

Protocolo de tratamiento

CÁNCER DE MAMA
Versión 2011

Hospital Universitario Donostia

48

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CÁNCER DE MAMA
Versión 2011

SERVICIOS PARTICIPANTES

COMITÉ DE TUMORES/MAMA

ANATOMÍA PATOLÓGICA (Irune Ruiz)

GINECOLOGÍA-Unidad de Mama (Francisco Javier Recio, Marta Fernández Calleja)

ONCOLOGÍA MÉDICA (Isabel Alvarez López, Cristina Churruca)

ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA (Jose M^a Urraca, Elena Guimón)

RADIOLOGÍA (Jesus Garmendia)

OSATEK (Esther Fernández Pardavila y Cristina González Sáinz)

SERVICIOS COLABORADORES: Rehabilitación y Cirugía Plástica

Fecha de aprobación: 29-12-2011

Komunikazio Unitatea / Unidad de Comunicación

DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA / HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

Depósito Legal: SS-714-2012

PROTOCOLO DE

CÁNCER DE MAMA

AMAM CÁNCER DE MAMA

OTIMIZACIÓN DE LOS TRATOS

Hospital Universitario Donostia



Índice

INTRODUCCIÓN	5
CÁNCER DE MAMA - SUBTIPOS BIOLÓGICOS	6
ESTADIAJE y TNM	7
DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN	11
PROTOCOLO DE INFORME ANATOMOPATOLÓGICO	16
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA INFILTRANTE LOCALIZADO	24
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO - ESTADIOS INICIALES - cT1-2N0-1M0.....	24
RADIOTERAPIA COMPLEMENTARIA.....	29
TRATAMIENTO SISTÉMICO COMPLEMENTARIO	32
MONITORIZACIÓN y TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA.....	38
ESTADÍO III	40
TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	40
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA	42
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA NO INFILTRANTE (“IN SITU”)	47
OTRAS SITUACIONES	48
ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA.....	48
CARCINOMA DE MAMA BILATERAL	49
TUMOR PHYLLODES	49
CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO	59
METÁSTASIS AXILAR SIN PRIMARIO CONOCIDO.....	49
SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA.....	50
RECURRENCIA	52
RECONSTRUCCIÓN POSTMASTECTOMÍA.....	53
PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA Y MEDIDAS REHABILITADORAS	55
PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD.....	56
CONSEJO GENÉTICO	58
TABLAS.....	58
ANEXOS	58
BIBLIOGRAFÍA.....	59
ENLACES DE INTERÉS.....	63



INTRODUCCIÓN

En el mundo occidental el cáncer de mama constituye, en la mujer, el primero en incidencia y el primero o segundo (tras el cáncer de pulmón) como causa de mortalidad por cáncer dependiendo del país que se considere. En la Comunidad Autónoma Vasca (CAPV), el cáncer de mama es el más frecuente de los que afectan a la mujer y su incidencia es creciente, con una tasa bruta en el 2007 de 116,1 casos por 100.000 mujeres (1,8 en varones). En la CAPV en el periodo 1986-2007 la tasa bruta de incidencia de cáncer de mama en mujeres ha pasado de 63,5 a los citados 116,1, con unas cifras absolutas en 2007 de 1271 casos nuevos en mujeres y 19 en varones. En el Hospital Universitario Donostia los últimos datos recogidos en el Registro Hospitalario de Tumores son de 2009 y en ese año se diagnosticaron y/o trataron 251 pacientes nuevas/os con cáncer de mama.

Aunque se había objetivado un incremento de la incidencia hasta las última década, en la última se ha objetivado una estabilización e incluso un descenso discreto en todo el mundo occidental que se explica por dos motivos, por un lado por el abandono del tratamiento hormonal sustitutivo (TSH) y por otro por el uso desde hace años de programas de cribado poblacional, en nuestro caso el desarrollado por parte de Osakidetza, que ha hecho que desaparezca el incremento inicial que se observa al implantar estos programas. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama aumenta con la edad siendo máximo a partir de los 65 años. En la CAV existe un programa de detección precoz a nivel poblacional desde el año 1997 para las mujeres entre 50 y 65 años. Y desde el 2007 incluye a mujeres entre 50 y 70 años.

El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama ha experimentado una lenta pero constante evolución. Por un lado, gracias a la mayor concienciación de la población y a los programas de detección precoz los tumores se detectan en estadíos más precoces. Además los tratamientos loco regionales son cada vez menos mutilantes y ha habido un desarrollo progresivo de los tratamientos sistémicos que han supuesto un aumento de la tasa de curabilidad de los tumores en estadío locoregional y un aumento de opciones de tratamiento en los casos de enfermedad avanzada, que aunque aun en esta fase sigue siendo una enfermedad no curable han permitido aumentos en la supervivencia y mejor calidad de vida.

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar bien coordinado y que utilice como herramienta de trabajo un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo. El protocolo debe ser un instrumento versátil que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este protocolo se ha realizado de forma consensuada entre las distintas especialidades que intervienen en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las pacientes con cáncer de mama en el Hospital Universitario Donostia. Se ha intentado utilizar el mayor grado de evidencia (grado I) posible en las recomendaciones que se han tomado. Este es un protocolo de trabajo realizado para normalizar la práctica en nuestro centro y en su elaboración se ha utilizado como base



otras guías existentes que tienen una aceptación, por su calidad, a nivel internacional y la mayor evidencia científica existente en el momento de la presente versión del protocolo. El ámbito de actualización del protocolo es el Comité de Tumores de Mama, desde donde se realizan las actualizaciones periódicas pertinentes adaptándose a los nuevos avances que se vayan produciendo.

CÁNCER DE MAMA - SUBTIPOS BIOLÓGICOS

Dentro de la denominación de carcinoma de mama se incluye un grupo heterogéneo de enfermedades con comportamientos biológicos diferentes. En los últimos años con los estudios de expresión génica se han podido determinar subgrupos con perfiles de expresión diferencial y con un comportamiento biológico diferente. En el estudio seminal de Perou y colaboradores se diferenciaron 4 grupos; Luminal (caracterizado por la expresión de genes relacionados con el receptor estrogénico), HER2 enriquecido (caracterizado por la sobreexpresión de HER2), el Basal (caracterizado por la expresión de genes como EGFR, citoqueratinas basales...) y el Normal (éste posteriormente se cree que es un artefacto de contaminación de tejido normal). Posteriormente se ha añadido una subdivisión en el grupo Luminal (A y B) y se ha añadido un nuevo grupo el denominado Claudin-Low. Esto no es factible realizarlo en la clínica habitual aunque se han buscado aproximaciones por perfiles inmunohistoquímicos que aunque no se corresponden en un 100% se aproximan bastante. Así según la clasificación de Cheang tendríamos la siguiente correlación

- Luminal A: RH+/HER2-/ baja proliferación - Ki67 bajo (<13.25%)
- Luminal B: RH+/HER2+
RH+/HER2-/alta proliferación – Ki 67 > 13.25%
- Her-2 enriquecido: RH-/HER2+
- Basal: RH-/HER2- (triple negativo y/o EGFR+ y/o CK 5/6 +)

Así tendríamos una clasificación pronóstica biológica con tumores de evolución lenta y excelente pronóstico si se diagnostican precozmente como el Luminal A y tumores altamente agresivos incluso diagnosticándolos precozmente como el basal.

Además esta diferenciación por marcadores moleculares, hoy en día determinados por inmuno-histoquímia (IHC) tiene implicaciones terapéuticas como se verá en los capítulos de tratamiento.



ESTADIAJE y TNM

En el 2010 la AJCC presentó una actualización del sistema de estadiaje TNM en su Manual de Estadiaje del Cáncer (7^a edición). Incluye un estadiaje basado en datos clínicos cTNM y patológicos pTNM.

Sistema de estadiaje del Cáncer de Mama AJCC TNM (2010, 7^a edición)

Tumor Primario (T)	
TX	El Tumor Primario no se puede evaluar
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal “in situ”
Tis (LCIS)	Carcinoma Lobulillar “in situ”
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor
	La enfermedad de Paget asociada a tumor se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor
T1	Tumor < 2 cm. en su mayor dimensión
T1mic	Microinvasión < 0.1 cm. en su mayor dimensión
T1a	Tumor > 0.1 cm. pero no > 0.5 cm. en su mayor dimensión
T1b	Tumor > 0.5 cm. pero no > 1 cm. en su mayor dimensión
T1c	Tumor > 1 cm. pero no > 2 cm. en su mayor dimensión
T2	Tumor > 2 cm. pero no > 5 cm. en su mayor dimensión
T3	Tumor > 5 cm. en su mayor dimensión
T4*	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared torácica y/o piel
T4a	Extensión a pared torácica sin incluir el músculo pectoral mayor
T4b	Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio**
Ganglios Linfáticos Regionales (N)***	
NX	Cuando no se pueden evaluar (p.e. Cirugía previa)
N0	No metástasis en los Ganglios Linfáticos Regionales
N1	Metástasis en Ganglios homolaterales móviles



N2	Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos o agrupados, o en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes* en ausencia de afectación clínica axilar
N2a	Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre si o a otras estructuras
N2b	Metástasis sólo en ganglios homolaterales de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes* y en ausencia de afectación clínica evidente axilar
N3	Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales, o en cadena mamaria interna homolateral clínicamente aparentes en presencia de afectación axilar clínicamente evidente; o metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales con o sin afectación axilar o de la mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares y axilares homolaterales
N3b	Metástasis en cadena mamaria interna y axilar homolateral
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales

Ganglios Linfáticos Regionales (pN)****

pNX	Cuando no son evaluables (no extirpados o por cirugía previa)
pNO	No afectación histológica, sin estudios adicionales para células tumorales aisladas**
pNO(i-)	No afectación ganglionar histológica, H&E y IHC negativas.
pNO(i+)	Presencia de células tumorales aisladas por H&E o IHC , ninguna agrupación > 0.2 mm
pNO(mol-)	No afectación ganglionar histológica, estudio molecular negativo (RT-PCR)
pNO(mol+)	No afectación ganglionar histológica, estudio molecular positivo(RT-PCR)
pN1mi	Micrometástasis (> 0.2 mm, ninguna > 2.0 mm)
pN1	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos y/o en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos.
pN1b	Metástasis en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares linfáticos y en la mamaria interna con afectación microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares linfáticos, o afectación clínicamente aparente de la mamaria interna en ausencia de afectación axilar.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares linfáticos (al menos un depósito tumoral > 2.0 mm)



pN2b	Metástasis clínicamente aparente en ganglios de la mama interna en ausencia de afectación axilar.
pN3	Metástasis en > 10 ganglios axilares, o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de la mama interna ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas de la mama interna; o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en > 10 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral > 2,0 mm), o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis en ganglios de la mama interna ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de 1 o más ganglios axilares positivos; o en más de 3 ganglios axilares con metástasis microscópicas de la mama interna detectadas por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.
pN3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
ypN postratamiento	La ypN postratamiento debe ser evaluada como para el N clínico (pretratamiento). El sufijo SN se ha de usar solo si se realiza la técnica de ganglio centinela postratamiento, si no le asume que es por linfadenectomía axilar. Si no se hace estudio del ganglio centinela post se debe poner Nx. Las categorías post son iguales que en el caso sin terapia neoadyuvante

Metástasis a distancia (M)

MX	No se pueden evaluar
M0	No metástasis a distancia
cM0(i+)	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis pero presencia de depósitos de células tumorales detectadas en sangre circulante, médula ósea u otro tejido ganglionar no regional que es < 0,2mm en un paciente sin signos ni síntomas de metástasis.
M1	Metástasis a distancia presentes

* La invasión de la dermis sólo no clasifica al tumor como T4.

