh MA, Bitterman P, Baker J et al.:** *Tumor gene expression predicts distant disease-free survival (DDFS) in breast cancer patients with 10 or more positive nodes: high throughput RT-PCR assay of paraffin-embedded tumor tissues.* Presentado en el Thirty-ninth Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 31 de mayo a 3 de junio de 2003; Chicago, Abstract #3415.
12. **Albain KS, Barlow WE, Shak S et al.:** Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55–65.
13. **Andre F, Delaloge S:** First-generation genomic tests for breast cancer treatment. *Lancet Oncol* 2010;11:6–7.
14. **U. S. National Institutes of Health (ClinicalTrials.gov):** *Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (The TAILORx Trial).*
15. **Harris L, Fritsche H, Mennel R et al.:** American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287–5312.
16. **NCCN:** Clinical practice guidelines in oncology™: Breast Cancer 2013.
17. St. Gallen International Breast Cancer Expert Panel Guidelines include Oncotype DXR as predictor of chemotherapy benefit [nota de prensa]. Ginebra, Suiza, y Redwood City, California: Genomic Health, Inc., 25 de julio de 2011.

Clasificación TNM

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

Por otra parte, se hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia *in situ* o invasora subyacente debe clasificarse como Tis (Paget). La enfermedad de Paget vinculada con un carcinoma subyacente debe clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor. Esta revisión recomienda también estimar el tamaño de las neoplasias *in situ* (ductales y lobulillares), porque este parámetro puede influir en la decisión terapéutica.

Finalmente, la etapa I ha sido dividida en IA y IB; la etapa IB incluye los tumores pequeños (T1) que tienen exclusivamente micrometástasis en ganglios linfáticos (N1m1) (cuadro 7-1).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO Y MANEJO INTERDISCIPLINARIO

El tratamiento del cáncer mamario es complejo y requiere la participación de un

Cuadro 7–1. Clasificación TNM

Tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No existe prueba de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (CDIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	El tumor mide > 1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	El tumor mide > 5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	El tumor mide > 10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	El tumor mide > 20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión
T4	El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o la piel (ulceración o nódulos cutáneos)
T4a	Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales
T4b	Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos, T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios linfáticos	
N	Ganglios linfáticos regionales (clínico)
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente)
N0	Sin ganglios linfáticos regionales palpables
N1	Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles
N2	Metástasis a ganglio(s) axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras, o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares palpables
N2a	Metástasis en ganglio(s) axilares fijos entre sí o a otras estructuras
N2b	Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares
N3	Metástasis a ganglio(s) linfáticos infraclaviculares homolaterales o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilares palpables o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios
N3a	Metástasis a ganglio(s) infraclavicular homolateral y ganglio(s) axilares

Cuadro 7-1. Clasificación TNM (continuación)

N3b	Metástasis a ganglio(s) de la mama interna y axilares homolaterales
N3c	Metástasis a ganglio(s) supraclaviculares homolaterales
pN	Ganglios linfáticos regionales (patológico)
pNX	No se estudiaron los ganglios regionales
pN0	Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores a 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal
pN0(i-)	Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa
pN0(i+)	Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores a 0.2 mm
pN0(mol-)	Sin metástasis por histopatología ni estudios de RT-PCR
pN0(mol+)	Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudios de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn)
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes
pN1mi	Micrometástasis (mayor a 0.2 mm y no mayor a 2 mm)
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios axilares
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica
pN1c	Metástasis en ganglios de cadena mama interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mama interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno con diámetro mayor a 0.2 mm
pN2b	Metástasis en ganglios de cadena mama 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 mama interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mama interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor a 2 mm, o bien metástasis a ganglios infraclaviculares Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III)

Cuadro 7–1. Clasificación TNM (continuación)

pN3b	Metástasis en ganglios clínicamente evidentes en cadena mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópica de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglio centinela pero no evidentes clínicamente (clínicamente evidentes significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen)		
pN3c	Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales		
Metástasis a distancia			
MX	No evaluable		
M0	Sin metástasis a distancia		
M1	Con metástasis a distancia		
RT–PCR: Transcriptasa reversa–reacción en cadena de la polimerasa.			
Estadificación			
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1 mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1 mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIB	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

equipo multidisciplinario para poder ofrecerles un tratamiento óptimo a las pacientes con ese diagnóstico.

Tanto los cirujanos como los oncólogos médicos, los radioterapeutas y los restantes especialistas presentes en la reunión coincidieron en hacer hincapié en la importancia de este trabajo en conjunto.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER MAMARIO Y MANEJO INTERDISCIPLINARIO

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

REFERENCIAS

1. **Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al.:** *AJCC cancer staging manual*. 7ª ed. Nueva York, Springer, 2010:347–376.

Carcinoma *in situ*

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

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

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

Inicialmente se sospecha la existencia de estos carcinomas a raíz de un hallazgo mastográfico anormal (microcalcificaciones, masa o una densa área asimétrica) o por la existencia de un tumor palpable o de secreción por el pezón. Una forma de presentación poco frecuente podría ser la enfermedad de Paget.

El diagnóstico histológico y la determinación de la extensión (tamaño) son indispensables para la selección de la terapéutica adecuada, por lo que muchas veces, sobre todo en lesiones pequeñas, el tratamiento se efectuará en dos tiempos. La radiografía de la pieza operatoria es un método útil para verificar la excisión 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 con frecuencia dentro de los ductos de manera discontinua y que la extensión es a menudo mayor que la visualizada en la mastografía o que la calculada por la clínica.

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

1. Tamaño tumoral:
 - 1 a 15 mm: calificación 1.
 - 16 a 40 mm: calificación 2.
 - > 40 mm: calificación 3.
2. Margen tumoral:
 - > 10 mm: calificación 1.
 - 1 a 10 mm: calificación 2.
 - < 1 mm: calificación 3.
3. Clasificación histopatológica:
 - Grado nuclear 1 o 2 sin necrosis: calificación 1 (bajo grado).
 - Grado nuclear 1 o 2 con necrosis: calificación 2.
 - Grado nuclear 3 con o sin necrosis: calificación 3 (alto grado).
4. Edad de la paciente:
 - > 60 años: calificación 1.
 - De 40 a 60 años: calificación 2.
 - < 40 años: calificación 3.

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

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

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

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

En los casos tratados con cirugía conservadora y que requieran radioterapia, ésta será administrada solamente a la mama, en dosis de 50 Gy.⁴ A las pacientes

tratadas con cirugía conservadora y que se considera que no requieren radioterapia complementaria deberá informárseles de los riesgos y beneficios. No está indicada la radioterapia en las zonas ganglionares.⁴

Indicaciones para mastectomía total

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

Ganglio centinela en el carcinoma *in situ*

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

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

Tratamiento con tamoxifeno⁵

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

Seguimiento

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

tes de la radioterapia, para verificar la excisión completa de la lesión. En los casos que no requieran radioterapia posoperatoria se realizará tan pronto como se considere que el estudio es tolerado por la paciente. Posteriormente se efectuará cada año una mastografía. En los centros especializados, un equipo interdisciplinario podrá valorar en casos especiales la mastectomía profiláctica bilateral, la cual ha demostrado ser segura y eficaz al reducir la posibilidad de un cáncer en el futuro en mujeres asintomáticas con alto riesgo.⁶

CARCINOMA LOBULILLAR *IN SITU* (CLIS)

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

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

REFERENCIAS

1. Índice pronóstico de la Universidad del Sur de California/Van Nuys. *Am J Surg* 2003;186:337–343.
2. Wang SY, Chu H, Shamlivan T *et al.*: Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma *in situ*. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(7):507–516.
3. Badruddoja M: Ductal carcinoma *in situ* of the breast: a surgical perspective. *Int J Surg Oncol* 2012;761364.
4. Houghton J, George WD, Cuzick J *et al.*: Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma *in situ* of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362(9378):95–102.

5. **Allred D, Bryant J, Land S *et al.***: Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: findings from NSABP protocol B-24. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(Suppl 1):S36[A30].
6. **Di Saverio S, Catena F, Santini D *et al.***: 259 patients with DCIS of the breast applying USC/Van Nuys prognostic index: a retrospective review with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109(3):405-416.

Estudio de los estadios I y II

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

- Historia clínica completa dirigida. Se deberá hacer énfasis en:
 - a. Antecedentes familiares de cáncer mamario, ovario, páncreas y colon.
 - b. Factores de riesgo para cáncer mamario.
 - c. Interrogatorio cuidadoso sobre síntomas que denoten metástasis viscerales u óseas.

La exploración debe hacer notar el tamaño, la localización y las características del tumor, así como la presencia de otros signos mamarios, además de presencia o ausencia de adenomegalias de regiones linfoportadoras.

Deben mencionarse las condiciones de la mama contralateral.

- Estadificación del tumor por el sistema TNM y pTpNpM.
- Exámenes de laboratorio generales.
- Radiografía posteroanterior de tórax.
- Mastografía bilateral en proyecciones cefalocaudal y lateral oblicua.

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

En una lesión sospechosa se recomienda realizar una biopsia preoperatoria antes del tratamiento definitivo, con mínima invasión o por marcaje, de tal manera

que se documente el diagnóstico con estudio citológico o histológico, el cual también se puede obtener a través de un estudio transoperatorio.

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

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

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

Modalidades de tratamiento quirúrgico en estadios I y II

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

- a. Tratamiento conservador. Implica una resección tridimensional del tumor primario y el tejido sano circundante, con márgenes libres de tumor y tratamiento de la región axilar correspondiente. Tiene como objetivo la resección amplia del tumor primario a fin de preservar la estética de la mama.
- b. Tratamiento radical. Mastectomía radical modificada.⁴⁻⁶

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

a. Tratamiento conservador:

Incluye cirugía, radioterapia y, en la mayoría de los casos, terapia adyuvante sistémica. El éxito de este manejo se basa en la selección óptima de las pacientes y 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 locorregional respecto de la mastectomía radical, pero con la importante ventaja de preservar la mama.

1. Indicaciones.

- Pacientes en estadios I y II con tumor primario ≤ 3 cm y que deseen conservar la mama, aceptando el tratamiento con radioterapia después de la cirugía.

- En casos muy seleccionados, las mujeres con tumores > 3 cm y aun > 5 cm (T3) pueden iniciar su tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para disminuir el tamaño del primario y poder realizar una cirugía conservadora.
2. **Contraindicaciones absolutas.**
 - Imposibilidad de obtener márgenes negativos.
 - Multicentricidad clínica o radiológica.
 - Incapacidad de obtener un resultado cosmético adecuado por la relación mama–tumor y la localización. Sin embargo, podría considerarse la aplicación de técnicas de cirugía oncoplástica que permiten el desplazamiento de tejidos fibroglandulares con resultados cosméticos adecuados.
 - Primer trimestre del embarazo.
 - No contar con radioterapia o haberla recibido previamente.
 - Rechazo explícito de la paciente.
 3. **Contraindicaciones relativas.**
 - Enfermedad de Paget.
 - Mujeres < 40 años de edad.
 - Colagenopatías (esclerodermia y lupus).
 4. **Condiciones para efectuar el tratamiento conservador.**
 - Contar con el consentimiento informado y firmado por la paciente.
 - El tratamiento debe realizarlo un cirujano oncólogo con entrenamiento y experiencia en el manejo conservador del cáncer mamario.
 - Contar con un patólogo calificado que conozca y utilice los marcadores histopronósticos.
 - Tener acceso a tratamiento con radioterapia.

Si la paciente es candidata y acepta la quimioterapia neoadyuvante con el fin de efectuar tratamiento conservador, es de mucha utilidad delimitar el sitio y el tamaño del tumor original. Esto se realiza con frecuencia mediante un tatuaje en la piel de la mama, ya que la efectividad de la quimioterapia podría dificultar la localización de la neoplasia si la respuesta clínica fuera mayor o completa.⁵

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

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

La radioterapia no sustituye a un tratamiento quirúrgico inadecuado.
 5. **Técnica quirúrgica.**

- Se deberá efectuar la resección tridimensional del tumor con un margen periférico de al menos 3 mm. El marcaje de los bordes quirúrgicos es indispensable para una adecuada valoración de los límites de resección, además de la evaluación radiográfica del espécimen en el mastógrafo o con ultrasonido (o con ambos), así como la del patólogo, durante el acto quirúrgico. En forma obligada debe efectuarse concomitantemente el tratamiento quirúrgico de la axila.
- Para facilitar el trabajo del radioterapeuta es recomendable dejar grapas metálicas que delimiten el área de resección en la glándula mamaria, ya que la sobredosis de radiación puede ser más precisa de esta manera.
- Debe buscarse un adecuado resultado cosmético de la mama sin comprometer el tratamiento oncológico.
- Existen nuevas técnicas de cirugía oncoplástica que han permitido resecciones de tumores de mayor tamaño con un resultado cosmético apropiado. Para ello se utilizan procedimientos de cirugía plástica, que son realizados por cirujanos con experiencia o con el apoyo de cirujanos plásticos sin menoscabo del control oncológico.

b. Tratamiento radical:

- El tratamiento quirúrgico es la mastectomía radical modificada (Patey, Madden o preservadoras de piel).
- La mujer que es sometida a una mastectomía radical debe ser informada de la posibilidad de reconstrucción mamaria. El momento adecuado y la técnica de reconstrucción deben ser discutidos con la paciente y el cirujano plástico reconstructor que forma parte del equipo multidisciplinario.

1. Indicaciones para mastectomía radical modificada.

- Preferencia de la paciente luego de tener una información completa de sus opciones quirúrgicas.
- Enfermedad multicéntrica.
- Relación mama–tumor desfavorable.
- Dificultad para un seguimiento adecuado.
- Sin posibilidades de administrar radioterapia posoperatoria.
- Cursar el primer trimestre del embarazo.