** La definición de Carcinoma Inflamatorio es fundamentalmente clínica. Implica la presencia de eritema y edema (piel de naranja) difuso de la mama asociado o no a una masa palpable subyacente. Estos cambios deben afectar a la mayor parte de la piel de la mama (la presencia de estos cambios asociados de forma limitada a un tumor localmente avanzado no implica el diagnóstico de carcinoma inflamatorio). La presencia de linfáticos dérmicos infiltrados sin los cambios clínicos descritos no implica por si solo el diagnóstico de carcinoma inflamatorio.

*** Detectado clínicamente se define como detectado por estudios de imagen (excluyendo la linfogammagrafía) o por exploración física con características de alta sospecha o posible macrometástasis basado en PAAF. La confirmación de una metastasis clínica por PAAF sin biopsia excisión se designa con el sufijo "f" (p.e. cN3a(f)). La biopsia excisión de un ganglio linfático en ausencia de pT se clasifica como N clinic. pN se usa solo para la excisión/biopsia de un ganglio centinela solo en conjuncion con una valoración patológica de la T.

**** La clasificación pN está basada en la disección axilar con o sin estudio del ganglio centinela. Cuando esta basada en el Ganglio centinela solo se debe poner en el estadaje (sn).

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76.v



Estadío	T	N	M
0	Tis	N0	MO
IA	T1b	N0	MO
IB	T0	N1mi	MO
	T1b	N1mi	MO
IIA	T0	N1c	MO
	T1b	N1c	MO
	T2	N0	MO
IIB	T2	N1	MO
	T3	N0	MO
IIIA	T0	N2	MO
	T1b	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1	MO
	T3	N2	MO
IIIB	T4	N0	MO
	T4	N1	MO
	T4	N2	MO
IIIC	Cualquier T	N3	MO
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

a AJCC: Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76

b T1 incluye el T1mi.

c T0 y T1 con micrometástasis ganglionares solamente se excluyen del estadio IIA y se clasifican como IB
MO incluye MO(i+)

pMO no es válido, cualquier MO debe ser clínico.

Si un caso es M1 previo a tratamiento neoadyuvante sistémico el estadio sigue siendo IV independientemente de la respuesta

El estadio puede cambiar tras la cirugía si el estudio de extensión revela metástasis a distancia, siempre que el estudio se haga en un plazo de 4 meses del diagnóstico y en ausencia de progresión clínica y que no haya hecho tratamiento neoadyuvante.

El estadio postratamiento neoadyuvante se designa con el prefijo "yc" o "yp". No se asigna un estadio si hay una remisión completa patológica del tipo ypT0ypN0cM0.



DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

HISTORIA CLÍNICA

- Antecedentes clínicos y gineco-obstétricos.
- Antecedentes familiares.
- Estatus menstrual. Se debe hacer constar la fecha de la última menstruación.
- Historia de embarazos, partos y lactancia.
- Antecedentes de tratamientos hormonales (anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva...)
- Antecedentes clínicos, quirúrgicos, comorbilidad y tratamientos.
- Fecha del primer síntoma y cual fue éste.
- Hacer constar si estaba en un programa de detección precoz o si se realizaba mamografías periódicas y si el Dx fue en la MX de cribado o en el intervalo (anotar entonces la fecha de la última Mx de cribado)
- Sintomatología actual. Estado sociofamiliar y profesional. Performance status (Indice Karnofsky o ECOG)

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Localización y tamaño de la tumoración
- Presencia y características de las adenopatías
- Exploración general

Definición de menopausia: La menopausia supone el cese de forma permanente de la menstruación como consecuencia del descenso permanente de la producción ovárica de estrógenos. Los criterios considerados son:

- Oofoorectomía bilateral previa.
- 1 año desde la última regla.
- En caso de paciente histerectomizada pero con preservación de ovarios, determinar niveles hormonales: FSH > 40; 17 beta Estradiol < 20; Estrona > 40
- Mujeres tomando Tamoxifeno u otros SERMs y < 60 a, con niveles de FSH y estradiol en rangos de postmenopausia.



ESTUDIOS DE IMAGEN DEL TUMOR PRIMARIO

- **Mamografía bilateral:** Descripción de las características morfológicas de la lesión, su localización, y se especificarán cuando sea posible las categorías BI-RADS de la ACR. Siempre debe de ser bilateral (Tabla 1)

- **Ecografía de mama y axila:** Debe incluir la mama y la axila. Además se puede utilizar como guía para punciones o biopsias guiadas.

Cuando se vaya a realizar la técnica de ganglio centinela se revisará mediante ECO la axila y si existe algún ganglio dudoso se puncionará. Si la PAAF es negativa y clínica y radiológicamente no es de alta sospecha la axila se considerará clínicamente negativa.

- **RMN de mama:** Se realizará en todos los casos salvo contraindicaciones.

Si se detecta una nueva lesión con criterios de sospecha se reevaluará de nuevo por ECO + biopsia si posible y si no se localiza por ECO, hacer estudio histológico mediante localización por RMN y si esto no es factible, marcarla para biopsia con localización.

Es el método de elección para la valoración de la respuesta a tratamiento neoadyuvante por lo que se realizará tras el mismo previo a la reevaluación quirúrgica.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Biopsia del tumor primario: Se ha de tener siempre antes de planificar el tratamiento. Aunque la PAAF puede ser útil, es preferible la biopsia.

Se ha de biopsiar:

- Cualquier lesión clínicamente sospechosa independientemente de la radiología.
- Lesiones radiológicas sospechosas por mamografía: Las clasificadas como categoría 4 y 5 según la Clasificación BI-RADS de la ACR.

En la biopsia se realizará el diagnóstico histológico y los marcadores inmunohistoquímicos (ver estudio AP)

Tipos de biopsia:

- Biopsia asistida por vacío (BAV)
- Biopsia PUNCH de piel.
- Biopsia Trucut con aguja (“CORE”) es la técnica de diagnóstico preferible antes de planificar el tratamiento tanto de lesiones pequeñas como avanzadas (por palpación clínica, guiada por ECO, RMN, ESTEREOTAXIA).



- La biopsia abierta se realizará cuando la anterior no sea posible.

Diagnóstico histológico de ganglios sospechosos (axila, fosa supraclavicular) mediante PAAF.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

La tasa de detección de metástasis no sintomáticas mediante diferentes pruebas es menor del 1% en los estadíos I y II por lo que su uso sistemático no aporta beneficio en dichos estadíos. El estudio inicial se basará en los datos clínicos iniciales, pero se completarán con las pruebas que se consideren indicadas en los casos en que tras la cirugía el estadiaje patológico fuese superior.

Estadíos clínicos cT1-2N0-1

- Hemograma
- Bioquímica con FA, GGT, LDH, GOT, GPT, Función renal y glucemia (se puede hacer coincidir con el estudio preoperatorio)
- Rx Tórax PA y L.
- Otras pruebas si: sintomatología clínica o alteraciones analíticas en el estudio previo.

Estadíos clínicos cT3-4 y/o N2-3

- Hemograma + Bioquímica
- TAC toraco-abdomino-pélvico (TAC TAP)
- Gammagrafía ósea. En este caso los datos sospechosos se confirmaran por otros métodos de imagen (Rx/TAC óseo /RMN)

Estadiós clínicos M1: Se realizará siempre TAC TAP y Gammagrafía ósea para completar el estadiaje.

Otras pruebas de imagen:

- TAC/RMN cerebral, RMN de otras localizaciones se dictarán por la clínica.
- Estudio por PET/TAC no se indica de forma sistemática y se valorará de forma individualizada en cada caso. Se indicará en los casos en que pueda haber dudas de la presencia de lesiones metastásicas por el resto de métodos (nódulo único pulmonar, lesión dudosa en otras localizaciones) como apoyo al Dx.



Marcadores tumorales

El uso de marcadores tumorales, los más utilizados el CEA y el Ca 15,3, no se consideran estándares ni para el estadiaje inicial ni para el seguimiento. Son útiles en la enfermedad diseminada en la monitorización de la evolución y del tratamiento por lo que se realizarán de forma basal y en el seguimiento de las pacientes con enfermedad metastásica. Aunque su uso en las pacientes con enfermedad localizada tanto al diagnóstico como en el seguimiento es controvertido se ha considerado en nuestro comité su determinación basal y en la analítica rutinaria anual en el seguimiento.

ESTADIAJE GANGLIONAR

Se realizará sistemáticamente:

- Exploración física (axila y fosa supraclavicular)
- Ecografía axilar, siempre, y de fosa (si sospecha)
- PAAF de lesiones sospechosas

La axila se considerará clínicamente patológica (N +) cuando:

- La PAAF sea +
- En los casos con clínica de alta sospecha aunque la PAAF no sea concluyente

Si el estadío es un cNO, el estadiaje ganglionar definitivo se realizará por la técnica del ganglio centinela.

En el caso de cNO y que se vaya a hacer terapia neoadyuvante se realizará el estadiaje definitivo previo mediante la técnica del ganglio centinela (en ese caso si GC es negativo y tras el tratamiento neoadyuvante no hay sospecha de progresión ganglionar, la axila se considerara como NO y no precisará nuevo estudio)



PROTOCOLO DE INFORME ANATOMOPATOLÓGICO

TUMORES INFILTRANTES

Información clínica

- Nombre, Edad, Nº H^a Clínica, Sexo.
- Responsable médico.
- Fecha de obtención de la muestra.
- Información clínica relevante.
- Historia familiar, hallazgos radiológicos, tratamientos previos, secreción del pezón, paciente gestante o en periodo de lactancia. Masa palpable o sólo detectable por imagen (mamografía, ecografía o RM, en este caso es necesario un marcaje pre-quirúrgico). Tumor sólido o quístico.

Descripción del material remitido

- Condiciones de recepción de la muestra (formol, fresco, intacto, seccionada, marcada, etc....).
- Identificación de la muestra:
- Lado anatómico
- Procedimiento quirúrgico (biopsia incisional, excisional, reexcisión, cuadrantectomía, mastectomía..., ganglios axilares).
- Descripción de la integridad de la muestra (única, múltiples, fragmentada,).
- Identificación de marcas de referencia.

Manejo de la muestra

Estas biopsias pueden tener una interpretación histológica particularmente difícil, por lo que precisan una óptima fijación y un cuidadoso manejo. El cirujano no debe seccionar la muestra y debe marcarla para su correcta orientación siguiendo siempre el mismo código establecido (identificación de tres puntos). En caso de que exista un interés especial por parte del cirujano para el estudio de determinada zona, ésta deberá estar identificada. Es necesario además la fijación óptima de la muestra (para evitar falsos negativos en el estudio de receptores esteroideos y HER-2) y debe ser remitido al servicio de Anatomía Patológica de forma inmediata para disminuir en lo posible el tiempo de isquemia fría. En el laboratorio, una vez orientada y pintados los márgenes quirúrgicos la muestra debe sumergirse en formol tamponado al 10% un mínimo de 8 horas, sin sobrepasar las 72 horas para su procesamiento



Lesiones no palpables.

Se realizará confirmación de la extirpación del tejido radiológicamente anormal preferentemente sobre la muestra intacta recién extirpada con guía metálica “in situ” en el Servicio de Radiología. Se realizarán dos copias, una de las cuales se remitirá al patólogo acompañando a la muestra extirpada.

Si el tejido radiológicamente anormal no se identifica, se precisará un estudio histológico detallado y repetición de la mamografía para determinar si la lesión permanece en la mama.

Biopsia Intraoperatoria.

La muestra remitida para estudio intraoperatorio no deberá ser seccionada en el quirófano para permitir la valoración macroscópica de los bordes por el patólogo y en su caso confirmación diagnóstica de la neoplasia. El estudio por cortes en congelación de los márgenes no es adecuada y se estudiarán de forma intraoperatoria únicamente las áreas que el cirujano considere de especial interés o si en la inspección macroscópica el tumor aparece muy próximo a uno de los márgenes para confirmar su afectación. Después de la fijación se muestrea la pieza de forma convencional para establecer las características del tumor y relación con márgenes.

Muestras de Reexcisión

Las muestras de extirpación de la cavidad tumoral y del tejido de alrededor son de estudio difícil por sus características y es esencial que sean adecuadamente orientadas por el cirujano en el momento de la resección. La extensión del muestreo debe concentrarse en los márgenes quirúrgicos con algún corte del margen de la cavidad para detectar tumor residual.

Descripción macroscópica del tumor:

Tumor primario

- Tamaño de la resección (cm.).
- Descripción del tumor:
- Tamaño del tumor: tres dimensiones (cm.).
- Tumor único o múltiple (tamaño del área mayor).
- Localización (piezas de mastectomía o cuadrantectomía).
- Descripción de sus características macroscópicas.
- Relación con márgenes quirúrgicos.
- Correlación con imágenes radiológicas.
- Descripción del resto del tejido mamario, pezón y piel y su relación con el tumor.



- Otros hallazgos (biopsia previa).
- Especificar si se toman muestras para estudios complementarios

Ganglios linfáticos:

- Ganglios linfáticos centinela (nº, peso y tamaño).
- Linfadenectomía (nº total examinado, tamaño del ganglio mayor).

Examen microscópico

Tumor primario

- Dimensiones tumorales.
- Tumor único
- Múltiples focos
- Extenso carcinoma “in situ” con múltiples focos de invasión.
- Carcinoma invasivo con focos satélites de invasión.
- Carcinoma invasivo con extensa invasión linfovascular.
- Múltiples carcinomas invasivos sincrónicos.
- Carcinoma invasivo tras terapia neoadyuvante
- Carcinoma microinvasivo: Invasión igual o menor de 0.1 cm. Si existe más de un foco especificar el número o si son demasiado numerosos para ser cuantificados.
- TIPO HISTOLÓGICO: (CLASIFICACIÓN DE LA OMS)
 - Carcinoma invasivo (NOS)
 - Carcinoma ductal infiltrante
 - Carcinoma ductal infiltrante con extenso componente intraductal
 - Carcinoma ductal infiltrante con enfermedad de Paget.
 - Carcinoma lobular infiltrante
 - Mucinoso
 - Medular
 - Papilar
 - Tubular
 - Adenoide quístico
 - Secretorio (juvenil)
 - Apocrino
 - Cribiforme



Carcinoma metaplásico

Inflamatorio

Otros

- GRADO HISTOLÓGICO: Grado histológico combinado de Nottingham que combina tres parámetros:

Formación de túbulos:

- > 75% del tumor constituido por túbulos	1
- 10-75% del tumor constituido por túbulos	2
- < 10% del tumor constituido por túbulos	3

Pleomorfismo nuclear:

- núcleos pequeños y uniformes	1
- moderada variabilidad en forma y tamaño	2
- marcado aumento de tamaño y variabilidad	3

Índice mitótico :

1	1
2	2
3	3

(contaje mitótico según diámetro de campo microscópico)

(*Pathology Reporting of Breast Disease. A Joint Document Incorporating the Third Edition of the NHS Breast Screening Programme's Guidelines for Pathology Reporting in Breast Cancer Screening and the Second Edition of The Royal College of Pathologists' Minimum Dataset for Breast Cancer Histopathology Published by the NHS Cancer Screening Programmes jointly with The Royal College of Pathologists. NHSBSP Publication No 58. January 2005.* Available at: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58.html>.)

El grado se asigna por la suma de los tres parámetros:

Grado I 3 a 5 puntos (.../.../...)

Grado II 6 a 7 puntos

Grado III 8 a 9 puntos

- CARCINOMA “*IN SITU*”: si está presente (ver apartado de neoplasia no infiltrante)
- VERIFICACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL. Debe ser medido al menos en dos dimensiones y la dimensión mayor del componente invasivo será la usada para determinar el estadío tumoral. Si existe discrepancia entre el tamaño macro y microscópico se utiliza el tamaño microscópico del componente invasivo tumoral. Para lesiones pT1 o aquellas con un gran componente de tumor “*in situ*”, la medida del tamaño tumoral sobre la laminilla es más exacta que la medida macroscópica. En tumores con componente infiltrante e “*in situ*” sólo el componente invasivo



es incluido para clasificar el tumor (pT) y consignar el estadío. Cuando se observan uno o más focos invasivos deben ser medidos y señalados separadamente.

- **MÁRGEN DE RESECCIÓN** Describir distancia al margen más próximo especificando a qué margen corresponde, si la pieza quirúrgica está orientada adecuadamente. En el caso de que exista componente “*in situ*” asociado deberá constar. Especificar si es posible la extensión del margen afecto (unifocal, multifocal, extenso).
- **INVASIÓN VASCULAR LINFÁTICA:** No es necesario distinguir entre linfáticos o vasos sanguíneos. Especificar si se observa infiltración de linfáticos dérmicos
- **EXTENSIÓN A OTROS TEJIDOS:** Piel, músculo.
- **PRESENCIA DE MICROCALCIFICACIONES.**
- **OTRAS LESIONES RELEVANTES**

Tumores con terapia neoadyuvante previa (QT – HT):

- **EXAMEN MACROSCÓPICO:** Si el tumor se observa en la inspección macroscópica debe medirse. Se incluyen al menos cuatro secciones para evaluación histológica. Si no existe evidencia macroscópica de tumor debe muestrearse ampliamente la zona radiológicamente etiquetada como localización previa del tumor
- **EXAMEN MICROSCÓPICO:** Se valorarán dos métodos: Criterios de Miller y Payne y Residual Cancer Burden (RCB)

Grado de respuesta al tratamiento (Sistema Miller y Payne)

En el tumor primario

- **Grado I:** No disminución de la celularidad global. Cambios mínimos en células individuales.
- **Grado II:** Disminución ligera de celularidad tumoral (menos del 30%)
- **Grado III:** Disminución de la celularidad tumoral entre un 30-90%.
- **Grado IV:** Marcada disminución de celularidad tumoral con sólo pequeños grupos de células tumorales residuales, o, numerosas células aisladas dispersas. Disminución global de la celularidad del 90%.
- **Grado V:** No se identifican células tumorales en la localización tumoral previa constituida por estroma fibroelastótico con macrófagos. Puede observarse carcinoma ductal “*in situ*” residual.



En los ganglios axilares

- A.- Ganglios linfáticos negativos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.
- B.- Ganglios linfáticos positivos, sin cambios atribuibles a quimioterapia.
- C.- Ganglios linfáticos positivos pero con evidencia de respuesta parcial.
- D.- Ganglios linfáticos negativos con cambios postquimioterapia.

Estimación de carga tumoral residual (Residual Cancer Burden RCB). Descripción detallada y fórmula de cálculo puede ser consultada en la página web. http://www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

Ganglios linfáticos

- Número total examinado y número total de ganglios afectos.
- Especificar si existe extensión extracapsular
- Tamaño de la adenopatía mayor metastásica.
- En el caso de los ganglios centinela se debe especificar el origen de cada ganglio (axila, mamaria interna u otros)

Se define como **células tumorales aisladas** (ITC) las células aisladas o pequeños acúmulos celulares no mayores de 0.2 mm., generalmente sin evidencia histológica de actividad maligna (proliferación o reacción estromal). Si estas células son detectadas por las técnicas morfológicas habituales (hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica) los ganglios regionales deben ser designados como pN0 (i+) o pN0 (i-). Si estas células sólo son detectadas por métodos no morfológicos (moleculares) estos ganglios se designan como pN0 (mol -) o pN0 (mol +).