2. Mastectomía preservadora de piel.

- Esta técnica, que requiere mayor experiencia, consiste en la práctica de la misma mastectomía radical modificada pero preservando la mayor cantidad de piel posible, resecaando el complejo areola–pezón y respetando el surco mamario.^{1–3,7}

La disección axilar podrá realizarse mediante incisiones separadas. Se deben planear las incisiones y la resección del sitio de la biopsia previa y programar a la paciente para reconstrucción inmediata mediante tejido

autólogo o material protésico. Esto redundará en un mejor resultado cosmético, reducción de costos y un menor efecto psicológico, sin disminuir el control oncológico.

CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA

La cirugía oncoplástica de mama es un abordaje del tratamiento conservador que permite efectuar la escisión amplia del tumor sin comprometer la imagen natural de la glándula mamaria. Se basa en la integración de técnicas de cirugía plástica para la inmediata remodelación de la mama después de la escisión amplia del cáncer, ya que el éxito de la cirugía conservadora se fundamenta en la extirpación completa del tumor, con márgenes adecuados pero preservando la apariencia natural.

El factor limitante es la cantidad del tejido extirpado, no sólo en términos absolutos sino en relación con la localización del tumor y el tamaño de la mama.

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

Clough y col.¹ proponen clasificar las técnicas oncoplásticas en dos grupos:

1. Cuando el volumen de tejido por escindir es de menos de 20%. Estas técnicas las puede efectuar un cirujano oncólogo sin entrenamiento específico en cirugía plástica.
2. Cuando se prevé escindir de 20 a 50% del volumen mamario y se requiere reseca el exceso de piel para remodelar la mama. Estas técnicas se basan en las de mamoplastia y requieren un entrenamiento específico en cirugía oncoplástica, ya que además debe efectuarse la simetrización de la mama contralateral, en forma simultánea o diferida.

Estos procedimientos oncoplásticos han permitido ampliar las indicaciones del tratamiento conservador de la mama en pacientes que eran sometidas a mastectomía por no poder obtenerse un resultado estético adecuado después de la excisión del tumor.²⁻⁶

Los resultados óptimos se obtienen en el contexto de equipos multidisciplinarios que incluyan a cirujanos acreditados en cirugía de mama y en cirugía reconstructiva, enfocados no sólo en lograr resultados oncológicos adecuados sino en el resultado estético, en línea con los deseos de la paciente de lograr una óptima calidad de vida.⁷

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA AXILA

Las pacientes con cáncer de mama invasor en etapas clínicas I y II requieren una evaluación histopatológica del estado ganglionar. En estas condiciones se recomienda la realización del mapeo del GC y su resección para la etapificación quirúrgica de la axila clínicamente negativa.¹⁻⁴

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

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

Se requiere un equipo experimentado para la realización de la técnica del GC.¹⁰ En caso de no existir un equipo con experiencia, las pacientes con cáncer de mama invasor en estadios clínicos I y II deberán ser referidas a instituciones donde exista la posibilidad de etapificar la axila mediante GC. Se recomienda asimismo la realización de GC en los casos de carcinoma ductal *in situ* extenso que vaya a ser tratado con mastectomía, dado que en caso de documentarse carcinoma invasor en la pieza quirúrgica no será posible realizar GC.

No todas las pacientes son candidatas a la realización de un GC. Las pacientes deben tener axila clínicamente negativa o bien corroboración (mediante biopsia por aguja de corte o aspiración con aguja delgada) de que los ganglios sospechosos son negativos para enfermedad metastásica.

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

La tasa de identificación del GC después de quimioterapia neoadyuvante ha sido invariablemente más baja en pacientes que se presentaron con axila clínica-

mente positiva en comparación con aquéllas con axila negativa antes de la quimioterapia; sin embargo, algunos reportes no han encontrado estadísticamente significativa esta diferencia (88.6 vs. 97.6%). Algunos autores recomiendan la realización del GC antes del inicio de la quimioterapia neoadyuvante; el tratamiento axilar postratamiento se basa en el resultado del mismo.

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

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

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

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

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

La disección axilar de los niveles I y II se recomienda para el tratamiento de pacientes con ganglios clínica o citológicamente positivos. En caso de contar con

el recurso, en pacientes con ganglios clínicamente positivos se recomienda confirmación citológica guiada por ultrasonido. En caso de ser negativo, la paciente es candidata a mapeo linfático con GC. Si se documenta enfermedad axilar antes de la quimioterapia neoadyuvante por cualquier método (biopsia por aspiración, GC), se recomienda disección axilar al término del tratamiento.

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

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

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Introducción

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

Las ventajas de la reconstrucción inmediata son:

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

Las desventajas de la reconstrucción mamaria inmediata son:

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

Métodos disponibles para la reconstrucción mamaria

- a. Reconstrucción con materiales aloplásticos.

- b.** Reconstrucción con tejidos autólogos.
- c.** Combinación de ambos métodos.

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

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

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

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

Técnicas de reconstrucción mamaria

- a.** Reconstrucción mamaria con expansor seguida de implante¹

Indicaciones:

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

Complicaciones:

1. Del expansor:

- Infección.
- Necrosis/exposición.

2. Del implante:

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

b. Reconstrucción mamaria con tejidos autólogos (colgajos)²

Indicaciones:

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

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

Ventajas:

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

Desventajas:

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

Opciones de reconstrucción con tejido autólogo:

1. Colgado dorsal ancho.
2. Colgajo musculocutáneo recto abdominal transverso (TRAM) pediculado y colgajos libres de abdomen.
3. Colgajos libres no TRAM.

c. Reconstrucción mamaria con colgajo dorsal ancho.⁶

Ventajas:

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

Desventajas:

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

d. Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM⁷⁻⁹

Opciones vasculares:

- Pediculado en un solo músculo.
- Pediculado con ambos músculos.
- Supercargado.
- Retardado.
- Libre.

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

- De perforante (DIEP).
- Preservador de músculo.

- Basado en la arteria epigástrica inferior superficial (SIEA).
- Ventajas de los colgajos libres de abdomen vs. TRAM pediculado:^{12,13}

1. Mayor flujo sanguíneo.
 2. Menor incidencia de necrosis grasa.
 3. Menos cambios de coloración y atrofia.
 4. Mayor versatilidad para su remodelación.
 5. Menor cantidad de músculo.
 6. Menor morbilidad en el área donadora.
 7. Ausencia de abultamiento en epigastrio.
- e. Reconstrucción mamaria con colgajos libres NO TRAM¹⁴
- Glúteo superior.
 - Glúteo inferior.
 - Transverso de Gracilis (cara interna del muslo).

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

Radioterapia y reconstrucción mamaria

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

Complicaciones asociadas a la radioterapia:^{15,16}

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

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

Conclusiones

1. La cirugía reconstructiva tiene un papel muy importante en la paciente con cáncer de mama tratada con mastectomía o cirugía conservadora.
2. El manejo multidisciplinario, que incluye cirugía, radioterapia y tratamiento médico sistémico, ha permitido optimizar las posibilidades de curación

de esta enfermedad. Con el conocimiento apropiado de todos estos aspectos, el cirujano plástico podrá ofrecer a cada paciente las opciones de reconstrucción individualizadas para satisfacer sus expectativas.

MASTECTOMÍA REDUCTORA DE RIESGO

Se ha incrementado la práctica de este tipo de mastectomía, en parte por una sobreestimación del riesgo de cáncer mamario tanto por médicos como por pacientes. La mastectomía reductora de riesgo es una opción por considerar cuando éste se encuentre elevado para desarrollar cáncer de mama. Debido a que son pocas las pacientes que tendrán un beneficio en la supervivencia global, se recomienda una discusión multidisciplinaria para determinar el riesgo individual, así como las alternativas de prevención. La discusión puede ser apropiada si la paciente la solicita y en cualquiera de las siguientes condiciones:¹⁻³

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

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

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

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

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

- Miembros familiares con mutaciones conocidas de cáncer de mama.
 - Población en riesgo (mujeres judías askenazi de cualquier edad con cáncer de mama u ovario).
 - Cáncer de mama en el hombre.
 - Cáncer de ovario/trompas de Falopio /peritoneo.
2. Mutación de genes de susceptibilidad BRCA1 y 2.
 3. Otras mutaciones que de manera menos frecuente se hayan asociado a cáncer de mama, como mutaciones en los genes TP53 y PTEN (asociados con síndromes de Li–Fraumeni y Cowden).
 4. Factores de riesgo histológico (p. ej., neoplasia lobulillar *in situ*, hiperplasia atípica lobulillar y ductal).

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

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

REFERENCIAS

1. **Toth BA, Lappert P:** Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:1048.
2. **Simmons RM, Adamovich TL:** Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin N Am* 2003;83: 885.
3. **Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G et al.:** Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg* 2010;251:632.
4. **Crowe JP Jr, Kim JA, Yetman R et al.:** Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148.
5. **Alm El-Din MA, Taghian AG:** Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:229.
6. **Sabel MS:** Surgical considerations in early-stage breast cancer: lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:10.
7. **Wijayanayagam A, Kumar AS, Foster RD, Esserman LJ:** Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* 2008;143:38.

Cirugía oncoplástica

1. **Clough KB, Kaufman GJ, Nos C et al.:** Improving breast cancer surgery: a classification

and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1375–1391.

2. **Giacalone PL, Roger P, Dubon O et al.:** Comparative study of the accuracy of breast reconstruction in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;14(2):605–614.
3. **Rietjens M, Urban CA, Petit JY et al.:** Long-term oncologic results of breast conservative treatment with oncoplastic surgery. *Breast* 2007;16(4):387–395.
4. **Acea Nebril B:** *Técnicas oncoplásticas en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama*. 2ª ed. Amsterdam, Elsevier Masson, 2009.
5. **Staub G, Fitoussi A, Falcon MC, Salmon RJ:** Breast cancer surgery: use of mammoplasty. Results. Series of 298 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2007;53(2):124–134.
6. **Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY:** *Atlas of breast surgery*. Berlin, Springer-Verlag, 2006.
7. **Andree C, Farhadi J, Goosens D et al.:** A position statement on optimizing the role of oncoplastic breast surgery. *Eplasty* 2012;12e40:356–360.

Tratamiento quirúrgico de la axila

1. **Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al.:** American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703–7720.
2. **Cox CE:** Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:67S–70S.
3. **Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al.:** Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927–933.
4. **Kuehn T, Vogl FD, Helms G et al.:** Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252–259.
5. **Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al.:** A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546–553.
6. **Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al.:** Randomized multicenter trial of the sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:599–609.
7. **Kargožaran H, Shah M, Li Y et al.:** Concordance of peritumoral technetium 99m colloid and subareolar blue dye injection in breast cancer sentinel lymph node biopsy. *J Surg Res* 2007;143:126–129.
8. **Gipponi M, Bassetti C, Canavese G et al.:** Sentinel node biopsy in breast cancer: validation study and comparison of blue dye alone with triple modality localization. *A NZ J Surg* 2003;73:815–818.
9. **Krikanova M, Biggar M, Moss D et al.:** Accuracy of sentinel node biopsy for breast cancer using blue dye alone. *Breast J* 2010;16:384–388.
10. **DuPont E, Cox C, Shivers S et al.:** Learning curves and breast cancer lymphatic zapping: institutional volume index. *J Surg Res* 2001;97:92–96.
11. **Alvarado R, Yi M, Le Petross H et al.:** The role of sentinel node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3177–3184.
12. **Takei H, Yoshida T, Kurosumi M et al.:** Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant

- chemotherapy predicts pathological axillary lymph node status in breast cancer patients with clinically positive axillary lymph nodes at presentation. *Int J Clin Oncol* 2012;8(3): 547–553.
13. **Schwartz GF, Tannenbaum JE, Jernigan AM et al.:** Axillary sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer* 2010;116:1243–1251.
 14. **Gimbergues P, Abrial C, Durando X et al.:** Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1316–1321.
 15. **Cote R, Giuliano AE, Hawes D et al.:** ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28; abstract CRA504.
 16. **Hunt KK, Ballman KV, McCall LM et al.:** Factors associated with local–regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg* 2012;256:428–436.
 17. **Katz A, Smith BL, Golsham M et al.:** Nomogram for the prediction of having four or more involved nodes for sentinel lymph node–positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 2093–2098.
 18. **Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV et al.:** Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:569–575.

Reconstrucción mamaria

1. **Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ et al.:** A paradigm shift in U. S. breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg* 2013;131:15–23.
2. **Chang EL, Liu TS, Festekjian JH et al.:** Effects of radiation therapy for breast cancer based on type of free flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(1):1–8.
3. **Card A, Crosby MA, Liu J et al.:** Reduced incidence of breast cancer–related lymphedema following mastectomy and breast reconstruction versus mastectomy alone. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(6):1169–1178.
4. **Garvey PB, Villa MT, Rozanski AT et al.:** The advantages of free abdominal–based flaps over implants for breast reconstruction in obese patients. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(6): 991–1000.
5. **Seth AK, Hirsch EM, Kim JYS et al.:** Long–term outcomes following fat grafting in prosthetic breast reconstruction: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(5):984–990.
6. **Parikh RP, Doren EL, Mooney BS et al.:** Differentiating fat necrosis from recurrent malignancy in fat–grafted breasts: an imaging classification system to guide management. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):761–772.
7. **Kronowitz SJ:** Current status of implant–based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(4):513–523.
8. **Kronowitz SJ:** Current status of autologous tissue–based breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2012;130(2):282–292.
9. **Hu E, Alderman AK:** Breast reconstruction. *Surg Clin N Am* 2007;87:453–467.
10. **Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, Allen RJ:** Breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator flap: history and an update on current technique. *J Plastic, Reconstr Aesth Surg* 2006;59:571–579.
11. **Blondeel N, Vanderstraeten GG, Monstrey SJ et al.:** The donor site morbidity of free

- DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 1997;50(5):322–330.
12. **Nahabedian MY, Momen B, Galdino G et al.:** Breast reconstruction with the free TRAM or DIEP flap: patient selection, choice of flap, and outcome. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(2):466–475.
 13. **Evans GRD, David CL, Loyer EM et al.:** The long-term effects of internal mammary chain irradiation and its role in the vascular supply of the pedicled transverse rectus abdominis musculocutaneous flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1995;35:342–348.
 14. **Neligan PC:** Preoperative imaging techniques for perforator selection in abdomen-based microsurgical breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2010;37(4):581–591.
 15. **Padubidri AN, Yetman R, Browne E et al.:** Complications of postmastectomy breast reconstructions in smokers, ex-smokers, and nonsmokers. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(2):342–349.
 16. **Santamaría Linares E, Ramírez Ugalde MT, Ochoa Carrillo F, Fuentes Albuero A:** Reconstrucción mamaria con colgajo TRAM libre. ¿Se justifica el riesgo? *Cir Plast* 2001;11:49–60.