Las **micrometástasis** se definen como depósitos tumorales mayores de 0.2 mm. y menores de 2 mms. Los casos en los cuales sólo se detectan micrometástasis se clasifican como pN1mi. También se clasifican así los ganglios en los cuales el número de micrometástasis es múltiple. Debe especificarse el número de ganglios linfáticos que contienen micrometástasis.

Macrometástasis se definen como depósitos tumorales ganglionares mayores de 2mms.

Ganglio centinela (GC)

El diagnóstico del/los GC debe ser intraoperatorio siempre que sea posible.

En la actualidad el método de estudio a utilizar será molecular mediante técnica OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification). Se recomienda un número máximo de tres ganglios centinela aunque es aceptable hasta cuatro. Se utilizará el ganglio en su totalidad. Puede realizarse una citología por impronta antes de homogeneizar el ganglio para el estudio molecular, tratando de evitar cualquier causa de contaminación.



Previamente debe realizarse en el tumor (BAG previa) el estudio inmunohistoquímico de expresión de Citoqueratina 19. Los casos en que el tumor no exprese CK19 no deberían estudiarse por este método.

Incluir la grasa periganglionar en parafina para estudio histológico diferido, una vez disecado el ganglio.

Se define como ganglio positivo o afectado aquel que presenta células tumorales metastásicas, debiendo ser clasificadas de la siguiente forma según método de estudio:

- Macrometástasis (pN1, sistema TNM de estadificación): N° de copias de mARN-CK19 \geq 5000 copias.
- Micrometástasis (pN1mic, sistema TNM de estadificación): N° de copias de mARN-CK19 $\geq 250 < 5000$ copias

En caso de no ser posible la realización de estudio OSNA se procederá al estudio intraoperatorio mediante impronta citológica y al estudio definitivo mediante seriación y estudio IHQ con CK AE1/AE3 del ganglio incluido en parafina

Marcadores biológicos por técnicas de inmunohistoquímica (IHC)

- RECEPTORES ESTEROIDEOS:
 - Estrógenos
 - Progesterona

Debe indicarse el % de núcleos que expresan determinado antígeno (se considera positivo el 1%)
- HER-2: Utilización de anticuerpos validados FDA (HercepTest, CB11, PathWayTM HER2). La valoración de resultados se detallará como:
 - Negativo (0): Ausencia de tinción de membrana o tinción en <10% de las células.
 - Negativo (1+): Tinción de membrana débil e incompleta en > 10% de las células.
 - Bordeline (2+): Tinción completa de membrana, débil o moderada en >10% de las células o tinción completa e intensa en 10%-30% de las células.
 - Positivo (3+): Tinción de membrana completa e intensa en >30% de las células.

En caso de test equívoco por IHC(borderline 2+, o muestra muy escasa) se realizará estudio de amplificación del gen HER-2 mediante hibridación “in situ” fluorescente (FISH), valorándose los resultados como:



- Positivo para amplificación del gen HER2: FISH
 - >6 copias núcleo (sin sonda centromérica)
 - Her2/CEP 17 > 2'2
- Negativo para amplificación del gen HER2: FISH
 - <4 copias núcleo (sin sonda centromérica) ó
 - Her2/CEP 17 <1'8
- Indeterminado para amplificación del gen HER2: FISH
 - 4-6 copias núcleo (sin sonda centromérica)
 - Her2/CEP 17 = 1'8-2'2

En el caso de que el resultado del estudio de FISH sea equívoco se realizará : Recuento adicional de núcleos. Repetir test de FISH

- ESTUDIO DE EXPRESIÓN DE P53.
- ESTUDIO DE EXPRESIÓN DE CK 19 Y CK 5/6
- INDICE PROLIFERATIVO Ki67; Se expresará como porcentaje.

TUMORES NO INFILTRANTES

Carcinoma Ductal “*in situ*”

Información clínica (ver apartado anterior)

Examen macroscópico (ver apartado anterior).

Examen microscópico: deben incluirse en el informe anatomo-patológico:

- Grado nuclear: Bajo, Medio, Alto
- Presencia o ausencia de necrosis
- Patrón arquitectural: Cribiforme, Papilar, Micropapilar, Sólido
- Tamaño tumoral: La medición de las lesiones no palpables o macroscópicamente inaparentes



puede a veces no ser posible por lo que se utilizan como medición métodos estimativos que incluyen la medición directa sobre la laminilla añadiendo el número de secciones y su espesor haciendo una estimación porcentual del tejido afecto en relación con el volumen total de la muestra. En el caso de microcalcificaciones la medición se apoyará en la imagen mamográfica.

- En carcinomas con componentes “in situ” e invasivo debe especificarse si existe un componente intraductal extenso considerado así cuando aproximadamente el 25% del total del volumen tumoral corresponde a componente “in situ”. Los casos en los cuales la lesión primaria es un carcinoma ductal “in situ” con focos de invasión son también clasificados como carcinoma ductales infiltrantes con extenso componente intraductal.
- Márgenes quirúrgicos: Constará la distancia entre el tumor y el margen.
- Microcalcificaciones (correlación de hallazgos mamográficos e histológicos)
- Otras lesiones histológicas relevantes
- Marcadores biológicos inmunohistoquímicos: Receptores hormonales: Estrógeno y Progesterona

OTRAS LESIONES RELEVANTES

- NEOPLASIA LOBULAR: Se define como todo el espectro de proliferaciones epiteliales atípicas originadas en la unidad terminal ducto-lobular (TDLU) con o sin extensión pagetoide a ductos terminales. Para enfatizar su naturaleza no invasiva se ha propuesto el término de neoplasia intraepitelial lobular (LIN). Se ha sugerido su gradación (LIN 1,2 3) en base a la extensión del grado de proliferación y/o imágenes citológicas. Esta gradación no está validada pero se recomienda especificar los casos en los que la distensión acinar sea muy marcada a menudo asociada a necrosis central y aquellos constituidos por células muy pleomórficas o en anillo de sello con o sin distensión acinar.
- HIPERPLASIA INTRADUCTAL USUAL
- HIPERPLASIA INTRADUCTAL ATÍPICA
- ATIPIA EPITELIAL PLANA/ CAMBIO COLUMNAR CON ATIPIA
- ENFERMEDAD DE PAGET
- PAPILOMAS



TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA INFILTRANTE LOCALIZADO

En los estadíos que son cMO distinguimos el tratamiento locorregional que incluye la cirugía y la radioterapia y el tratamiento sistémico adyuvante/neoadyuvante (se denomina tratamiento neoadyuvante al que se realiza previo a la cirugía).

En estadíos iniciales la primera maniobra local es la cirugía, aunque en lesiones grandes se puede realizar tratamiento sistémico neoadyuvante previo. La cirugía del primario puede ser conservadora (tumorectomía, cuadrantectomía) o mastectomía. La cirugía conservadora más radioterapia sobre la mama ofrece resultados equiparables a la mastectomía exceptuando en los casos en el tratamiento conservador esté contraindicado.

Además del tratamiento quirúrgico del primario el tratamiento quirúrgico incluye el estudio de la afectación ganglionar locorregional, habitualmente de la afectación axilar. El estudio de la axila tiene dos objetivos, una pronóstica y otra posiblemente terapéutica en el caso de axila afecta. En los casos con sin afectación ganglionar clínica el estadiaje definitivo ganglionar se ha de realizar por la técnica de ganglio centinela siempre que sea posible por tener una menor morbilidad, seguido de linfadenectomía en los casos en que el ganglio centinela sea macrosocópicamente positivo.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO - ESTADÍOS INICIALES - cT1-2N0-1M0.

Cirugía conservadora

La cirugía conservadora tiene por objetivo la extirpación completa del tumor con un aceptable resultado estético. Consiste en la realización de una tumorectomía o cuadrantectomía con bordes negativos.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Tumor > 4 cm. (cuando este sea el único criterio, ver apartado de Quimioterapia neoadyuvante)
- Multicentricidad clínico-patológica o radiológica.
- Microcalcificaciones difusas que comprometan el seguimiento.
- Preferencia de la paciente por la mastectomía.
- Borde positivo en la re-excisión.



CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Que el tamaño del tumor respecto de la mama no permita una estética adecuada.
- Enfermedades del colágeno (Lupus eritematoso sistémico, esclerodermia)
- Dificultad de seguimiento clínico-radiológico.
- Obesidad extrema que dificulte una distribución homogénea de la dosis de radioterapia.
- Mujeres portadoras de la mutación BRCA1/2 (en estas podría estar indicada la mastectomía bilateral).
- Patología cardíaca o pulmonar severa que contraindique radioterapia.
- Problemas físicos que contraindiquen una RT posterior.

Se realizará tumorectomía/cuadrantectomía con estudio intraoperatorio de los bordes y si estos están afectados se realizará la ampliación en el mismo acto quirúrgico. Si en el estudio patológico definitivo se objetivan márgenes afectados se realizará la ampliación de forma diferida en un segundo acto quirúrgico.

En los casos excepcionales en que no exista diagnóstico histológico previo de tumor infiltrante, existen las siguientes opciones:

- Si diagnóstico es por biopsia excisión y borde negativo, esta cirugía es suficiente
- Si diagnóstico es por biopsia excisión y borde positivo se realizará ampliación del borde.
- En un segundo tiempo se realizará el estudio de la axila (+ ampliación de borde si fuese necesario) que si es clínicamente negativa se realizará mediante la técnica de Ganglio Centinela.

MÁRGENES:

- Se intentará un margen macroscópico mayor de un centímetro.
- Microscópicamente se considerará un margen negativo cuando sea de por lo menos un milímetro tanto para el infiltrante como para el ductal “*in situ*”. En el caso del ductal “*in situ*” la presencia de elementos parenquimatosos normales entre la lesión y el borde se considera un margen suficiente. En el resto si el margen es inferior a 1 cm se valorara individualizadamente teniendo en cuenta la extensión de la zona de menor margen, si es única o múltiple. La presencia de neoplasia lobular “*in situ*” en el margen no se considera margen afecto.
- Si el margen más próximo es el anterior (el de la piel) o el posterior (el que está en contacto con la fascia) se considerarán suficientes.
- En el resto de casos se considerará como margen insuficiente y se valorarán para ampliación o mastectomía en el caso de que sean márgenes repetidamente positivos



Mastectomía

Se realizará cuando esté contraindicado el tratamiento conservador.