Mastectomía reductora de riesgo

1. **Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW:** Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2009;59:27–41.
2. NCCN Practice Guidelines in Oncology: *Breast cancer screening and diagnosis*, 2012.
3. NCCN Practice Guidelines in Oncology: *Hereditary breast and/or ovarian cancer*, 2012.
4. **Dragun AE, Pan J, Riley EC et al.:** Increasing use of elective mastectomy and contralateral prophylactic surgery among breast conservation candidates. *J Clin Oncol* 2012.
5. **Chung A, Huynh K, Lawrence C et al.:** Comparison of patients' characteristics and outcome of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2600–2606.

Tratamiento sistémico adyuvante en etapas operables

El oncólogo clínico deberá contar con una información completa de las características del tumor para evaluar el mejor tratamiento individualizado de una paciente con cáncer mamario. En particular, la expresión (o no) de los blancos terapéuticos (los receptores hormonales y el HER-2 neu) tiene importancia trascendental para brindar un tratamiento óptimo.

INDICACIONES Y OBJETIVOS

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

- **Pacientes con ganglios positivos.** Debido al alto riesgo de recaída en este grupo, todas las pacientes con ganglios positivos deberán recibir tratamiento sistémico adyuvante sin importar el número de ganglios afectados.
- **Pacientes con ganglios negativos.** A pesar del menor riesgo en general de este grupo, entre 20 y 30% de estas pacientes tendrán recaída de la enferme-

dad, principalmente aquéllas con factores de mal pronóstico. Por lo anterior se recomienda el empleo de tratamiento adyuvante sistémico cuando exista alguna de las siguientes condiciones:⁴⁻⁶

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

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

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

- Tumor de alto grado.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Alto índice de proliferación medido por Ki-67 (> 14%).
- *Oncotype DX* con puntuación intermedia de recurrencia (18 a 30).
- Edad < 35 años.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE

La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia entre la segunda y la sexta semanas después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambas estén indicadas, se iniciará con la quimioterapia y al término de ésta se aplicará la radioterapia. Tampoco se sugiere la quimioterapia y la hormonoterapia en forma conjunta; esta última deberá comenzar hasta el término de la primera.

Tratamiento adyuvante con quimioterapia

- La quimioterapia deberá ser indicada y debidamente vigilada por un oncólogo médico, en un área adecuada y con el auxilio de una enfermera especializada en oncología y aplicación de quimioterapia. Se deberá contar con los antieméticos necesarios para disminuir la toxicidad digestiva, así como con factores estimulantes de colonias para prevenir o tratar la neutropenia.

- Se recomienda el empleo de esquemas basados en antraciclinas debido al beneficio en supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia global al compararlos con esquemas previos como el CMF.^{1,3} Asimismo, la utilización de taxanos ha demostrado un beneficio clínico independientemente de la expresión de receptores hormonales, el número de ganglios axilares afectados o el estado menstrual.^{3,7,8}
- En las pacientes con tumores triple negativos (HER-2 neu, RE y RPr negativos) actualmente se recomienda utilizar los mismos esquemas ya mencionados, dado que hasta el momento no hay evidencia para indicar otros regímenes o medicamentos.

La mayor evidencia de beneficio corresponde a los esquemas de tercera generación. Los más utilizados son los siguientes:

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

Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

Premenopáusicas

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

- El uso de inhibidores de aromatasa no está indicado en pacientes premenopáusicas.

Posmenopáusicas

Definición de menopausia. Se presenta en pacientes con ooforectomía bilateral, edad ≥ 60 años, edad ≤ 60 años y amenorrea por 12 meses o más en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno o supresión ovárica, y con niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol en rangos de posmenopausia. En caso de estar bajo tratamiento con tamoxifeno y edad ≤ 60 años, son necesarios niveles de FSH y estradiol sérico en valores de posmenopausia. La amenorrea no es indicador del estado de menopausia en las mujeres que al inicio de la quimioterapia sean premenopáusicas, por lo que se aconseja efectuar mediciones seriales de estos niveles hormonales antes de la indicación de inhibidores de aromatasa.⁴

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

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

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

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

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

Tratamiento adyuvante con terapias blanco

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu +++ por IHQ o FISH +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab por un año en combinación con la quimioterapia adyuvante ha permitido la obtención de beneficio tanto en la sobrevida libre de recaída (SLR) (razón de riesgo [HR] 0.62; intervalo

de confianza [IC] de 95% 0.56 a 0.68) como en la supervivencia global (HR 0.66; IC 95% 0.57 a 0.77).²⁶ Estos resultados han sido ampliamente demostrados en cuatro estudios prospectivos multicéntricos internacionales fase III.²⁷⁻²⁹

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

Se debe considerar el esquema TCH²⁹ (docetaxel, carboplatino y trastuzumab) por seis ciclos sin empleo de antraciclinas en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (antecedentes de disfunción cardíaca, edad mayor, hipertensión, obesidad o uso previo de antraciclinas).

Actualmente se recomienda que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea por un año, ya que las aplicaciones por menor o mayor tiempo no han demostrado mejores resultados.^{31,32} La dosis recomendada es de 8 mg/kg como impregnación y posteriormente 6 mg/kg cada tres semanas o 4 mg/kg en dosis de carga en el esquema semanal, continuando con 2 mg/kg hasta completar un año.

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

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

En el cuadro 11-1 se describe la conducta que hay que seguir para la vigilancia cardiológica y el ajuste de dosis del fármaco.

Cuadro 11-1. Conducta a seguir para la vigilancia cardiológica y ajuste de dosis del fármaco

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

LN: límite normal; FEVI: fracción de expulsión 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 el trastuzumab.

TOXICIDAD A MEDIANO Y LARGO PLAZO DERIVADA DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER MAMARIO

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

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

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

Cardiotoxicidad

Antraciclinas

Fue descrita desde hace muchos años con el uso de la doxorubicina y posteriormente con el de la epirubicina. Por lo general se presenta como una disfunción

sistólica asintomática, con disminución de la FE (17% después de 240 mg/m²).² En un porcentaje menor se presenta insuficiencia cardíaca, la cual aumenta con la dosis acumulada, siendo por lo general no reversible. Los factores de riesgo asociados son:

- Edad mayor a los 65 años.
- Historia de hipertensión o comorbilidades cardíacas.
- Dosis acumuladas altas (1% con 240 mg/m², 5% con 400 mg/m² y un incremento dramático en el riesgo a partir de 550 mg/m²).
- Historia de radiación a mediastino.
- Combinación con trastuzumab.

Recomendaciones

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

Trastuzumab

La cardiotoxicidad por trastuzumab se relaciona principalmente con su uso concomitante con antraciclinas y suele ser reversible. El manejo con betabloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejora la fracción de eyección. El daño es causado por el bloqueo del HER-2 en los miocitos cardíacos. La incidencia de falla cardíaca es de 1.5 a 5% y la de disminución asintomática de la FE es de 4 a 20%.

Los factores de riesgo son poco claros, siendo los más probables edad avanzada, FE basal de 50 a 54%, comorbilidades cardíacas y uso de medicamentos antihipertensivos.³

Recomendaciones

El monitoreo cardíaco es fundamental (cuadro 11-1).

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

Leucemia y síndrome mielodisplásico

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

Neuropatía

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

Tratamiento

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

Fatiga

Se denomina así la sensación persistente de cansancio relacionada con las terapias por cáncer, y no asociada de manera proporcional a actividades físicas. Se

presenta hasta en 80% de las pacientes tratadas con quimioterapia, persistiendo luego de 6 a 12 meses después de la finalización de la misma en 30% de los casos.

Recomendaciones

- Evaluar la presencia de fatiga a intervalos frecuentes.
- Si la fatiga es moderada–severa, descartar otras causas (recurrencia de la enfermedad, alteraciones vigilia–sueño, depresión, ansiedad, dolor, anormalidades nutricionales, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina D, etc.).

Intervenciones

- Incremento de la actividad física (actividad moderada durante 3 a 5 h a la semana a intervalos de 30 a 45 min).
- Terapia física.
- Acupuntura, masaje.
- Intervenciones psicosociales: técnicas de relajación, grupos de apoyo, etc.
- Intervenciones farmacológicas: considerarlas sólo cuando hayan sido evaluadas todas las demás opciones.
- Metilfenidato, modafinil. Estudios aleatorizados han mostrado poca eficacia en pacientes con cáncer de mama, pero puede haber mejoría en casos de fatiga severa.^{7,8}

Disfunción cognoscitiva

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

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

Síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico

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

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

Entre las intervenciones no farmacológicas se han propuesto:¹⁰

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

Insuficiencia ovárica por quimioterapia. Fertilidad, embarazo y lactancia

En la actualidad no hay un procedimiento estandarizado para la preservación de la fertilidad en la mujer que así lo desee y esté programada para recibir tratamiento por cáncer de mama.

Sin embargo, hay avances en este campo, pues ya existen clínicas de oncofertilidad que proponen criopreservación, o bien protocolos de estimulación o de protección ovárica con un buen margen de seguridad. Por otro lado, la experiencia ha demostrado que el embarazo posterior a un tratamiento por cáncer de mama es seguro y no afecta el curso de la enfermedad.

No se ha observado que la lactancia vea disminuida su calidad por estos tratamientos.

CONCLUSIONES

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

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

REFERENCIAS

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687–1717.
2. **Clarke M, Collins R, Darby S et al.**: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087–2106.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C et al.: Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379:432–444.
4. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2013*.
5. **Aebi S, Davidson T, Gruber G et al.**: Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi12–vi24.
6. **Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.**: Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736–1747.
7. **Ferguson T, Wilcken N, Vagg R et al.**: Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD004421.
8. **De Laurentiis M, Cancello G, D'Agostino D et al.**: Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:44–53.
9. **Assikis V, Buzdar A, Yang Y et al.**: A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 2003;97:2716–2723.
10. **Martin M, Villar A, Sole Calvo A et al.**: Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i. v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with

- fluorouracil and cyclophosphamide (i. v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003;14:833–842.
11. **Martin M, Rodríguez Lescure A, Ruiz A et al.:** Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805–814.
 12. **Roche H, Fumoleau P, Spielmann M et al.:** Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664–5671.
 13. **Sparano JA, Wang M, Martino S et al.:** Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663–1671.
 14. **Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al.:** Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302–2313.
 15. **Jones S, Holmes FA, O’Shaughnessy J et al.:** Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177–1183.
 16. **Citron ML, Berry DA, Cirrincione C et al.:** Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as post-operative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431–1439.
 17. **Davies C, Pan H, Godwin J et al.:** Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomized trial. *Lancet* 2013;381:805–816.
 18. **Goss PE, Ingle JN, Martino S et al.:** Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013;24:355–361.
 19. **Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N et al.:** Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomized adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711–1723.
 20. **Colleoni M, Giobbie Hurder A, Regan MM et al.:** Analyses adjusting for selective crossover show improved overall survival with adjuvant letrozole compared with tamoxifen in the BIG 1–98 study. *J Clin Oncol* 2011;29:1117–1124.
 21. **Ingle J, Dowsett M et al.:** Aromatase inhibitors versus tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *Cancer Res* 2009;69:12.
 22. **Jonat W, Gnant M, Boccardo F et al.:** Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:991–996.
 23. **Goss PE, Ingle JN, Martino S et al.:** A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793–1802.
 24. **Jin H, Tu D, Zhao N et al.:** Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718–721.
 25. **Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI et al.:** Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27. A randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1398–1404.

26. **Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F et al.:** Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2008;13:620–630.
27. **Gianni L, Dafni U, Gelber RD et al.:** Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:236–244.
28. **Romond E, Suman VJ, Jeong JH et al.:** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Research* 2012;72:S5.
29. **Slamon D, Eiermann W, Robert N et al.:** Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273–1283.
30. **Pérez EA, Suman VJ, Davidson NE et al.:** Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491–4497.
31. **Goldhirsch A, Piccart Gebhart MJ, Procter M et al.:** HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow-up. *Cancer Res* 2012;72:S5–2.
32. **Pivot X, Romieu G, Bonnefoi H et al.:** PHARE trial results of subset analysis comparing 6 to 12 months of trastuzumab in adjuvant early breast cancer. *Cancer Research* 2012;72:S5–3.

TOXICIDAD A MEDIANO Y LARGO PLAZO DERIVADA DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER MAMARIO

1. *From cancer patient to cancer survivor.* IOM (Institute of Medicine) Report 2006.
2. **Pinder M, Duan Z, Goodwin J et al.:** Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3808–3815.
3. **Romond EH, Jeong JH, Rastogi P et al.:** Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3792–3799.
4. **Patt DA, Duan Z, Fang S et al.:** Myeloid leukemia after adjuvant breast cancer therapy in older women: understanding the risk. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3871–3876.
5. **Karp JE, Blackford A, Viswanathan K et al.:** Myelodysplastic syndrome and/or acute myelogenous leukemia (MDS and/or AML) after a breast cancer diagnosis: the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) experience. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl).
6. **Schneider B, Zhao F, Wang M et al.:** Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(25):3051–3057.
7. *NCCN Clinical practice guidelines in oncology.* Cancer-related fatigue version 1.2013.
8. **Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi C:** Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, ND pain. *J Clin Oncol* 2012;30:30.
9. **Azim HA, Azanbujia E, Colozza M et al.:** Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22(9):1939–1947.
10. **Mann E, Smith MJ, Hellier J et al.:** Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomized controlled trial. *The Lancet Oncology* 2012;13:309–318.