La técnica quirúrgica será una mastectomía total sin desinserción de los pectorales (tipo Madden). La incisión aconsejada es la horizontal (Stewart). La extirpación cutánea se adecuará a la localización del tumor. Se incluirá siempre la cicatriz de la tumorectomía ó biopsia previa.

Estudio y manejo de la afectación ganglionar axilar

El estudio de los ganglios regionales tiene un papel fundamentalmente pronóstico. La presencia o no de ganglios axilares afectos y el nº de los mismos es el factor pronóstico más importante en cuanto a la determinación de la supervivencia libre de enfermedad como de la supervivencia global.

En la axila se definen tres niveles anatómicos: Nivel I o inferior) son los ganglios que se encuentran entre el músculo dorsal ancho y borde lateral del músculo pectoral menor; Nivel II o medio) Los que se encuentren detrás del pectoral menor y debajo de la vena axilar; Nivel III o apical) son los que se encuentran mediales al pectoral menor junto a la pared torácica.

El concepto de ganglio centinela implica que existe una estación primaria en el curso de la colonización de los ganglios regionales, lo que supone que las células tumorales afectan inicialmente a unos pocos ganglios antes de afectar al resto, y que si estos no están afectados la probabilidad de afectación del resto es muy baja.

La linfadenectomía de los niveles I y II permite una buena información pronóstica, pero en la actualidad hay evidencia suficiente de que en tumores iniciales con ganglios clínicamente negativos el estudio del ganglio centinela (GC) , si éste es negativo, ofrece los mismos resultados y con menor morbilidad, por lo que debe ser la técnica de elección en este grupo de pacientes. Los pacientes con GC negativo o afectación microscópica no precisarían una linfadenectomía. Hay datos de un estudio de que los casos con cNO y que en el estudio del GC presentan 1-2 ganglios positivos y en los que se realiza tumorectomía más radioterapia posterior (no en los casos en que se realiza mastectomía) se podría evitar la linfadenectomía ya que hay datos de resultados similares a medio plazo.

Cuando se realiza una linfadenectomía axilar se considera que debería haber al menos diez ganglios para considerarla suficiente.

Indicación de estudio del ganglio centinela:

- Carcinoma infiltrante de mama uni o multifocal . Estadíos I-IIb com axila cNO confirmada por ECO + PAAF negativa (cuando se realice). En estos casos si se va a realizar terapia neoadyuvante, el estudio del GC se realizará previo al tratamiento neoadyuvante.



- Carcinoma ductal in situ extenso, > 4 cm., con patrón comedo y necrosis y cuando se vaya a hacer mastectomía en cualquier Ca ductal in situ (por si en la pieza definitiva sale tumor infiltrante)

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Adenopatía axilar clínica o radiológicamente patológica con PAAF+ o de alta sospecha aunque la PAAF sea negativa.
- Radioterapia previa en axila.
- T4 (excepto T4b pequeño superficial hasta 2 cm)
- Enfermedad diseminada.
- Linfadenectomía axilar previa

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS (se valorará individualmente cada caso)

- RT previa en mama
- Segundo Primario (tumor en cuadrante distinto de la misma mama)
- Recurrencia en lecho
- Embarazo (esta contraindicado el Azul Patente, pero el Tc a dosis bajas es factible evitando el primer trimestre)

TÉCNICA DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

La técnica se basa en la migración de las sustancias siguiendo la misma vía que seguirían las células tumorales. Para ello se han utilizado colorantes (azul patente) o sustancias radioactivas que se pueden detectar con una gamma cámara (Tecnecio 99). El uso de ambas de forma simultánea (Técnica mixta) es la que presenta mayor grado de sensibilidad y especificidad, si bien en manos expertas el uso de coloide radioactivo sólo presenta un grado de efectividad similar y es menos tóxico (se evitan reacciones alérgicas graves que pueden ocurrir con el colorante). En nuestro centro se usará el Tc sólo y únicamente se utilizará el colorante (Azul Patente) en los casos de no migración del Tc99.

Desarrollo del proceso:

- Inyección de Tc-99 m 74 MBq de nanocoloides (2 mCi) peritumoral en servicio de medicina nuclear, el día anterior de la intervención, con posterior linfogammagrafía indirecta y marcaje de piel en áreas de migración a cadena axilar, mamaria interna, según los casos en proyección oblicua, lateral y anterior.
- Inyección de Azul Patente, 2-2,5 cc peritumoral con masaje en el momento de la inducción anestésica (solo en los casos que no migre el Tc 99)



- Identificación con sonda de radiación gamma y extracción de ganglio/s centinela con captación > al 10% del GC principal, nº adecuado 3-4 máximo, describiendo captación “in vivo” y “ex vivo” en cps.
- Exploración axilar y extracción de ganglios identificables a la palpación si los hay como ganglios accesorios.
- Estudio intraoperatorio por técnica OSNA, salvo excepciones (en ese caso se hará por impronta citológica y estudio diferido).
- Si aparece un diagnóstico de metástasis macrosocópica se realizará la linfadenectomía axilar convencional
- Si el estudio intraoperatorio es negativo o sólo afectación microscópica el proceso se da por finalizado no precisando la linfadenectomía.
- Cuando no se detecta el ganglio centinela se ha de realizar también la linfadenectomía axilar.
- En los casos en que se realiza estudio diferido del GC:
 - Si el ganglio centinela es negativo o solo afectación microscópica no es necesaria más cirugía.
 - Si ganglio centinela es positivo se realizará linfadenectomía axilar en un segundo tiempo.

Indicaciones de Linfadenectomía axilar

- Axila clínicamente positiva
- Contraindicación de GC
- Ganglio centinela positivo (en el mismo acto operatorio si la intraoperatoria es positiva o diferido si la afectación ganglionar se objetiva en el estudio diferido)
- No localización de ganglio centinela.

Incisión de la linfadenectomía: Cuando se realice mastectomía se hará a través de la misma incisión. Si se lleva a cabo una tumorectomía, se hará a través de una incisión separada salvo en casos puntuales (como tumores en la cola de Spencer). Se pueden dejar clips en el límite alto del vaciamiento axilar.

En mujeres mayores de 70 años con tumores < de 2 cm. (T1), hormonodependientes, y con axila clínicamente negativa tras la realización de tumorectomía con margen amplio negativo, se puede obviar en casos seleccionados el estudio de la axila.



RADIOTERAPIA COMPLEMENTARIA

Se realizará en el servicio de Oncología Radioterápica (OR). El tratamiento se iniciará, salvo contraindicaciones específicas, antes de la 8^a semana post cirugía cuando no se realice quimioterapia adyuvante o después del último ciclo de quimioterapia.

Radioterapia en el tratamiento conservador

La cirugía conservadora más radioterapia sobre la mama consigue los mismos resultados que la mastectomía a efectos de control local. La irradiación complementaria de la mama aporta, además, un aumento de un 5% en la supervivencia a largo plazo (>10 - 15 años).

Actualmente no existe ningún subgrupo en el que se pueda omitir la radioterapia excepto en mujeres > de 70 años con T < T1, RH + y axila clínicamente negativa con resección amplia con márgenes (-) en las que se puede realizar exclusivamente tratamiento hormonal complementario.

Los modos de administración son: El fraccionamiento estándar que es la habitual, el hipofraccionamiento y la irradiación parcial de la mama.

Se puede considerar adecuado la administración del tratamiento con un esquema hipofraccionado según los resultados recientes de los estudios START A y B así como el estudio canadiense de la Universidad McMaster de Ontario con mayor tiempo de seguimiento. Estaría indicado para pacientes con tumores < 3 cm, NO, cirugía conservadora y mama con espesor < 25 cm. Su uso se implantará paulatinamente comenzando por pacientes seleccionadas dado el moderadamente bajo periodo de seguimiento de los ensayos para mostrar igualdad en efectos secundarios crónicos y supervivencia global.

Aunque todavía está bajo ensayo clínico en casos muy seleccionados, siguiendo los criterios de la ASTRO se podría plantear Irradiación Parcial de la mama (APBI).: >60 años, no portadoras de la mutación BRCA1/2, T1, RE+, carcinoma ductal infiltrante sin asociación a EIC o LCIS, márgenes negativos.

TÉCNICA

Se irradiará el parénquima mamario (PTV) con fotones procedentes de Acelerador Lineal (AL) de 6 - 15 MV mediante campos tangenciales, administrándose una dosis diaria de 180/200 cGy hasta completar una dosis total de 45 - 50 Gy en 5 - 5.5 semanas.

En el caso de indicarse tratamiento hipofraccionado, el esquema consistirá en administrar una dosis de 42.5 Gy. repartidos en 16 fracciones durante algo más de 3 semanas.

Se realizará dosimetría individual 3 D tras TAC de centrado.

Utilizaremos cuñas compensadoras y/o campos segmentarios conformados con multiláminas,



según dosimetría, con el fin de optimizar una distribución homogénea de la dosis (PTV en el rango de 95-110% ICRU).

La sobreimpresión sobre el lecho tumoral reduce la tasa de recurrencias locales por lo que realizaremos una sobreimpresión de 10-16 Gy con electrones, braquiterapia o fotones a ese nivel.

Radioterapia tras mastectomía

La irradiación de la pared torácica y áreas ganglionares produce una disminución de las recidivas locales en una tasa del 33% (riesgo relativo del 67%) y contribuye con una disminución en la mortalidad de un 29% (riesgo relativo del 71%) en comparación con las pacientes tratadas solo con quimioterapia.

En función del riesgo de recidiva se indicará si:

- Tumores > T3. (En algunos casos con factores pronósticos muy favorables se podría obviar, Grado I, alta hormonosensibilidad y N0. En ese caso se valorarán de forma individualizada en Comité)
- Borde profundo positivo.
- Más de 3 ganglios +.
- Entre 1-3 ganglios positivos existe controversia, y aunque hay datos de beneficio en este subgrupo, no son definitivos por lo que se valorarán todos los casos por la unidad de RT y en comité y se decidirá su indicación de forma individualizada en función de otros factores que contribuyen a aumentar el riesgo de recidiva locorregional.

TÉCNICA

Se realizará dosimetría individual 3 D tras TAC de centrado,

La irradiación de la pared se realizará con electrones (campo directo calculado a profundidad determinada en planificación) o fotones (campos tangenciales +/- segmentos añadidos según planificación) hasta 45-50 Gy a 180/200 cGy por sesión con sobreimpresión sobre el lecho si T> pT3 o borde profundo afecto.

Radioterapia sobre cadenas ganglionares.

Está indicada si pT> 3 y/o > de 3 ganglios positivos.

Entre 1-3 ganglios positivos no existen datos que se fundamenten con un alto nivel de evidencia que definan una actitud como la más correcta. Algunos estudios definen factores de riesgo que, asociados a la afectación ganglionar de entre 1 y 3 ganglios, suponen indicación de radioterapia complementaria por su repercusión tanto en la disminución del riesgo de recidiva como en el



aumento en la supervivencia global (afectación extracapsular, numero de ganglios estudiados en la linfadenectomía (< 10), edad (< 35-40 años), grado tumoral alto y estatus negativo de los receptores hormonales). Sin embargo, ante la ausencia de evidencia en contra del tratamiento complementario, en nuestro centro se tratarán las áreas ganglionares con radioterapia en todos los casos de afectación macroscópica en la linfadenectomía salvo contraindicación individualizada.

No se realizará RT sobre las áreas ganglionares cuando la afectación sea solo microscópica o infiltración celular aislada (ITC), en los que se seguirán los mismos criterios de los pN0.

La cadena mamaria interna se tratará únicamente en caso de demostrarse su afectación histológica o con alto grado de sospecha clínico-radiológica.

TÉCNICA

Se irradiará el vértice axilar (por encima de clips quirúrgicos del vaciamiento axilar) y área supraclavicular con fotones procedentes de Acelerador Lineal (AL) de 6 - 15 MV mediante campos anterior y posterior, conformados con multiláminas, con una dosis diaria de 180/200 cGy hasta completar una dosis de 45-50 Gy en 5-5.5 semanas en el PTV.

La cadena mamaria interna se irradiará con fotones, electrones o técnica mixta, de forma individualizada, incluyendo los 3 primeros espacios intercostales, a 180 cGy sesión hasta completar 45 Gy para tratamiento profiláctico. En caso de afectación conocida por extirpación tras técnica de ganglio centinela se tratará incluyendo los 3 primeros espacios intercostales incluyendo el lecho de la extirpación con la misma técnica y dosis o aumentando la dosis si se sospecha la existencia de residuo.

Se realizará dosimetría individual 3 D tras TAC de centrado, con conformación de multiláminas según la misma, con el fin de optimizar una distribución homogénea de la dosis.

Radioterapia tras quimioterapia neoadyuvante

Sobre la mama siempre que se haga cirugía conservadora.

Sobre las áreas ganglionares

- Si estadío clínico inicial > “c T3 y/o c N>1” (incluidos los casos con estudio pre de GC+)
- En casos de menor estadío clínico (cT2N0) en los que se realice el tratamiento neoadyuvante para facilitar la cirugía conservadora se realizará RT en los siguientes supuestos:

Sobre pared torácica tras mastectomía si “p N+” en la linfadenectomía axilar y/o “pT > pt3”.

La técnica será la misma que la señalada previamente.



TRATAMIENTO SISTÉMICO COMPLEMENTARIO

Se realizará en el servicio de Oncología Médica (OM). La primera consulta se hará en las primeras tres semanas post cirugía. El tratamiento se iniciará, salvo contraindicaciones específicas, antes de la 8^a semana postcirugía.

El tratamiento sistémico adyuvante va a depender de las características de la neoplasia, si es hormonodependiente (los tumores con receptores hormonales positivos), si sobreexpresa HER-2 y del riesgo de recaída. La quimioterapia supone una reducción de riesgo proporcional de recaída de aproximadamente un 30 %. A su vez la hormonoterapia con antiestrógenos supone una reducción de riesgo proporcional de aproximadamente un 40 % en los casos con receptores hormonales (Estrógenos y/o Progesterona) positivos mientras que el beneficio es prácticamente imperceptible cuando los receptores son negativos y es independiente del status menstrual. El antiestrógeno cuyo beneficio está más consolidado es el Tamoxifen y la dosis y tiempo estándar hoy en día es de 20 mg/d durante 5 años. En los últimos años se ha objetivado que el uso de Inhibidores de Aromatasa bien desde el inicio o de forma secuencial tras tamoxifen, disminuye el riesgo de recaída con respecto al Tamoxifeno en las pacientes posmenopáusicas, quedando aun por determinar cual de ellas es la estrategia óptima. En el tratamiento con quimioterapia se ha ido evolucionando desde el tratamiento clásico con CMF a los esquemas con antraciclinas que suponen un incremento de beneficio de aproximadamente un 12% y posteriormente la adicción de taxanos que suponen un beneficio extra de un porcentaje similar sobre lo esquemas con antraciclinas sólo. El uso de los Taxanos se ha estudiado fundamentalmente en las pacientes con ganglios positivos demostrando un incremento del beneficio y han aparecido estudios con beneficio también en ganglios negativos de alto riesgo. El beneficio de las antraciclinas se ha cuestionado en los casos HER-2 negativos, aunque no hay estudios prospectivos que analicen este hecho en un ensayo prospectivo específico. El efecto de la quimioterapia y la hormonoterapia parece ser independiente y el beneficio absoluto para cada grupo de riesgo será mayor en los casos con mayor probabilidad de recaída. Por otro lado en las pacientes que sobreexpresan HER-2 la adicción de Trastuzumab al tratamiento supone una reducción del riesgo de recaída de aproximadamente el 50% con respecto al tratamiento con quimioterapia + hormonoterapia sin Trastuzumab y una reducción del riesgo de mortalidad de aproximadamente un 30%. Sin embargo la asociación de Trastuzumab aumenta el riesgo de cardiotoxicidad sobre todo si se asocia simultáneamente con antraciclinas, por lo que se debe monitorizar la función cardiaca y evitar la administración simultánea con antraciclinas.

Los tratamientos eficaces hoy en día son:

- El tratamiento antiestrogénico,
- La quimioterapia y
- El tratamiento dirigido al HER-2.

Para decidir qué utilizar en cada caso utilizaremos factores pronósticos y factores predictivos. Por todo esto tenemos que tener en cuenta varios factores:



Factores predictivos:

- Los **receptores hormonales**: RE y/o RP que predicen la **hormonosensibilidad**. Son los tumores que se benefician de terapia antiestrogénica. La presencia de RH (RE y/o RP) nos predicen si el tumor será o no hormonosensible y por tanto se beneficiará de tratamiento hormonal antiestrogénico. Por otra parte dependiendo, de si existe o no función ovárica el bloqueo de los estrógenos se podrá realizar mediante diferentes tratamientos. En premenopáusicas es eficaz la Ablación (quirúrgica o mediante radioterapia) Supresión ovárica (con análogos LHRH) (OA) y el Tamoxifeno. En postmenopáusicas, el Tamoxifeno y los Inhibidores de Aromatasa.
- La **sobreexpresión o amplificación del HER-2** nos predice el beneficio al tratamiento con Trastuzumab y otras terapias dirigidas al receptor HER-2

Factores pronósticos:

Se consideran factores de mal pronóstico:Afectación ganglionar. (Los casos con N1mi tienen un pronóstico algo inferior al los N0 pero a efectos de tratamiento se consideraran como N0 dentro de cada grupo biológico)

- Tamaño: mayor de 2 cm
- Grado III
- Índice de proliferación Ki 67 > 13%
- Receptores hormonales negativos
- Infiltración vasculolinfática

Por ello aparte del riesgo basal tendremos en cuenta 4 grupos biológicos en función de los factores predictivos:

1. RE y/o RP + /HER-2 -
2. RE y RP - / HER-2 +
3. RE y/o RP + /HER-2 +
4. RE y RP - /HER-2 -, también conocida como triple negativa.

Además tendremos en cuenta la edad avanzada (> 70 años) y la presencia de otras comorbilidades que pueden influenciar el uso de los diferentes tratamientos.

Para ayudar a calcular que beneficio aporta el tratamiento existen programas como el Adjuvant (www.adjuvantonline.com)



1. RE y/o RP + /HER-2 – (Fenotipo Luminal)

Hormonoterapia

En este grupo el tratamiento antiestrogénico es la base del tratamiento. Qué administrar se decidirá en función del estatus menopáusico.

Premenopáusicas:

- Tamoxifen 20 mg x 5 años.
 - Tras QT
 - En monoterapia en grupos de bajo riesgo que no precisen QT
 - TMX 20 x 5 años + Ablación Ovárica (AO) con análogos LHRH (Goserelin) x 3 años. El asociar Ablación al Tamoxifeno es aun controvertida y no hay consenso, y la ultima guía ASCO/Ontario no lo recomienda (si bien hay datos, aun insuficientes, de posible beneficio en mujeres jóvenes sin amenorrea post QT). Por lo tanto se valorará individualmente:
 - En los casos que la paciente rechace un tratamiento de QT que se considere indicado.
 - En mujeres jóvenes de alto riesgo sin amenorrea post QT.
- En premenopáusicas el uso de Inhibidores de Aromatasa asociado a análogos LHRH no está indicado (no aumento de beneficio comparado con AO con Tamoxifen), aunque puede ser una opción en casos con contraindicación al TMX
- En las pacientes con amenorrea persistente tras QT, valorar a los 2-3 años de tratamiento con Tamoxifeno tratamiento secuencial a Inhibidor de aromatasa hasta completar 5 años de tratamiento antiestrogénico. En estos casos siempre se hará monitorización previa de niveles hormonales (FSH y estradiol) y monitorización secuencial (6 m y 1 año de los niveles de E y FSH) para descartar recuperación de la función ovárica. Si no criterios definitivos de estatus postmenopáusico continuar con Tamoxifeno. En caso de recuperación de la función ovárica (reaparición de la menstruación o aumento de los niveles de E) volver a tratar de nuevo con Tamoxifeno.
- En los casos en que se realicen 5 años de Tamoxifeno valorar de nuevo el estatus menopáusico, en caso de que sea postmenopáusico valorar tratamiento de continuación con Letrozol x 5 años.