Radioterapia adyuvante

RADIOTERAPIA POSOPERATORIA EN EL MANEJO CONSERVADOR

Las pacientes tratadas con cirugía conservadora deberán recibir radioterapia externa a la mama con dos campos tangenciales; se utilizará cobalto 60 o acelerador lineal con rayos X hasta 6 MV; la dosis será de 45 a 50.4 Gy en 25 o 28 fracciones. Se recomienda suministrar en el lecho tumoral una dosis adicional de 10 a 16 Gy,¹ ya sea con fotones, con haz de electrones o con braquiterapia intersticial, según la disponibilidad de los aparatos de radioterapia y la experiencia del radiooncólogo, ya que tal procedimiento disminuye de manera significativa la recurrencia local. Esta disminución en números absolutos es mayor en las pacientes más jóvenes.²

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

El hipofraccionamiento (dosis mayor por fracción, menor número de fracciones y menor tiempo total de tratamiento) es otra opción. Sus resultados en control local, supervivencia global, estética y eventos adversos tardíos son similares a los obtenidos con el fraccionamiento convencional.^{1,5} Sus indicaciones son: cirugía

conservadora, pacientes ≥ 50 años de edad, hasta pT1–T2, N0, márgenes negativos.

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

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

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

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

INDICACIONES DE RADIOTERAPIA A CADENAS GANGLIONARES DESPUÉS DE CIRUGÍA CONSERVADORA

Axila

Ya sea como parte del manejo conservador o de una mastectomía radical modificada, las pacientes deberán recibir radioterapia a la axila en el caso de invasión a cuatro o más ganglios. Sin embargo, en estudios aleatorizados y retrospectivos existe evidencia de que en el grupo de uno a tres ganglios positivos el beneficio de la radioterapia es igual al obtenido en el grupo de cuatro o más ganglios positivos, por lo que se recomienda valorar la irradiación adyuvante en pacientes con este número de ganglios. Aparentemente existen subgrupos de pacientes con factores de riesgo asociados en quienes es posible definir con mayor precisión la indicación: receptores hormonales negativos, invasión linfovascular, tumores de alto grado (SBR III),¹¹ T ≥ 5 cm inicial.

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

Cadena mamaria interna

No hay evidencia suficiente que sustente el beneficio terapéutico de la irradiación. Se debe tratar sólo cuando sea clínica, patológica o radiológicamente positiva. Se incluye cuando hay más de cuatro ganglios axilares positivos o con T3–T4, en especial en tumores centrales o de cuadrantes internos. No se recomienda la irradiación rutinaria de esta cadena debido a que a largo plazo se ha encontrado un aumento significativo en el riesgo de muerte por infarto de miocardio atribuible a aquélla en casos de cáncer de la mama izquierda.¹⁴ No obstante, si de acuerdo con el criterio del médico tratante existen factores de riesgo que hacen imprescindible la irradiación adyuvante de esta cadena, se deben usar técnicas modernas (planeación en 3D, combinación de haces de electrones acelerados con fotones, etc.). Se especula que las técnicas usadas en las décadas de 1970 y 1980 son las principales responsables del efecto deletéreo. Las verdaderas dimensiones del beneficio terapéutico y de los eventos adversos de la irradiación adyuvante de esta cadena se definirán mejor con los resultados de dos estudios prospectivos aleatorizados que actualmente se encuentran en marcha.¹⁵

Supraclavicular

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

Radioterapia a la pared torácica posterior a mastectomía

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

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

- Lesión primaria mayor de 5 cm.
- Invasión a la piel o a la fascia del pectoral.

- Permeación tumoral de los linfáticos dérmicos.
- Invasión linfovascular y tumores de alto grado.
- Margen quirúrgico positivo o margen a 1 mm.
- Enfermedad positiva infraclavicular o supraclavicular.

Radioterapia posterior a quimioterapia neoadyuvante

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

Radioterapia asociada a quimioterapia y a terapias blanco

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

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

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

REFERENCIAS

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

5. **Whelan T, Pignol JP, Levine M et al.:** Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513–520.
6. **McHaffie DR, Patel RR, Adkison JB et al.:** Outcomes after accelerated partial breast irradiation in patients with ASTRO consensus statement cautionary features. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2011;81:46–51.
7. **Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M et al.:** External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e271–e277.
8. **Klepczyk LC, Keene KS, de los Santos JF:** Accelerated partial breast irradiation for early stage breast cancer: controversies and current indications for use. *Curr Treat Opt Oncol* 2013;14:51–65.
9. **Wilkinson JB, Reid RE, Shaitelman SF et al.:** Outcomes of breast cancer patients with triple negative receptor status treated with accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e159–e164.
10. **Jobsen JJ, van der Palen J, Baum M et al.:** Timing of radiotherapy in breast-conserving therapy: a large prospective cohort study of node-negative breast cancer patients without adjuvant systemic therapy. *Br J Cancer* 2013.
11. **Tendulkar RD, Rehman S, Shukla ME et al.:** Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1–3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:e577–e581.
12. **Krishnan MS, Recht A, Bellon JR et al.:** Trade-offs associated with axillary lymph node dissection with breast irradiation versus breast irradiation alone in patients with a positive sentinel node in relation to the risk of non-sentinel node involvement: implications of ACO-SOG Z0011. *Breast Cancer Res Treat* 2013.
13. **Knauer M, Gnant M, Fitzal F,** en nombre de The Panel Members of the St. Wolfgang ACO/ASSO Senology Panel: Results of the First Austrian Multidisciplinary Expert Panel on Controversies in Local Treatment of Breast Cancer. *Breast Care* 2012;7:61–66.
14. **Besnard RS, Cutuli B, Fourquet A et al.:** Radiothérapie du cancer du sein infiltrant: recommandations nationales françaises. *Cancer/Radiothérapie* 2012;16:503–513.
15. **Auberdiaac P, Cartier L, Chargari C et al.:** Radiothérapie de la chaîne mammaire interne dans les cancers du sein: état des lieux. *Cancer/Radiothérapie* 2011;15:148–153.
16. **Auberdiaac P, Cartier L, Chargari C et al.:** Radiothérapie des aires ganglionnaires sur et sous claviculaire dans les cancers du sein: état des lieux. *Cancer/Radiothérapie* 2012;16:237–242.
17. **Grotenhuis BA, Klem TMAL, Vrijland WW:** Treatment outcome in breast cancer patients with ipsilateral supraclavicular lymph node metastasis at time of diagnosis: a review of the literature. *EJSO* 2012;1–6.
18. **Bellon J, Wong J:** Should response to preoperative chemotherapy affect radiotherapy recommendations after mastectomy for stage II breast cancer? *J Clin Oncol* 2012;30:3916–3920.
19. **Wang J, Shi M, Ling R:** Adjuvant chemotherapy and radiotherapy in triple-negative breast carcinoma: a prospective randomized controlled multi-center trial. *Radiother Oncol* 2011;100:200–204.
20. **Niyazi M, Maihoefer C, Krause M et al.:** Radiotherapy and new drugs—new side effect? *Radiat Oncol* 2011;6:177.
21. **Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ et al.:** Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:683–692.

22. **Selz J, Stevens D, Jouanneau L et al.:** Prognostic value of molecular subtypes, ki67 expression and impact of postmastectomy radiation therapy in breast cancer patients with negative lymph nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1123–1132.
23. **Pacelli R, Conso M, Cella L et al.:** Radiation therapy following surgery for localized breast cancer: outcome prediction by classical prognostic factors and approximated genetic subtypes. *J Radiat Res* 2012.

Tratamiento del cáncer mamario local avanzado

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

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

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

La propuesta terapéutica la definirá el grupo médico multidisciplinario y se basará en las características de cada paciente (edad, estado menstrual, enfermedades concomitantes, preferencias, etc.), en el estado clínico de la enfermedad, así como en las variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario. El tratamiento habitualmente deberá incluir quimioterapia neoadyuvante, ci-

rugía, radioterapia y eventualmente hormonoterapia en el caso de receptores hormonales positivos y trastuzumab en tumores HER-2 neu positivos.

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

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

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN PACIENTES CON ESTADIOS OPERABLES E INOPERABLES

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

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

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

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Se ha demostrado que los factores relacionados con el tratamiento neoadyuvante que se asocian con una mayor respuesta patológica completa (RPC) son: un ma-

yor número de ciclos (razón de momios [OR] 1.18, $p = 0.009$), el uso de antraciclina (OR 1.55, $p = 0.002$), taxanos (OR 1.58, $p = 0.009$) y trastuzumab (OR 3.20, $p < 0.001$) en tumores HER-2 positivos.⁷ Por lo tanto, actualmente se considera que el estándar de quimioterapia es el uso de antraciclina y taxanos \pm trastuzumab. La recomendación es aplicar toda la quimioterapia programada (de seis a ocho ciclos) antes de la cirugía.

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

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

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

TERAPIAS BLANCO EN LA NEOADYUVANCIA

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

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

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

En los primeros estudios en enfermedad metastásica, el empleo concomitante de trastuzumab con antraciclina se asoció a una alta tasa de cardiotoxicidad. Sin embargo, estudios recientes han evaluado la administración concomitante de epirrubicina y trastuzumab, observándose que no se asocia con un incremento significativo en la toxicidad cardíaca y sí con un aumento en las tasas de RPC.^{12,16-18} No obstante lo anterior, la recomendación internacional actual es emplear estos fármacos de forma secuencial. Por otro lado, se prefiere la administración concomitante de trastuzumab con paclitaxel debido al beneficio reportado en el contexto adyuvante comparado con el tratamiento secuencial.¹⁹ La recomendación ac-

tual es que las pacientes a quienes se les indique trastuzumab como parte del tratamiento neoadyuvante lo reciban de manera temprana y al menos durante nueve semanas antes de la cirugía.

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

EVALUACIÓN DE RESPUESTA DURANTE EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

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

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

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

TRATAMIENTO POSTERIOR A LA NEOADYUVANCIA

De acuerdo con la respuesta, una vez concluida la quimioterapia neoadyuvante se podrá elegir alguna de las siguientes opciones:

1. Respuesta clínica completa/parcial. Se evaluará la posibilidad de tratamiento conservador; los lineamientos para cirugía conservadora son similares a los del tratamiento inicial. Si no es elegible o deseado por la paciente, se realizará mastectomía radical modificada. El procedimiento de GC pos-quimioterapia neoadyuvante es en algunos casos una opción de manejo.
2. En caso de enfermedad estable, si el tumor es resecable deberá efectuarse tratamiento quirúrgico; en caso contrario se administrará ciclo mamario

completo de radioterapia y, dependiendo de la respuesta, podrá valorarse tratamiento quirúrgico o continuar el manejo sistémico de segunda línea, incluidos hormonoterapia o trastuzumab si están indicados.

3. Una vez efectuado el tratamiento quirúrgico y con base en el reporte histopatológico de la pieza, se valorará la mejor opción terapéutica adyuvante para la paciente. En caso de pacientes con receptores hormonales positivos se indicará hormonoterapia por al menos cinco años, y en tumores HER-2 neu positivos se continuará el trastuzumab hasta completar un año.

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

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

ASPECTOS QUIRÚRGICOS

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

Los criterios tradicionales de inoperabilidad inicial son:

- Tumor mamario fijo a la parrilla costal.
- Invasión extensa de la piel.
- Conglomerado ganglionar fijo a la pared o a una estructura irreseccable (N2).
- Metástasis supraclaviculares ipsilaterales (N3).
- Carcinoma inflamatorio.

- Edema de brazo relacionado con un conglomerado ganglionar.

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

Los criterios del manejo quirúrgico conservador después de un tratamiento neoadyuvante son:

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

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

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

ASPECTOS DE LA RADIOTERAPIA

La radioterapia en enfermedad localmente avanzada se utiliza por lo general en forma posoperatoria siguiendo las recomendaciones mencionadas para la pared

torácica y los ganglios linfáticos. Los estudios SUPREME (*Selective Use of Post-operative Radiotherapy after Mastectomy*) y MA25 del Instituto Nacional de Cancerología de Canadá seguramente aportarán información más precisa sobre el beneficio de la radioterapia posmastectomía.

Las indicaciones actuales incluyen:

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

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

Enfermedad inflamatoria

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

REFERENCIAS

1. **Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP:** Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188–194.
2. **Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al.:** Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012;30:1796–1804.
3. **Kaufmann M, Puztai L:** Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2011;117:1575–1582.
4. **Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al.:** Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1656–1664.

5. **Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al.:** Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736–1747.
6. **Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP et al.:** Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508–1516.
7. **Von Minckwitz G, Untch M, Nuesch E et al.:** Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo–adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011;125:145–156.
8. **Wildiers H, Forceville K, Paridaens R, Joensuu H:** Taxanes and anthracyclines in early breast cancer: which first? *Lancet Oncol* 2010;11:219–220.
9. **Polyzos A, Malamos N, Boukovinas I et al.:** FEC versus sequential docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with axillary node–positive early breast cancer: a randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:95–104.
10. **Bear HD, Tang G, Rastogi P et al.:** Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:310–320.
11. **Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK et al.:** Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5–fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2–positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007;13:228–233.
12. **Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V et al.:** Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2–positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2–negative cohort. *Lancet* 2010;375:377–384.
13. **Untch M, Muscholl M, Tjulandin S et al.:** First–line trastuzumab plus epirubicin and cyclophosphamide therapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer: cardiac safety and efficacy data from the Herceptin, Cyclophosphamide, and Epirubicin (HERCULES) trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1473–1480.
14. **Untch M, Fasching PA, Konecny GE et al.:** Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011;29:3351–3357.
15. **Loibl S, von Minckwitz G, Blohmer JU et al.:** S5–4: pCR as a surrogate in HER2–positive patients treated with trastuzumab. *Cancer Research* 2012;71:S5–4.
16. **Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al.:** Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2–positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676–3685.
17. **Untch M, Rezai M, Loibl S et al.:** Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2–positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol* 2010;28:2024–2031.
18. **Schneeweiss A, Chia S, Hickish T et al.:** S5–6: neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline–containing or concurrent with an anthracycline–free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Res* 2012;71(24):S5–6.
19. **Pérez EA, Suman VJ, Davidson NE et al.:** Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4491–4497.

20. **Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H et al.:** Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:633–640.
21. **Robidoux A, Tang G, Rastogi P et al.:** Evaluation of lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2+ operable breast cancer: NSABP protocol B-41. *ASCO Meeting Abstracts* 2012;LBA506.
22. **Guarneri V, Frassoldati A, Bottini A et al.:** Final results of a phase II randomized trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib, trastuzumab, or both in HER2-positive breast cancer (CHER-LOB trial). *ASCO Meeting Abstracts* 2011;507.
23. **Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al.:** Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:25–32.
24. **Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S et al.:** Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the pre-operative “Arimidex” compared to tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095–2103.
25. **Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al.:** Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527–1532.

Cirugía en enfermedad localmente avanzada

1. **Straver ME, Rutgers EJ, Rodenhuis S et al.:** The relevance of breast cancer subtypes in the outcome of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2411–2418.
2. **Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M et al.:** Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2 positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the Neoadjuvant Herceptin (NOAH) study. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:856–863.
3. **Rouzier R, Mathieu MC, Sideris L et al.:** Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer* 2004;101:918–925.
4. **Espinosa Bravo M, Sao Avilés A, Esgueva A et al.:** Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:1038–1043.
5. **Nakahara H, Yasuda Y, Machida E et al.:** MR and US imaging for breast cancer patients who underwent conservation surgery after neoadjuvant chemotherapy: comparison of triple negative breast cancer and other intrinsic subtypes. *Breast Cancer* 2011;18:152–160.
6. **Donker M, Straver ME, Rutgers EJ et al.:** Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:1218–1224.
7. **Straver ME, Rutgers EJ, Oldenburg HS et al.:** Accurate axillary lymph node dissection is feasible after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2009;198:46–50.
8. **Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA et al.:** Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need of axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250:558–566.
9. **Decker MR, Breenblatt DY, Havlena J et al.:** Impact of neoadjuvant chemotherapy on wound complications after breast surgery. *Surgery* 2012;152:382–388.

Radioterapia en enfermedad localmente avanzada

1. **Hoffma KE, Mittendorf EA, Buchholz TA:** Optimizing radiation treatment decisions for patients who receive neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *Lancet Oncol* 2012;13:e270–e276.
2. **Fowle BL, Einck JP, Kim DN et al.** para Athena Breast Health Network: Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II–III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):494–503.
3. **Abrous Anane S, Savignoni A, Daveau C:** Traitement locoregional du cancer du sein inflammatoire après chimiothérapie néoadjuvante. *Cancer Radiother* 2011;15:654–662.
4. **Makower D, Sparano JA:** How do I treat inflammatory breast cancer. *Curr Treat Op Oncol* 2012.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico

INTRODUCCIÓN

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

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

Las metas del tratamiento en el cáncer mamario metastásico son:

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

Los factores clínico–patológicos más importantes para decidir la mejor estrategia terapéutica son:^{4,5}

- Edad.
- Síntomas relacionados con la enfermedad y el estado funcional.
- Enfermedades concomitantes.
- Intervalo libre de enfermedad.
- Número y localización de metástasis.

- Tratamiento previo y respuesta al mismo.
- Receptores hormonales y HER-2.
- Preferencia de la paciente.

En quienes experimenten recurrencia tumoral se recomienda realizar una biopsia de un sitio metastásico para confirmar el diagnóstico y determinar el estado de receptores hormonales y HER-2, ya que se ha demostrado que un porcentaje de pacientes cambia su inmunofenotipo: en los receptores hormonales alrededor de 40% y en el HER-2 neu de 10 a 15%. Lo anterior tiene como resultado un cambio en el plan de manejo en 25 a 37% de los casos, evitando tratamientos insuficientes o excesivos.⁶

TRATAMIENTO DE ACUERDO CON EL SUBTIPO DE CÁNCER DE MAMA

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

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

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

Tratamiento hormonal en premenopáusicas

El tamoxifeno es el tratamiento de primera línea en pacientes sin hormonoterapia previa. En caso de progresión con tamoxifeno, pero con respuesta inicial objetiva a éste o cuando las pacientes hayan recibido terapia adyuvante previa reciente con este fármaco, o exhiban intolerancia al mismo, se podrá indicar la ablación o la supresión ovárica. Si existe progresión, ver el apartado de tratamiento hormonal adyuvante en pacientes posmenopáusicas.¹⁻³

Tratamiento hormonal en posmenopáusicas

El tratamiento recomendado de primera línea es con inhibidores de aromatasa o con tamoxifeno.^{4,5} La elección dependerá de la disponibilidad de los fármacos y

de condiciones comórbidas de las pacientes; en caso de haberse utilizado previamente el tamoxifeno, lo indicado en segunda línea son los inhibidores de aromatasa. Si las pacientes ya recibieron tamoxifeno o inhibidores de aromatasa no esteroideos (anastrozol o letrozol), son varias las opciones de tratamiento:

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

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

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

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

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

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

Para elegir el mejor tratamiento deberán considerarse varios factores, entre los que figuran el tratamiento adyuvante previo (cuadro 14-1) y el intervalo de ter-

Cuadro 14–1. Recomendaciones para el tratamiento con quimioterapia del cáncer de mama metastásico RE positivo, resistente a hormonas y triple negativo

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

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

minación de la adyuvancia (menor o mayor a un año), ya que en aquellas pacientes que recayeron después de un año, la primera línea de quimioterapia podría incluir medicamentos suministrados previamente.

Las pacientes con tumores triple negativos tienen como única opción de tratamiento la quimioterapia, sin que sea posible recomendar en la actualidad un esquema específico.

Quimioterapia de primera línea: ¿En combinación o secuencial?

La piedra angular de los esquemas de primera línea son los que contienen antraciclinas.^{1,2} Sin embargo, en caso de que ya hayan sido administradas en la adyuvancia o en la recaída temprana, se recomienda utilizar docetaxel/capecitabina o paclitaxel/gemcitabina, ya que ambos esquemas se han asociado a mayor supervivencia global y a intervalo libre de progresión comparados con el taxano solo.^{3–5} Ambos esquemas exhiben igual eficacia,⁶ por lo que la decisión sobre cuál elegir dependerá de los recursos de cada institución y de las características de las pacientes.⁷

En los casos en los que no existan síntomas importantes por paliar, enfermedad no visceral o de lenta evolución, se puede elegir tratamiento secuencial iniciando con taxano en monoterapia.^{8–10} En caso de elegir paclitaxel se recomienda su uso semanal.

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

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

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

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

Cáncer de mama metastásico HER-2 neu positivo

En septiembre de 2012 la FDA y la COFEPRIS aprobaron en México el uso de pertuzumab, anticuerpo monoclonal anti HER-2 dirigido al subdominio del receptor responsable de la dimerización de los receptores de la familia EGFR, basándose en los resultados publicados por el estudio CLEOPATRA.¹ Actualmente el tratamiento ideal recomendado de primera línea es la combinación de pertuzumab, trastuzumab y docetaxel,² ya que este esquema demostró mayor número de respuestas objetivas (80.2 *vs.* 69.3%), tiempo libre de progresión (18.5 *vs.* 12.4 meses), así como prolongación de la supervivencia global (razón de riesgo [HR] = 0.66; *p* = 0.0008) en comparación con taxanos combinados con trastuzumab. En caso de no tener disponibilidad del pertuzumab, el uso de taxanos y trastuzumab continúa siendo una opción apropiada.^{3,4} Es importante mencionar que si se usan las antraciclinas no deberán utilizarse simultáneamente con el trastuzumab, debido al importante incremento de cardiotoxicidad reportado.³

En pacientes con falla o progresión al utilizar la combinación anteriormente recomendada, o con recaída durante o después de una terapia adyuvante, se ha observado que HER-2 neu es aún sensible como blanco terapéutico, por lo que se recomienda continuar un tratamiento que incluya una terapia anti HER-2 combinada con quimioterapia o con combinación de terapias blanco (p. ej., trastuzumab + quimioterapia estándar para segunda y tercera línea^{5,6} o lapatinib con capecitabina,⁷ e incluso la combinación de dos terapias anti HER-2 neu, como trastuzumab y lapatinib).⁸

Otras terapias biológicas

Bevacizumab

El uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico ha sido un tema controvertido. El reporte inicial de tres

estudios fase III (E2100¹ del *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG], AVADO,² RIBBON-1)³ demostró un aumento en la tasa de respuesta, en la supervivencia libre de progresión (6.7 vs. 9.2 meses) y una reducción de 36% en el riesgo relativo de recaída (HR = 0.64; IC 95%: 0.57 a 0.71). Un metaanálisis confirmó el beneficio en términos de tiempo libre de progresión.⁴

Por otra parte, en análisis realizados en distintos subgrupos de riesgo se demostró que las pacientes tratadas con taxanos en adyuvancia y aquellas con tumores triple negativos obtuvieron un importante beneficio con la adición de bevacizumab, que incluso resultó significativo para la supervivencia global (15 vs. 25.6 meses, $p = 0.0247$).

Estos datos son relevantes, pues en un metaanálisis de las pacientes con tumores triple negativos, la supervivencia libre de progresión en la rama con bevacizumab alcanzó 8.1 meses,⁴ lo cual rara vez se ha observado en otros estudios realizados en pacientes con este subtipo de alto riesgo.

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

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

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

Trastuzumab emtansina

Este agente (T-DM1) es un anticuerpo conjugado, aprobado hace poco tiempo por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER-2 tratado previamente con trastuzumab y taxano.

La aprobación se basó en los resultados del estudio EMILIA,⁵ que demostraron beneficio en supervivencia libre de progresión (9.6 vs. 6.4 meses, HR 0.65, $p = 0.0001$) y supervivencia global (30.9 vs. 25.1 meses, HR 0.68, $p = 0.0006$) al comparar T-DM1 con lapatinib/capecitabina, por lo que es una opción aceptable si se tiene acceso a este medicamento.

Papel de la cirugía en el cáncer de mama metastásico

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

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

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

Resección de enfermedad metastásica

Metástasis hepáticas

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

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

Basándose en lo anterior, para la resección o la ablación de metástasis hepáticas por cáncer de mama debe considerarse a las pacientes con receptores positivos, intervalo libre de enfermedad > 1 año con una buena respuesta a la quimioterapia preoperatoria, y metástasis única u oligometástasis en la que sea posible resección R0.²⁻⁴

Metástasis pulmonares

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

Un hallazgo común a la mayoría de los estudios que evalúan el papel de la resección de las metástasis pulmonares es que el intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y la aparición de metástasis pulmonares impacta de manera muy significativa en la supervivencia. Otros factores asociados a la mejoría en la supervivencia han sido los RE positivos, positividad para HER-2 neu y metástasis solitarias.^{5,6} Al igual que en el caso de las metástasis hepáticas, se debe considerar que son candidatas a metastasectomía pulmonar las pacientes con metástasis únicas e intervalo libre de enfermedad prolongado.

Otros sitios metastásicos

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

Resección del tumor primario en enfermedad metastásica

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

Todos los estudios que evalúan este problema son retrospectivos y las pacientes seleccionadas para cirugía no lo fueron en forma aleatoria, sino seleccionadas

por el médico tratante, por lo general basándose en una menor carga tumoral, ausencia de metástasis viscerales y edad más joven, entre otros factores. Algunos estudios que han controlado estadísticamente estas variables no han encontrado beneficio por la remoción del tumor, por lo que debe esperarse los resultados de los estudios prospectivos aleatorizados en curso, indispensables para saber si el tratamiento locorregional puede mejorar el pronóstico en las pacientes con cáncer de mama metastásico.¹²⁻¹⁴

Por lo tanto, hoy en día se recomendaría la resección del tumor primario en presencia de metástasis con fines paliativos (ulceración o inminente ulceración del tumor primario) para mejorar la calidad de vida, sin impacto en la supervivencia. Los datos disponibles indican que es razonable seleccionar a pacientes con características clínicas favorables, específicamente: edad joven, buen estado general, enfermedad con receptores hormonales positivos, con tan sólo enfermedad ósea y con volumen tumoral limitado, o bien que hayan recibido tratamiento sistémico inicial y que hayan presentado una respuesta excelente, para ser sometidas a tratamiento locorregional.^{15,16}

Resección paliativa del tumor primario en enfermedad metastásica

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

Papel de la radioterapia en la enfermedad metastásica

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

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

La indicación principal es en pacientes con las siguientes características: lesión única sin enfermedad extracraneal, primario controlado, lesión < 3 cm con desplazamiento de la línea media < 1 cm e índice de Karnofsky ≥ 70 y que hayan sido sometidas a cirugía o radiocirugía de la lesión, ya que ello aumenta la supervivencia en comparación con la que resulta de la radioterapia holocraneal como

único tratamiento.³ Aun en casos menos favorables de lesión única, la radioterapia holocraneal agregada a la cirugía o radiocirugía disminuye la recurrencia local y la muerte por causa neurológica.^{4,5} La carcinomatosis meníngea es tratada con fines paliativos.

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

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

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

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

Bifosfonatos en metástasis óseas

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

Las pacientes con evidencia radiográfica de metástasis óseas deben recibir tratamiento, ya sea con ácido zoledrónico (4 mg por vía intravenosa [IV] en 15 min) o con pamidronato (90 mg IV en 2 h) cada tres a cuatro semanas por un periodo de dos años, valorando su continuación de acuerdo con la presencia o no de enfermedad ósea y la función renal.