Posmenopáusicas:

En estos casos se considera que el uso de un inhibidor de aromatasa (IA), bien desde el inicio o en secuencia con el Tamoxifeno, es superior al tratamiento con Tamoxifeno (TMX) sólo. No hay datos claros de cual de las dos pautas de uso del IA (de inicio por cinco años o en secuencia tras 2 años de TMX) es la óptima, aunque parece que el uso de inicio disminuye el riesgo de recaídas precoces en los 2 primeros años, si bien no hay datos suficientes con largo seguimiento.



Los IA de tercera generación que se utilizan hoy son: a) No esteroideos: Anastrozol y Letrozol; b) Esteroides: Exemestano

La pauta de tratamiento será:

- Inhibidor de Aromatasa por cinco años (los datos con IA de inicio son más sólidos con los no esteroideos, aunque hay datos de eficacia también para los esteroideos)
- TMX x 2 años → IA (Exemestano u otro inhibidor no esteroideo) x 3 años.
- Si no se tolera el IA, utilizar TMX.
- En los casos en que se haya realizado Tamoxifeno x 5 años valorar Letrozol de continuación x 5 años.

Quimioterapia

Los esquemas de QT que parecen haber demostrado más eficacia son aquellos que incluyen antraciclinas y taxanos sobre todo en pacientes de alto riesgo. En el caso de los tumores con RH + parece que los que obtienen más beneficio son aquellos que cumplen criterios de Luminal B en su equivalente inmunohistoquímico, es decir los que tienen Ki 67 elevado ($> 13.25\%$). El uso de antraciclinas está controvertido sobre todo en pacientes HER2-, por ello en aquellos casos que no sean de alto riesgo se ha decidido utilizar un esquema sin antraciclinas el TC que ha demostrado beneficio sobre un esquema con antraciclinas como el AC y se disminuye el riesgo de cardiotoxicidad a largo plazo.

En estos tumores, sobre todo en pacientes ganglios negativos el uso de plataformas basadas en la expresión génica podría ayudar a decidir qué pacientes necesitan quimioterapia. De ellas, la que tiene una mayor validación en tumores hormonosensibles es la conocida como “21 Gene Recurrence Score (Oncotype DX)”. En el momento actual no están disponibles para su uso rutinario en nuestro centro.

El uso de QT en este grupo se realizará valorando el caso en función del riesgo.

- Ganglios positivos. Esquema TAC x 6.
- Ganglios negativos (incluido N1mi y ITC), tener en cuenta factores de riesgo
 - Tamaño > 2 cm
 - Grado 3
 - Ki 67 $> 13\%$
 - Infiltración vasculolinfática

Si 1 factor de riesgo sólo TC x 4. Si > 2 factores de riesgo TAC.



En tumores < 1 cm NO se valorará realizar HT sólo, sin QT, independientemente del resto de factores (aunque se individualizará en caso de tener todo el resto de factores de mal pronóstico)

Subgrupos especiales: Ca tubular y Ca coloide.

Estos dos subtipos suelen ser RH+, por lo que si por IHQ el resultado saliese negativo se debería revisar la AP para confirmar los datos. Son subgrupos de un pronóstico muy bueno tras cirugía y de alta hormonosensibilidad por lo que solo se planteará QT en caso de N+ e individualizando cada caso. No QT en los casos NO

En las pacientes > 70 años se realizará tratamiento hormonal sólo, aunque en función del riesgo y del estado general se valorará la asociación de quimioterapia de forma individualizada.

Secuencia QT/HT: El uso de QT y HT se realizará de forma secuencial (QT → HT)

2. RE y RP - / HER-2 +

En este grupo la base del tratamiento es la **QT y el Trastuzumab**.

En aquellos de muy bajo riesgo (< 0,5 cm. y bien diferenciados) se puede plantear el no realizar tratamiento. En el resto se realizará QT + Trastuzumab.

El uso de Trastuzumab en relación con la quimioterapia se ha estudiado tanto de forma secuencial tras QT o simultáneamente con la QT. En ambos casos se obtiene beneficio y hay datos de un estudio en que el uso simultáneo parece superior al esquema secuencial. También se ha valorado el utilizar o no antraciclinas, ya que el uso de estas aumenta la morbilidad cardíaca. En un estudio (BCIRG006) se objetiva que un esquema sin antraciclinas con Trastuzumab es superior a un esquema con antraciclinas sin Trastuzumab y que no presenta diferencias significativas respecto al esquema con antraciclinas más Trastuzumab, si bien el estudio no se diseño para equivalencia por lo que no se puede descartar un beneficio para el esquema con antraciclinas más Trastuzumab, esquemas que son con los que se han realizado el resto de estudios. El tiempo recomendado de administración total para el Trastuzumab (TTZ) es de un año. Se recomienda que el esquema incluya Taxanos.

Aunque hay varias opciones se ha elegido la opción **ACx4 → Paclitaxel x 12+ TTZ** simultáneo y luego completar TTZ hasta completar 1 año.

El uso de Antraciclinas está contraindicado en pacientes con cardiopatía de base y se evitará en pacientes de riesgo alto (edad, HTA que precise > 1 fármaco, diabetes). En estas y si la FE es correcta se utilizará el esquema **CBDCA-DTX+ TTZ** simultáneo y luego completar 1 año de Trastuzumab.



Dado el riesgo de cardiotoxicidad se monitorizará la función cardiaca con ECO o MUGA antes de la QT, tras el AC pre Taxol- Trastuzumab y cada 3 meses hasta finalizar el Trastuzumab. En los casos que precisen tratamiento y tengan una FEVI < 50% se valorará individualmente el riesgo/beneficio y de administrarse tratamiento se realizaría sin antraciclinas y con monitorización mensual

Monitorización de la F. cardiaca en los pacientes tratados con QT + Trastuzumab.

- Se realizará midiendo la FEVI (fracción de eyección ventricular) por Ecocardiograma o isótopos (MUGA). Se considera normal una FEVI de > 50%
- Si la FEVI se mantiene o se reduce < 15 puntos respecto al basal y está por encima del valor normal se continuará igual.
- Si se reduce > 15 puntos pero sigue por encima del VN (45-50%) se mantendrá el tratamiento pero monitorizando mensualmente.
- Si se reduce por debajo del 45 % suspender y monitorizar en 1 mes. Si se recupera, reanudar y monitorizar mensualmente. Si no se recupera suspenderlo definitivamente.
- Si aparece ICC independientemente de la FE, suspender y tratar la ICC.
- En los casos con FEVI basal < 50% que tras valoración se decida hacer tratamiento monitorizar mensualmente y suspender en caso de mayor descenso de la FEVI o aparición de clínica de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)
- Si aparecen signos de ICC, suspender el Trastuzumab, descartar otras causas (anemia, arritmia...) y hacer estudio de la FEVI y si tras corregirlas se normaliza la clínica y la FEVI reanudar el tratamiento monitorizando mensualmente.

3. RE y/o RP + /HER-2 +

Se tratarán como en el punto 2, añadiendo el tratamiento hormonal como se ha explicado en el punto 1 tras finalizar el tratamiento quimioterápico.

4. RE y RP - /HER-2 - (triple negativa TN).

Este subgrupo se considera de alto riesgo y se beneficia del tratamiento con **quimioterapia**.

pT > 1 cm y/o N + TAC x6

pT 0,6-1 cm N0 y/o pT < 0,5N1mi valorar QT (TC x4)

pT < 0,5 y/o < 1 cm + grado 1 valorar no tratamiento complementario

Subgrupos especiales de tumores TN: Carcinoma adenoide quístico y carcinoma medular. Estos tumores suelen presentar un buen pronóstico a largo plazo por lo que solo se valorará quimioterapia complementaria en los tumores que presenten N+.



Esquemas de tratamiento QT

HER2(-)

- TAC x 6
- TC x 4

En nuestra Unidad funcional se han elegido estos dos esquemas para uso habitual pero en caso de contraindicación, mala tolerancia u otras situaciones se podrán usar valorando cada caso otros esquemas como:

- AC X4 → Paclitaxel semanal x 12
- AC x 4 → Docetaxel x4
- FE₉₀C x 6
- FE₉₀C x 4 → Paclitaxel semanal x 8
- CMF X 6

HER2(+)

- AC X4 → Paclitaxel seminal + Trastuzumab semanal x 12 → Trastuzumab trisemanal hasta completar 1 año.
- CBDCA-DOCETAXEL-Trastuzumab x 6 → Trastuzumab trisemanal hasta completar 1 año.

Estos dos serán los esquemas de elección en nuestro centro, aunque se pueden utilizar otras combinaciones valorando cada caso como

- AC x 4 → Docetaxel + Trastuzumab x4 → Trastuzumab trisemanal hasta completar 1 año.

MONITORIZACIÓN y TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

Las pacientes con cáncer de mama tienen mayor riesgo de pérdida de masa ósea secundario a la pérdida de función ovárica precoz por la quimioterapia y secundaria al tratamiento antiestrogénico, particularmente en los casos tratados con Inhibidores de Aromatasa y con ablación ovárica.

El uso sistemático de Bifosfonatos no está recomendado en las pacientes con cáncer de mama. El uso de bifosfonatos (especialmente el zoledrónico a la dosis de 4 mg semestral) en pacientes sin osteoporosis ha demostrado que reduce la pérdida de masa ósea en pacientes con IA, pero no se ha demostrado con el seguimiento actual que reduzca el número de fracturas. En los casos en tratamiento



con IA dado que la pérdida de MO es más importante se recomienda monitorizar y tratar a las pacientes con osteoporosis y a aquellas con alto riesgo, para lo que se han editado algoritmos teniendo en cuenta otros factores de riesgo además de la valoración de la densidad ósea por densitometría ósea.

Pacientes en tratamiento con Inhibidor de Aromatasa

Antes de iniciar el tratamiento, realizar densitometría ósea (DEXA) de cadera y columna lumbar).

Factores de riesgo adicional: Tabaquismo, antecedente de fractura por fragilidad después de los 50 años, edad > 65 años, historia familiar de fractura de cadera, uso de corticoides, T-score < -1.5.