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

Bifosfonatos en adyuvancia

La información sobre los bifosfonatos como terapia adyuvante para prevenir me-

tástasis óseas no es uniforme y la efectividad de estos agentes permanece incierta, por lo que en la actualidad no es posible recomendarlos.^{2,3}

Pérdida ósea relacionada con los inhibidores de aromatasa

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

Denosumab

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

En un estudio en el que se valoró el ácido zoledrónico 4 mg IV vs. denosumab 120 mg SC cada cuatro semanas en el escenario metastásico se observó un beneficio de 18% en el tiempo transcurrido antes del primer evento esquelético (HR 0.82, IC 95% 0.71 a 0.95), sin diferencias en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión entre los dos medicamentos.¹⁰ Denosumab está aprobado para el tratamiento de pérdida mineral ósea¹¹ y el tratamiento de las metástasis óseas.

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

- Valoración oral previa a su administración.
- Examen de la cavidad oral cada 6 a 12 meses.
- Evitar las cirugías dentales durante el tratamiento.
- Evitarlos en pacientes con infecciones preexistentes o con mala higiene oral.
- Solicitar química sanguínea (creatinina sérica) antes de cada aplicación.
- El ácido zoledrónico está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/min.
- Suplementos de calcio por lo menos 500 mg/día y vitamina D al menos 400 UI/día al inicio del tratamiento y durante el mismo.

Si bien el denosumab prolongó el tiempo del primer evento esquelético comparado con el ácido zoledrónico, no hubo diferencia en la supervivencia global y en

la libre progresión entre los medicamentos, por lo que la recomendación de este consenso es que la elección quede a juicio del oncólogo médico de acuerdo con el perfil de toxicidad, la función renal y la accesibilidad de los fármacos.

REFERENCIAS

1. **Beslija S, Boneterre H, Burstein J et al.:** Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1771–1785.
2. **Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y et al.:** The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007;110:973–979.
3. **Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL et al.:** Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004;100:44–52.
4. **Simmons C, Miller N, Geddie W et al.:** Does confirmatory tumor biopsy after the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol* 2009;20:1499–1504.
5. **Hammond E, Hayes D, Dowsett M et al.:** American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendation for immune histochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2784–2795.
6. **Amir E, Miller N, Geddie W et al.:** Do the results of metastatic breast cancer biopsies affect patient survival outcomes? Results from a large prospective trial. *Cancer Res* 2010; abstract PD10–05.

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

1. **Osborne CK:** Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609–1618.
2. **Boccardo F, Rubagotti A, Perrota A et al.:** Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of multicentric Italian Study. *Ann Oncol* 1994;5:337–342.
3. **Klijn J, Blamey RW, Boccardo F et al.:** Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343–353.
4. **Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP:** Survival with aromatase inhibitors and activators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1285–1291.
5. **Mouridsen H, Gersanovich M, Sun Y et al.:** Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101–2109.
6. **Lonning PE, Bajetta E, Murray R et al.:** Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234–2244.
7. **Chia S, Gradishar W, Mauriac L et al.:** Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664–1670.

8. **Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L et al.:** CONFIRM: a phase III, randomized, parallel-group, trial comparing fulvestrant 250 mg vs. fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, diciembre de 2009, San Antonio Texas, Abstract 25.
9. **Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L et al.:** Final analysis of overall survival for the phase III CONFIRM trial: fulvestrant 500 mg versus 250 mg. *Cancer Res* 2012;72:S1-S4.
10. **Piccart M, Baselga J, Noguchi S et al.:** Final progression-free survival analysis of BOLERO-2: a phase III trial of everolimus for postmenopausal women with advanced breast cancer. *Cancer Res* 2012;72:P6-04-02.
11. **Baselga J, Campone M, Piccart M et al.:** Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529.
12. **Howell A, Dodwell DJ, Anderson H, Redford J:** Response after withdrawal of tamoxifen and progestogens in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1992;3:611-617.

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

1. **Kaufman B, Mackey JR, Clemens M et al.:** Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5529-5537.
2. **Johnston S, Pergram M, Press M et al.:** Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009;27:5538-5546.

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

1. **Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et al.:** Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(4):588-592.
2. **Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P et al.:** Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004;101:704-712.
3. **O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al.:** Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;12:2812-2823.
4. **Albain KS, Nag SM, Calderillo Ruiz G et al.:** Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;26:3950-3957.
5. **Blum JL, Dees EC, Chacko A et al.:** Phase II trial of capecitabine and weekly paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4384-4390.
6. **Chan S, Romieu G, Huober J et al.:** Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1753-1760.
7. **Carrick S, Parker S, Wilcken N et al.:** Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003372.

8. **Soto C, Torrecillas L, Reyes S et al.:** Capecitabine (X) and taxanes in patients with anthracycline–pretreated metastatic breast cancer: sequential vs. combined therapy results from a MOSG randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2006;24:570.
9. **Fumoleau P, Largillier R, Clippe C et al.:** Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline– and taxane–pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:536–542.
10. **Seidman AD, Berry D, Cirrincione C et al.:** Randomized phase III trial of weekly compared with every–3–weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER–2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER–2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642–1649.
11. **Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al.:** A phase III, open–label, randomized, multicenter study of eribulin mesylate *versus* capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Res* 2012;72:S6–6.
12. **Cortés J, O’Shaughnessy J, Loesch D et al.:** Eribulin monotherapy *versus* treatment of physician’s choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open–label randomized study. *Lancet* 2011;377:914–923.
13. **Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O et al.:** Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine *versus* capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28:3256–3263.
14. **Martin M, Ruiz A, Muñoz M:** Gemcitabine plus vinorelbine *versus* vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8:219–225.
15. **Nisticò C, Garufi C, Milella M et al.:** Weekly schedule of vinorelbine in pretreated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:223–229.
16. **Gennari A, Sormani M, Bruzi P et al.:** A meta–analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer. *Asco Meeting Abstracts* 2008:1067.
17. **Gennari A, Stocker M, Puntoni M et al.:** Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta–analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144–2149.

Cáncer de mama metastásico HER–2 neu positivo

1. **Baselga J, Cortés J, Kim SB et al.:** Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109–119.
2. **Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J et al.:** Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double–blind, placebo–controlled phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2–positive first–line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2012;72:P5–18–26.
3. **Slamon DJ, Leyland Jones B, Shak S et al.:** Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
4. **Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al.:** Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer administered as first–line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–4274.

5. **Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al.:** Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. The HERNATA Study. *J Clin Oncol* 2011;29:264–271.
6. **Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M et al.:** Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/Breast International Group 03–05 study. *J Clin Oncol* 2009;27:1999–2006.
7. **Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al.:** Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–2743.
8. **Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM et al.:** Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124–1130.

Otras terapias biológicas

1. **Miller K, Wang M, Gralow J et al.:** Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666–2676.
2. **Miles D, Chan A, Dirix L et al.:** Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3239–3247.
3. **Robert NJ, Diéras V, Glaspy J et al.:** RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1252–1260.
4. **O’Shaughnessy J, Miles D, Gray R et al.:** A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC). *Asco Meeting Abstracts* 2010:1005.
5. **Verma S, Miles D, Gianni L et al.:** Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–1791.

Papel de la cirugía en enfermedad metastásica

1. **Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC et al.:** Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. Time for a second look? *Ann Surg Oncol* 2010;17:2419–2426.
2. **Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al.:** Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982–999.
3. **Adam R, Aloia T, Krissat J et al.:** Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006;244:897–907.
4. **Thelen A, Benckert C, Jonas S et al.:** Liver resection for metastases from breast cancer. *J Surg Oncol* 2008;97:25–29.
5. **Yoshimoto M, Tada K, Nishimura S et al.:** Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:485–491.
6. **Chen F, Fujinaga T, Sato K et al.:** Clinical features of surgical resection for pulmonary metastasis from breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:393–397.
7. **Fokstuen T, Wilking N, Rutqvist LE et al.:** Radiation therapy in the management of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000;62:211–216.

8. **Durr HR, Muller PE, Lenz T et al.:** Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2002;396:191–196.
9. **Van Geel AN, Wouters MW, van der Pol C et al.:** Chest wall resection for internal mammary lymph node metastases of breast cancer. *Breast* 2009;18:94–99.
10. **Babiera GV, Rao R, Feng L et al.:** Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776–782.
11. **Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD et al.:** Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187–2194.
12. **Badwe R, Hawaldar R, Khare A et al.:** *Role of local–regional treatment in metastatic breast cancer at presentation: a randomized clinical trial.* Presentado en: 2008 Breast Cancer Symposium, Washington, 5 a 7 de septiembre de 2008.
13. **Atilla S, Serdar O, Sheryl KF, Bahadir GM:** Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation. *Breast J* 2009;15:399–403.
14. **Khan SA:** *Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer.* Sitio web del National Institute of Cancer. Noviembre de 2010. www.cancer.gov/clinicaltrials.
15. **Nguyen DH, Truong P:** A debate on locoregional treatment of the primary tumor in patients presenting with stage IV breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11:1913–1922.
16. **Bergenfeldt M, Jensen BV, Skjoldbye B et al.:** Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:549–557.

Papel de la radioterapia en enfermedad metastásica

1. **Dennis K, Makhani L, Zeng L et al.:** Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 2013.
2. **Van der Linden YN, Steenland E, van Howelingen HC et al.:** Patients with a favorable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastases study. *Radiother Oncol* 2006;78:245–253.
3. **Braccini AL, Azria D, Mazon JJ et al.:** How to treat brain metastases in 2012? *Cancer Radiother* 2012;16:309–314.
4. **Mintz A, Perry J, Spithoff K et al.:** Management of single brain metastases: a practice guideline. *Curr Oncol* 2007;14:131–143.
5. **Gaspar LE, Metha MP, Patchell RA et al.:** The role of whole brain radiotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence–based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:17–32.
6. **Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S et al.:** A single institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiation Oncology* 2012;7:164.

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

1. **Coleman RE:** Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:687–695.

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

Tratamiento en pacientes de edad avanzada

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

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

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

REFERENCIAS

1. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A *et al.*: Age, severe comorbidity and functional impairment independently contribute to poor survival in cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007;133:945–950.

2. **Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S *et al.***: Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79: 205–212.
3. **Taira N, Sawaki M, Takahashi M *et al.***: Comprehensive geriatric assessment in elderly breast cancer patients. *Breast Cancer* 2010;17:183–189.
4. **Brunello A, Sandri R, Extermann M**: Multidimensional geriatric evaluation for older cancer patients as a clinical and research tool. *Cancer Treat Rev* 2009;35:487–492.

Cáncer de mama en el hombre

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

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

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

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

En cuanto al cáncer de mama localmente avanzado, muchos pacientes son diagnosticados en esa etapa y debe tratárseles siguiendo los mismos lineamientos propuestos para la mujer. En la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos se considera que el tamoxifeno es el tratamiento de elección, excepto en los casos de tumores con rápido crecimiento o con metástasis viscerales, para los cuales es necesario buscar una pronta respuesta objetiva con terapia citotóxica.

Finalmente, en pacientes con receptores negativos u hormonorrefractarios, el tratamiento de elección es la quimioterapia, con los mismos esquemas y dosis que en la mujer. Los pacientes con tumor HER-2 neu positivo deberán ser valorados para agregar trastuzumab a su manejo sistémico.⁵

REFERENCIAS

1. *Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas*. México, Secretaría de Salud, 2008.
2. **Giordano SH**: A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *The Oncologist* 2005;10:471–479.
3. **Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN**: Male breast cancer. *Lancet* 2006;367:595–604.
4. **Agrawal A, Ayantunde AA, Rampau R et al.**: Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:11–21.
5. **Lanitis S, Rice AJ, Vaughan A et al.**: Diagnosis and management of male breast cancer. *World J Surg* 2008;32:2471–2476.

Cáncer de mama asociado al embarazo y la lactancia

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

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

CUADRO CLÍNICO

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

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

TRATAMIENTO

- La terminación temprana del embarazo no mejora la supervivencia; sin embargo, cuando se diagnostica cáncer de mama en el primer trimestre y exis-

tan factores adversos (tumores localmente avanzados, ganglios positivos o metástasis a distancia) y sea inminente iniciar el manejo sistémico a base de quimioterapia, se deberá considerar la terminación del embarazo y privilegiar el manejo de la neoplasia sobre la viabilidad fetal.³ Esta decisión deberá ser individualizada y con información amplia para la paciente, su pareja y sus familiares.

CIRUGÍA⁴

- El tratamiento de la mujer embarazada con cáncer de mama debe ser multidisciplinario, incluyendo al grupo oncológico y el obstétrico, idealmente con un subespecialista en medicina materno-fetal.
- Dependerá de la etapa clínica y en general se siguen los mismos criterios terapéuticos que en las mujeres no gestantes.
- El control quirúrgico local estándar es mediante mastectomía y puede ser realizado con seguridad en cualquier trimestre del embarazo, con bajo riesgo asociado al procedimiento y la anestesia.
- La cirugía conservadora de mama está indicada en el segundo y el tercer trimestres de la gestación, seguida de radioterapia al finalizar el embarazo.
- El tratamiento estándar de la axila es la disección de los niveles ganglionares I y II.
- La información científica es limitada en cuanto a la realización de ganglio centinela durante el embarazo. Debe evitarse el uso de colorantes vitales como el azul patente y de metileno debido a que éstos cruzan la barrera placentaria y se desconocen sus efectos en el feto, además de por el riesgo de causar reacciones anafilácticas en la madre.⁵
- El radiocoloide tecnecio 99 puede ser utilizado en el tercer trimestre de la gestación; se estima que la exposición del feto a la radiación es de 4.3 mGy.
- Se debe tener especial cuidado en evitar hipotensión, hipoglucemia, hipotermia e hipoxia en las mujeres embarazadas sometidas a algún procedimiento quirúrgico. Hay que colocar a las pacientes en decúbito lateral izquierdo para evitar la compresión de la vena cava y mantener así un adecuado retorno venoso.
- Puede ser útil el uso de agentes tocolíticos profilácticos; se debe efectuar un monitoreo cardiotocográfico antes y después del procedimiento quirúrgico.

QUIMIOTERAPIA EN EL EMBARAZO

- Todos los agentes de quimioterapia utilizados durante el embarazo son cla-

sificados como categoría D (medicamentos que tienen riesgos evidentes para el feto) según la FDA.⁶

- La quimioterapia se recomienda a partir del segundo trimestre de la gestación.
- No se recomienda el uso de quimioterapia neoadyuvante con el fin de lograr cirugía conservadora de mama.
- Debe evitarse su administración en el periodo de organogénesis (10 días a 12 semanas de gestación) debido a su potencial teratogénico.⁷
- Aproximadamente 50% de los recién nacidos expuestos a quimioterapia durante el segundo y tercer trimestres de la gestación presentan algún grado de retardo del crecimiento, prematuridad o bajo peso al nacimiento.⁸
- El cálculo de la dosis de quimioterapia puede ser complicado debido a los cambios fisiológicos en el volumen plasmático y la función hepática, incremento en la depuración renal, tercer espacio del líquido amniótico, cambios en la concentración sérica de albúmina y disminución del vaciamiento gástrico.
- Los esquemas basados en antraciclinas son los más utilizados. Existe poca experiencia con el uso de taxanos durante el embarazo; están indicados cuando exista progresión o contraindicación para el uso de antraciclinas. No se recomienda el uso de metotrexato y 5-fluorouracilo.
- Debe evitarse administrar quimioterapia después de la semana 35 de gestación o de tres a cuatro semanas antes de la fecha planeada del parto.

RADIOTERAPIA EN EL EMBARAZO

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

TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL EMBARAZO

- Existen 13 casos reportados del uso de trastuzumab durante el embarazo, ocho de los cuales presentaron oligohidramnios, y se reportaron cuatro muertes neonatales debido a falla respiratoria y renal.¹⁰ Por ello se recomienda utilizar el trastuzumab una vez concluido el embarazo y evitar la lactancia.

- No existe literatura acerca del uso de lapatinib, pertuzumab u otras terapias blanco durante el embarazo, por lo que no se recomienda su uso en este periodo.

Terapia endocrina

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

Antieméticos y terapias de soporte

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

PARTO Y LACTANCIA

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

PRONÓSTICO

- El cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo no tiene un curso clínico más agresivo que aquel que se desarrolla en la mujer no embarazada.

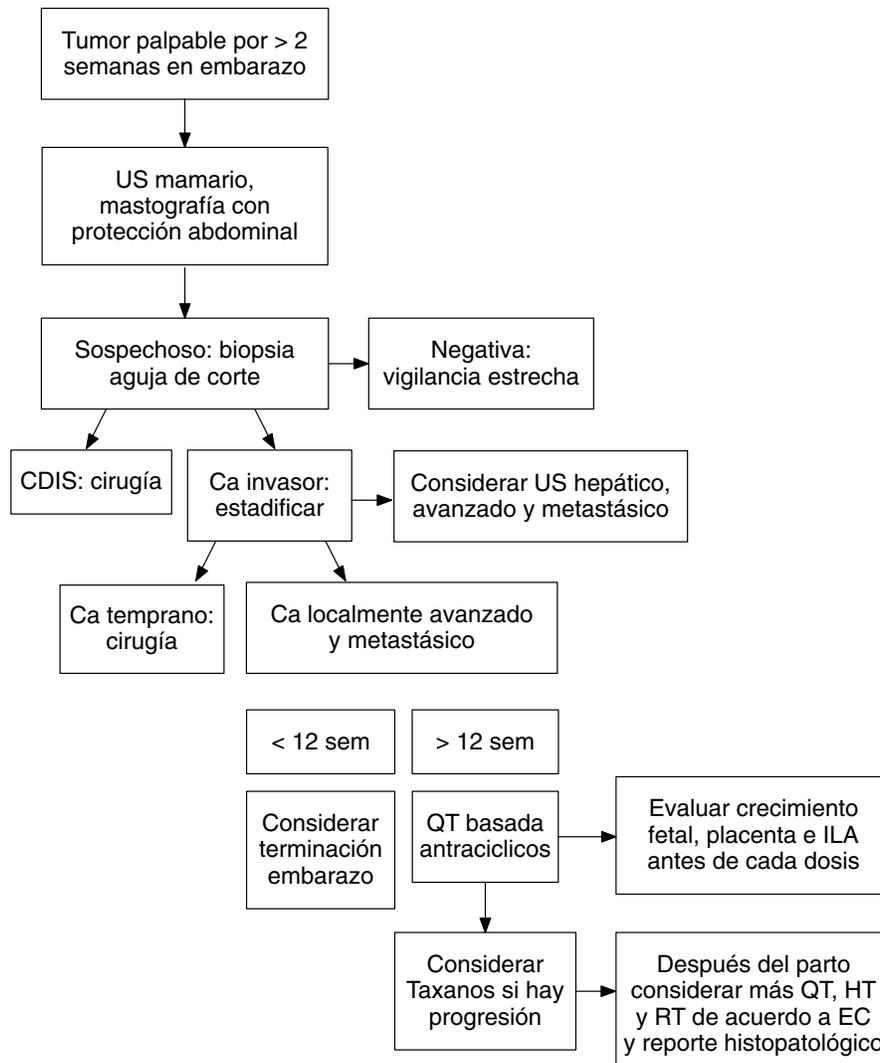


Figura 17–1. Algoritmo en sospecha, diagnóstico y tratamiento de cáncer mamario y embarazo.

Sin embargo, estudios recientes indican que existe un retraso en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de entre uno y dos meses en la mujer embarazada, lo que a su vez aumenta la presencia de metástasis axilares.^{11,12}

- El cáncer de mama inflamatorio es más frecuente en la embarazada que en la no embarazada, con 2.5 veces más posibilidades de tener metástasis a distancia en el diagnóstico.¹³

EMBARAZO DESPUÉS DE CÁNCER DE MAMA

- Varios estudios han reportado que el pronóstico no empeoró en las mujeres que se embarazaron después de haber sido tratadas por un cáncer de mama vs. aquellas que no se embarazaron.¹⁴
- En caso de desear una nueva gestación se sugiere evitarla hasta que hayan transcurrido dos a tres años de la terminación del tratamiento, debido a que éste es el periodo de mayor riesgo de recurrencia.
- Durante todo el tratamiento adyuvante con tamoxifeno (en caso de recibirlo) se deberá evitar el embarazo (figura 17-1).

REFERENCIAS

1. **Viswanathan S, Ramaswamy B:** Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:546-555.
2. **Loibl S, Han SH, von Minckwitz G et al.:** Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncology* 2012;13:887-896.
3. **Litton JK, Theriault RL:** Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *The Oncologist* 2010;15:1238-1247.
4. **Kizer NT, Powell MA:** Surgery in the pregnant patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:633-641.
5. **Keleher A, Wendt R, Delpassand E et al.:** The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99 sulfur colloid. *Breast J* 2004;10:492-496.
6. www.fda.gov/Drugs.
7. **Brewer M, Kueck A, Runowicz CD:** Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:602-618.
8. **Hahn KM, Johnson PH, Gordon N et al.:** Treatment of pregnant breast cancer patients and outcome of children exposed to chemotherapy *in utero*. *Cancer* 2006;107:1219-1226.
9. **Martin DD:** Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:591-601.
10. **Azim HA Jr, Metzger Filho O, de Azambuja E et al.:** Pregnancy occurring during or following adjuvant trastuzumab in patients enrolled in the HERA trial (BIG 01-01). *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:387-391.
11. **Azim HA Jr, Botteri E, Reene G et al.:** The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol* 2012;51:653-661.
12. **Murphy C, Mallam D, Stein S et al.:** Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer* 2012;118:3254-3259.
13. **Borges VF, Schedin PJ:** Pregnancy-associated breast cancer: an entity needing refinement of the definition. *Cancer* 2012;118:3226-3228.
14. **Sinha G:** Pregnancy after breast cancer appears safe. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:725-726.

Seguimiento posterior al tratamiento con intención curativa

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

En el cuadro 18–1 se describen las recomendaciones aceptadas internacionalmente para el seguimiento de estas pacientes.^{1–6} Es importante destacar que la aparición de metástasis luego del tratamiento primario adecuado es ajena al ac-

Cuadro 18–1. Recomendaciones para el seguimiento de las pacientes

Procedimiento	Frecuencia
Instrucción a la paciente sobre los síntomas y signos de recurrencia	Al término de su tratamiento radical
Examen físico	Primeros dos años cada tres a cuatro meses. Tercero a quinto años cada seis meses. A partir del quinto año, anual
Autoexploración mamaria	Mensual
Mamografía	Anual
Marcadores tumorales	No se recomiendan
TAC de tórax, abdomen, PET, centelleografía ósea y enzimas hepáticas	Sólo si hay sintomatología específica
Escrutinio de otros tumores (cervicouterino, colorrectal, ovárico, endometrial, etc.)	Seguir guías de detección temprana

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

cionar médico; además, anticipar el diagnóstico no aumenta ni la supervivencia ni la calidad de vida.

REFERENCIAS

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

Terapia hormonal de reemplazo

El consenso no recomienda el uso de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en pacientes con antecedente de cáncer de mama. Existen pocos estudios aleatorizados y tienen resultados contradictorios, lo que dificulta establecer conclusiones basadas en la evidencia.¹⁻⁷ Hasta ahora la información con la que se cuenta demuestra un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (HR 1.66) y en el riesgo de muerte por la misma enfermedad (HR 1.22) relacionados con el uso de THR a base de estrógenos;⁸ el riesgo es aplicable a las diversas presentaciones (oral, vaginal, transdérmica).^{1,2} Asimismo, se reconoce que el riesgo es mayor en usuarias actuales por más de cinco años de terapia hormonal combinada (estrógenos y progesterona; HR 2).^{3,4} Finalmente, las guías internacionales actuales contraindican el uso de la THR.

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

REFERENCIAS

1. Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
2. Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.

3. **Heiss G, Wallace R, Anderson GL *et al.***, para WHI Investigators: Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036–1045.
4. **Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP *et al.***: The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *Am J Surg* 2009;197:403–407.
5. **Reeves G, Beral V, Green J *et al.***: Hormonal therapy for menopause and breast–cancer risk by histological type: a cohort study and meta–analysis. *Lancet Oncol* 2006;7:910–918.
6. **Von Schoultz E, Rutqvist LE**: Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:533–535.
7. **Fahlealn M, Fornander T, Johansson H *et al.***: Hormone replace therapy after breast cancer: 10 year follow–up of the Stockholm randomized trial. *E J Cancer* 2013;49:52–59.
8. **Holmberg L, Anderson H**: HABITS (Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer–Is It Safe?), a randomized comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453–455.
9. **Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM *et al.***: Safety and efficacy of tibolone in breast–cancer patients with vasomotor symptoms: a double–blind, randomized, non–inferiority trial (The Livial Intervention Following Breast Cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints, LIBERATE). *Lancet Oncol* 2009;10:135–146.

Genética y cáncer mamario

Del total de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, entre 5 y 10% forman parte de un síndrome hereditario de cáncer. Es importante considerar que aproximadamente 20% de las pacientes tienen familiares en primero o segundo grado con antecedente de cáncer de mama, lo que se considera una presentación familiar que es distinta del cáncer hereditario.^{1,2}

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

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (genes supresores tumorales vinculados a la reparación del ácido desoxirribonucleico) explican hasta 60% de las presentaciones hereditarias del cáncer de mama y confieren el denominado síndrome de cáncer de mama–ovario hereditario (SCMOH). Cuando se es portadora de mutaciones patogénicas en el gen BRCA1 se tiene un riesgo acumulado (70 años) para el desarrollo de cáncer de mama de 65 a 85%; para BRCA2 es de 45 a 80%. En cuanto al riesgo para cáncer de ovario, es de 39 a 44% con BRCA1 y de 11 a 27% con BRCA2. Estos riesgos pueden estar sobreestimados debido a la exclusión de otros factores, como los ambientales y la influencia de otros genes (genes modificadores). El SCMOH tiene un mecanismo de herencia autosómica dominante, por lo que las familiares en primer grado de las pacientes portadoras de mutaciones tienen un riesgo de 50% de heredarlo.^{4,5}

Es esencial que el personal médico y paramédico identifique a las pacientes con un alto riesgo de padecer cáncer hereditario, para su canalización al servicio de genética. En la valoración integral genética se resumirá la información de los antecedentes familiares en forma de árbol genealógico. Al confirmarse que se trata de una paciente con riesgo alto se propondrá la realización del estudio molecular de acuerdo con el gen/síndrome que se sospeche, iniciando siempre con una paciente afectada (si está disponible).⁶

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

Para ser consideradas candidatas para estudio molecular, las pacientes deben cumplir con ciertas características, que se enumeran en el cuadro 20–1.^{4–6} De acuerdo con los distintos antecedentes familiares y personales de las pacientes se puede predecir de forma empírica la posibilidad de obtener un resultado positivo e informativo⁷ (cuadro 20–2).

Cuadro 20–1. Características clínicas de pacientes con sospecha de SCMOH (síndrome de cáncer de mama–ovario hereditario)

Pacientes con cáncer de mama antes de los 40 años, con por lo menos uno de los siguiente criterios:
Antecedentes heredofamiliares del mismo tipo de neoplasia o neoplasia relacionada (ovario, próstata, páncreas, pulmón), en dos o más familiares de primero o segundo grados
Presencia de neoplasia multifocal o bilateral
Presencia de dos o más tumores primarios en la misma paciente
Cáncer de mama a edad temprana y cáncer de ovario/trompas uterinas o carcinomatosis peritoneal en la misma rama familiar
Pertenecer a grupos con alto riesgo, como judíos ashkenazi
Mujeres premenopáusicas con tumor de mama triple negativo (mayor probabilidad de encontrar mutación en <i>BRCA1</i>) y que expresen citoqueratina 5/6
En varones: cáncer de próstata a edad temprana (antes de los 45 años) y antecedente familiar de cáncer de mama, y/o
Cáncer de mama en varones
Individuos que pertenezcan a familias con mutación conocida en genes de susceptibilidad

Cuadro 20–2. Probabilidad empírica de encontrar una mutación

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

Una vez efectuado el diagnóstico molecular se dará nuevamente asesoramiento genético, con particular interés en los aspectos psicológicos que implica una prueba predictiva. Una prueba molecular de este tipo puede tener tres tipos de resultados: positiva para una mutación deletérea, negativa o con identificación de variantes de significado incierto (VUS). Un resultado negativo para los genes BRCA no excluye la posibilidad de mutaciones en otros genes, modificaciones epigenéticas o rearrreglos génicos complejos. Un resultado con reporte de VUS conlleva incertidumbre respecto al riesgo de padecer cáncer y la conducta médica que se vaya a seguir. Por lo tanto, se recomienda mantener el seguimiento de la paciente con dicho resultado en espera de que se genere más información acerca del impacto de la variante en la función del gen.⁸ Un resultado positivo, que implique la identificación de una mutación germinal en BRCA1 o BRCA2 (o en ambos), tiene el potencial de modificar la elección del tratamiento, el seguimiento, así como la elección de opciones de reducción de riesgo, al constituir la evidencia de una alta susceptibilidad para padecer cáncer, principalmente de mama y ovario.⁹

Es importante resaltar que entre los fenotipos tumorales de mama el fenotipo triple negativo está relacionado con mutaciones en BRCA1 principalmente. Hasta 20% de las pacientes con esta histología tumoral son portadoras de mutaciones germinales y, por lo tanto, debe incluirse esta característica en los criterios diagnósticos (cuadro 20–1).¹⁰

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

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

Otras opciones preventivas en pacientes portadoras de mutaciones son la quimioprevención con el uso de tamoxifeno, la mastectomía reductora de riesgo y la combinación de mastectomía/ooforectomía–salpingectomía. Estos procedimientos deben ser considerados sólo en un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionadas por un equipo multidisciplinario, con base en el riesgo objetivo del desarrollo de cáncer mamario, así como con el deseo personal de la paciente, luego de una información detallada y asesoramiento genético. Aunque el estudio molecular no se traduzca en beneficios directos para la paciente, la extensión a la familia permite llevar a cabo medidas de reducción de riesgo.

REFERENCIAS

1. **Chávarri Guerra Y, Villarreal Garza C, Liedke PE et al.**: Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol* 2012;13:335–343.
2. **Hilgart JS, Coles B, Iredale R**: Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012.
3. **Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B**: Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counseling. *Eur J Hum Genet* 2009;17:722–731.
4. **Wooster R, Weber BL**: Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2339–2347.
5. **Narod SA, Rodríguez AA**: Genetic predisposition for breast cancer: BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Púb Méx* 2011;53:420–429.
6. **Shannon KM, Chittenden A**: Genetic testing by cancer site: breast. *Cancer J* 2012;18:310–319.
7. **Meindl A, Ditsch N, Kast K et al.**: Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:323–330.
8. **Murray ML, Cerrato F, Bennett RL, Jarvik GP**: Follow-up of carriers of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown significance: variant reclassification and surgical decisions. *Genet Med* 2011;13:998–1005.

9. **Shuen AY, Foulkes WD:** Inherited mutations in breast cancer genes—risk and response. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011;16:3–15.
10. **Hartman AR, Kaldate RR, Sailer LM et al.:** Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple–negative breast cancer. *Cancer* 2012;118:2787–2795.
11. Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70.
12. **Bayraktar S, Glück S:** Systemic therapy options in BRCA mutation–associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:355–366.
13. **Passaperuma K, Warner E, Causer PA et al.:** Long–term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer* 2012;107:24–30.

Aspectos psicooncológicos en cáncer mamario

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

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

Desde esta perspectiva, el cáncer de mama afecta un órgano que está asociado con la autoestima, la sexualidad y la feminidad; en ese sentido la imagen corporal se ve claramente afectada, tanto por la asimetría provocada por la cirugía como por los efectos secundarios de los tratamientos adyuvantes: alopecia, aumento/disminución del peso corporal o quemaduras en la zona irradiada. Las mujeres que se ven más afectadas son las que están en edad fértil, en especial las solteras y las que no tienen pareja.⁵

Las reacciones, los síndromes y los trastornos más frecuentes en las pacientes con cáncer mamario son: trastornos adaptativos, síndrome de ansiedad anticipatoria, síndrome de náusea y vómito anticipatorio, síndrome de órgano fantasma,

síndrome de cancerofobia, síndrome orgánico cerebral (delirio), trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor y crisis parciales de síntomas simples y complejos.

Algunas de las afectaciones más comunes en la pareja que se asocian con el cáncer de mama son:

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

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

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

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

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

REFERENCIAS

1. **Cano Videl A, Miguel Tobal JJ:** Valoración, afrontamiento y ansiedad. *Ansiedad y Estrés* 1999;5:129–143.
2. **Cano A:** Control emocional, estilo represivo de afrontamiento y cáncer: ansiedad y cáncer. *Psicooncología* 2005;2:71–80.
3. **Secoli RS, Peso Silva MC, Alves Rolim M, Machado AL:** El cuidado de la persona con cáncer. Un abordaje psicosocial. *Index Enferm (Gran)* 2005;51:34–39.
4. **Rojas May G:** Estrategias de intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes* 2006;17:194–197.
5. **Sammarco A:** Quality of life of breast cancer survivors: a comparative study of age cohorts. *Cancer Nursing* 2009;32:347–356.
6. **Sprung BR, Janotha BL, Steckel AJ:** The lived experience of breast cancer patients and couple distress. *J Am Acad Nurse Pract* 2011;23:619–627.
7. **Cohen M, Mabjish AA, Zidan J:** Comparison of Arab breast cancer survivors and healthy controls for spousal relationship, body image, and emotional distress. *Qual Life Res* 2011;20:191–198.
8. **Vázquez M, Jiménez R, Vázquez R:** Escala de autoestima de Rosenberg: fiabilidad y validez en población clínica española. *Apuntes de Psicooncología* 2004;22:247–250.
9. **Narváez A, Rubiños C, Cortés Funes F et al.:** Valoración de la eficacia de una terapia grupal cognitivo–conductual en la imagen corporal, autoestima, sexualidad y malestar emocional (ansiedad y depresión) en pacientes de cáncer de mama. *Psicooncología* 2008;5:93–102.
10. **Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al Ghazal S:** A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer* 2001;37:189–197.
11. **Riveros A, Sánchez Sosa J, Del Águila M:** *Inventario de Calidad de Vida y Salud (InCaVi-Sa)*. México, El Manual Moderno, 2009.
12. **Trull T, Phares J:** *Psicología clínica*. México, Thompson, 2003:373–404.
13. **Seitz M, Besier T, Goldbeck L:** Psychosocial interventions for adolescent cancer patients: a systematic review of the literature. *Psycho-Oncology* 2009;18:683–690.
14. **Garduño C, Riveros A, Sánchez Sosa JJ:** Calidad de vida y cáncer de mama: efectos de una intervención cognitivo–conductual. *Rev Latinoam Med Conduct* 2010;1:69–80.
15. **Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS et al.:** Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health–related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta–analysis. *Psychooncology* 2011;20:115–126.

Rehabilitación física para la paciente con cáncer de mama

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

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

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

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

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

ETAPAS DE LINFEDEMA

- Etapa 0:
 - No hay datos clínicos de linfedema.
- Etapa I. Reversible:
 - Aumento evidente de volumen.
 - Generalmente la elevación del miembro reduce el edema pero no detiene su progresión.
- Etapa II. Espontáneamente irreversible:
 - Volumen del miembro aumentado significativamente.
 - La elevación del miembro ya no reduce el edema.
- Etapa III. Elefantiasis linfoestática:
 - El miembro se hincha exageradamente.
 - Incapacidad física.

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

A partir del octavo día la paciente debe iniciar el movimiento del brazo con ejercicios pasivos (con ayuda de otra persona) de flexión, abducción y rotación del hombro. Una vez logrado el arco de movimiento completo deberá iniciar un programa de ejercicios activos para mantener permeable el sistema linfático (www.asociacionlinfaticademexico.org).

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

- Evitar esfuerzos (cargar máximo 2 kg).
- Evitar heridas, quemaduras, picaduras de insectos.
- No dormir sobre el brazo afectado.
- No usar joyas ni reloj.
- Mantener el peso ideal.
- No aplicarse calor.
- No extraerse sangre del brazo afectado.
- No realizarse tratamientos de acupuntura.
- Utilizar manga de compresión al viajar y al hacer ejercicio.
- No utilizar diuréticos, salvo por indicación médica muy necesaria.

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

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

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

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

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

TERAPIA DESCONGESTIONANTE COMPLETA Y TERAPIA FÍSICA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO EN PACIENTES CON ACTIVIDAD TUMORAL Y EN ETAPA TERMINAL^{7,8}

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

REFERENCIAS

1. **Cano Videl A, Miguel Tobal JJ:** Valoración, afrontamiento y ansiedad. *Ansiedad y Estrés* 1999;5:129–143.
2. **Cano A:** Control emocional, estilo represivo de afrontamiento y cáncer: ansiedad y cáncer. *Psicooncología* 2005;2:71–80.
3. **Secoli RS, Peso Silva MC, Alves Rolim M, Machado AL:** El cuidado de la persona con cáncer. Un abordaje psicosocial. *Index Enf (Gran)* 2005;51:34–39.
4. **Rojas May G:** Estrategias de intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Rev Med Clin Condes* 2006;17:194–197.
5. **Sammarco A:** Quality of life of breast cancer survivors: a comparative study of age cohorts. *Cancer Nursing* 2009;32:347–356.
6. **Sprung BR, Janotha BL, Steckel AJ:** The lived experience of breast cancer patients and couple distress. *J Am Acad Nurse Pract* 2011;23:619–627.

7. **Cohen M, Mabjish AA, Zidan J:** Comparison of Arab breast cancer survivors and healthy controls for spousal relationship, body image, and emotional distress. *QualLife Res* 2011; 20:191–198.
8. **Vázquez M, Jiménez R, Vázquez R:** Escala de autoestima de Rosenberg: fiabilidad y validez en población clínica española. *Apuntes de Psicooncología* 2004;22:247–250.
9. **Narváez A, Rubiños C, Cortés Funes F et al.:** Valoración de la eficacia de una terapia grupal cognitivo–conductual en la imagen corporal, autoestima, sexualidad y malestar emocional (ansiedad y depresión) en pacientes de cáncer de mama. *Psicooncología* 2008;5:93–102.
10. **Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al Ghazal S:** A body image scale for use with cancer patients. *Eur J Cancer* 2001;37:189–197.
11. **Riveros A, Sánchez Sosa J, Del Águila M:** *Inventario de calidad de vida y salud (InCaViSa)*. México, El Manual Moderno, 2009.
12. **Trull T, Phares J:** *Psicología clínica*. México, Thompson, 2003:373–404.
13. **Seitz M, Besier T, Goldbeck L:** Psychosocial interventions for adolescent cancer patients: a systematic review of the literature. *Psycho–Oncology* 2009;18:683–690.
14. **Garduño C, Riveros A, Sánchez Sosa JJ:** Calidad de vida y cáncer de mama: efectos de una intervención cognitivo–conductual. *Rev Latinoam Med Conduct* 2010;1:69–80.
15. **Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS et al.:** Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health–related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta–analysis. *Psychooncology* 2011;20:115–126.

Avances en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama

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

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

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

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

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

De igual forma, se han logrado avances mayúsculos en la comprensión de la biología tumoral del cáncer de mama y su tipificación molecular, que ha derivado en la clasificación de diferentes subgrupos, lo cual mediante el empleo de distintos tratamientos para cada uno ha sentado las bases de la “medicina personalizada”. Esta selección de tratamientos basados en la firma o sello genético se encuentra ya comercializada (*Oncotype–DX* y *Mammaprint*). Si bien su uso ya está aprobado para el grupo de cáncer de mama temprano con receptores hormonales positivos y ganglios negativos, actualmente existen estudios para comprobar su utilidad en el grupo de pacientes con ganglios positivos, y se han iniciado ensayos que evaluarán su beneficio en el contexto de tumores hormonosensibles que vayan a someterse a neoadyuvancia. El empleo de estas firmas genéticas permite

la selección de pacientes que se benefician o no de tratamiento con quimioterapia adyuvante, aunque las características clínicas apunten hacia otra dirección.

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

Desafortunadamente en México, a pesar de todos los avances en relación al tratamiento de esta patología, la mortalidad sigue siendo alta, una de las que tienen mayor índice de muertes por nuevos casos. Varios factores pueden explicar el aún pobre desenlace de esta enfermedad en el país en comparación con otros de los llamados desarrollados: la mediana de edad en el diagnóstico es 10 años menor, la mayor parte de los casos se diagnostican en etapas tardías y existe una alta prevalencia de cáncer de mama triple negativo, lo cual probablemente refleja que la población mexicana tenga diferentes patrones de expresión génica y un comportamiento biológico distinto. Además, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en las pacientes con cáncer de mama es mayor de 70%, siendo éste un factor pronóstico adverso para el desenlace.

Otro de los factores relevantes que contribuyen a la persistente alta mortalidad del cáncer de mama en México es la escasez de escrutinio mastográfico, muy por debajo de los estándares recomendados, sin dejar de reconocer que a partir del establecimiento de programas de tamizaje se ha logrado una disminución de 4% en la mortalidad. Seguramente las reformas en políticas de salud y la disponibilidad de tratamientos óptimos mediante la cobertura universal en todas las instituciones, incluyendo el programa del Seguro Popular, serán factores que impactarán de forma positiva en la adherencia al tratamiento y en la supervivencia de las pacientes.

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

Finalmente, en México y en otros países de Latinoamérica existen inequidades sustanciales en los desenlaces oncológicos entre poblaciones urbanas, rurales y

remotas. Esto se debe principalmente a la concentración de la infraestructura y los recursos humanos en las principales ciudades. Se deberá promover la redistribución equitativa de los centros oncológicos y del personal médico y paramédico capacitado para el diagnóstico oportuno y el tratamiento óptimo de estas pacientes.

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

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