En los casos en que esté indicado tratamiento se utilizarán Bifosfonatos (orales indicados en el tratamiento de la osteoporosis o Zoledrónico i.v. 4 mg semestral). Si los bifosfonatos estuviesen contraindicados por problema renal, intolerancia a bifosfonatos u otro motivo se puede valorar el uso de Denosumab s.c. a la pauta indicada para osteoporosis)

- DMO T-score > -2 sin factores de riesgo adicional. Ejercicio físico + suplementos de Calcio/vitamina D y monitorización
- DMO T-score < -2. Ejercicio físico + suplementos de Calcio/vitamina D + Bifosfonatos (orales indicados en el tratamiento de la osteoporosis o Zoledrónico i.v. 4 mg semestral)
- DMO T-score > -2 + 2 factores de riesgo adicional. Ejercicio físico + suplementos de Calcio/vitamina D + Bifosfonatos (orales indicados en el tratamiento de la osteoporosis o Zoledrónico i.v. 4 mg semestral)

A las pacientes que requieran uso de bifosfonatos y/o denosumab con el fin de prevenir la osteonecrosis maxilar (ONM) se recomienda revisión dentaria previa y tratamiento antes del inicio y durante el tratamiento una buena higiene dental, revisiones periódicas y evitar extracciones o procedimientos que requieran manipular en el hueso maxilar. En caso de que estos fuesen necesarios se suspendería el tratamiento y se valoraría con el especialista. En caso de producirse ONM se suspendería definitivamente el tratamiento para la pérdida de masa ósea y se remitiría a cirugía maxilofacial para tratamiento.

En pacientes con cáncer de mama esta contraindicado el uso de Estrógenos y SERM (tipo Raloxifeno) para la osteoporosis.

SECUENCIA QUIMIOTERAPIA, HORMONOTERPIA Y RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO.

Se administrará primero la QT seguido de la HT y la RT. La administración simultánea de QT y la HT se desaconseja por tener unos resultados inferiores a la administración secuencial (demonstrado en el caso de TMX). Con respecto a la administración de la HT y la RT no hay datos que desaconsejen su uso simultáneo. Cuando se continúe Trastuzumab tras la QT éste se puede dar simultáneo con la HT y la RT en los casos en que éstas estén indicadas.



ESTADÍO III

En estos casos se considera indicado el tratamiento neoadyuvante antes de plantearse un tratamiento local (especialmente en los T4 y/o N2 y siempre en el inflamatorio)

Las características del tratamiento serán las que se comentarán en el apartado de tratamiento neoadyuvante.

Se puede plantear cirugía de inicio en casos en que el único criterio sea un tumor T4b pequeño en que el único criterio sea la infiltración cutánea. En estos se valorará individualizadamente la maniobra terapéutica inicial.

Se realizará en todos los casos:

Toma para histología, receptores y marcadores moleculares (biopsia con aguja Tru-Cut, Punch de piel o biopsia incisión).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El tratamiento neoadyuvante médico se puede realizar con quimioterapia u hormonoterapia. En el caso de la quimioterapia su administración antes o después de la cirugía no cambia el resultado en cuanto a supervivencia a largo plazo. Cuando no se objetiva respuesta a un esquema de poli QT neoadyuvante , el uso de otros esquemas de rescate postcirugía no se ha demostrado que aporte beneficio.

Se plantea en las siguientes situaciones:

Tumor operable pero no tributario de cirugía conservadora (T < T4 y N < N2)

El objetivo de la quimioterapia es hacer el tumor tributario de cirugía conservadora. Se planteará en tumores > 4 cm de forma rutinaria salvo contraindicaciones.

Se realizará con **quimioterapia** (la misma que estaría indicada en el caso de dar el tratamiento de forma adyuvante). Se recomienda que incluya antraciclinas y taxanos y en los casos con sobre-expresión del HER2 Trastuzumab.

La valoración de la respuesta se realizará por RMN pre y postratamiento.

Se realizará marcaje con clip del tumor precirugía.

En los tumores que sean clínicamente NO (ECO+ PAAF negativa cuando esté indicado) se hará



estudio del GC previo al tratamiento neoadyuvante y si este es negativo no se realizará linfadenectomía posterior.

Tras la cirugía se completará el resto del tratamiento adyuvante.

Tumor inoperable T4 y/N>2

Se plantea **quimioterapia** (con los mismos criterios que en el grupo anterior) y facilitar posteriormente la cirugía y/o la radioterapia como maniobra local.

La cirugía del primario dependerá del T inicial. Si es $T < T3$ se puede plantear tratamiento conservador con los mismos criterios que los indicados en el apartado anterior.

T4b pequeños: se puede plantear cirugía de inicio y si se hace neoadyuvancia y tras respuesta si el tamaño lo permite de forma individualizada se puede plantear cirugía conservadora.

En el resto de casos se realizará mastectomía.

En estos tumores se realizará siempre linfadenectomía axilar.

Hormonoterapia neoadyuvante en tumores RH+/HER2-

En tumores inoperables o no tributarios de conservadora en los que la QT no esté indicada (mujeres de edad avanzada) se puede valorar la hormonoterapia neoadyuvante. Se realizará con Inhibidores de Aromatasa y tras 3- 6 meses, reevaluar opciones de cirugía y del resto del tratamiento adyuvante.

Tras el tratamiento neoadyuvante **cuando se realice la cirugía se realizarán de nuevo todos los marcadores moleculares**. En el caso de **discordancia** entre la biopsia inicial y la post tratamiento neoadyuvante, se revisará la discordancia y si se confirma:

- Tumores inicialmente HER2 negativos que presentan sobreexpresión en la pieza final: Añadir Trastuzumab por un año (si solo HT previa valorar añadir QT simultánea).
- Tumores inicialmente HER2 positivos, negativos en la pieza final: mantener el Trastuzumab previsto hasta completar el año
- Tumores inicialmente RH-, RH+ en la pieza final: Añadir hormonoterapia adyuvante.
- Tumores inicialmente RH+, RH- en la pieza final: Añadir hormonoterapia adyuvante.



TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA (ESTADÍO IV Y RECURRENCIA METASTÁSICA)

Aunque excepcionalmente hay casos en los que se consiguen remisiones completas prolongadas, generalmente la finalidad del tratamiento en esta fase es fundamentalmente paliativa. Su objetivo es aumentar la supervivencia con la mejor calidad de vida.

El tratamiento sistémico constituye la base del tratamiento, si bien la cirugía y la radioterapia tienen también un papel importante en el control de la enfermedad en esta fase de la enfermedad

En el tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica disponemos de grandes grupos terapéuticos, la hormonoterapia antiestrogénica, la quimioterapia y las terapias dirigidas al receptor HER-2. La hormonoterapia (SERMs, IA, SERDs y ablación ovárica) es efectiva fundamentalmente en los casos con receptores hormonales positivos y las terapias dirigidas al receptor HER2 (Trastuzumab y Lapatinib aprobadas en la actualidad) en aquellos que sobreexpresan HER-2 (en estos el uso precoz de Trastuzumab asociado a quimioterapia aumenta inclusive la supervivencia comparado con su uso en fases mas tardías de la enfermedad).

Con respecto al tratamiento hormonal va a depender de si la paciente es premenopáusica o no, pues los inhibidores de aromatasa solo funcionan en esta situación y con el Fulvestrant solo hay datos amplios en este grupo de pacientes.

La secuencia de unos y otras va a depender de :1) De la situación general de la paciente , 2) la extensión de la enfermedad, 3) la agresividad de la enfermedad en el momento de la presentación, 4) edad, 5) tratamientos previos 6) hormonosensibilidad y 7) si sobreexpresa o no HER-2.

La radioterapia tiene un papel fundamental en la paliación de pacientes con metástasis cerebrales, óseas con mal control sintomático etc..., por lo que se valorará de forma individualizada. La cirugía tiene valor en el manejo de la enfermedad metastásica como del primario.

En las pacientes en que la enfermedad se presente metastásica de inicio, se tomará biopsia para estudio histológico y marcadores moleculares (RH y HER2) (biopsia con aguja, tru-cut, Punch de piel o biopsia incisión). En pacientes con recaída siempre que se pueda se tomará una nueva biopsia ya que hasta en un 10-20% de casos hay cambios en los marcadores moleculares entre el primario y la metástasis.

El tratamiento se decidirá en función del **subgrupo biológico**:

RH+/HER2-: La primera maniobra será hormonal, salvo enfermedad visceral rápidamente progresiva en que se planteará QT. Al fallo a la primera maniobra hormonal se utilizará otra hasta objetivarse hormonorresistencia en cuyo caso se pasará a tratamiento con QT.

HER2 +: En estos, el uso de QT + Trastuzumab en primera línea ha demostrado un aumento de SG por lo que se considera de elección la primera maniobra. Han demostrado beneficio com-



binaciones de Trastuzumab con taxanos +/- carboplatino y la vinorelbina, por lo que cualquiera de ellas puede ser una buena opción. Habitualmente tras 6-8 m de tratamiento si están en respuesta se continua con el Trastuzumab en monoterapia. En estos pacientes a la progresión se ha demostrado que la terapia dirigida HER2 debe mantenerse habiéndose demostrado beneficio en segunda línea combinado con Capecitabina el tratamiento con Trastuzumab y Lapatinib. A lo largo de las secuencias de tratamiento hay que mantener la terapia dirigida HER2 combinándola con diferentes líneas de QT. También se ha objetivado beneficio de la combinación de la doble modulación HER2 combinando Trastuzumab + Lapatinib en segunda línea comparado con monoterapia por lo que es una opción a tener en cuenta en segunda línea. En tumores con metástasis cerebrales, dado que el Lapatinib pasa la Barrera hematoencefálica (y el Trastuzumab no) parece que la primera opción en este grupo podría ser la combinación Lapatinib –Capecitabina (junto con las maniobras locales que se consideren oportunas)

HER2+/HR+: en este grupo está demostrado que la terapia dirigida HER2 es superior a no usarla de inicio tanto en combinaciones con QT como con HT. Lo que no está claro es si se ha de empezar combinándolo con QT o se podría iniciar con combinaciones con HT. Dado que la combinación con QT ha demostrado aumento de SV global, pero no en los estudios de hormonoterapia, aunque los estudios no sean comparables, parece razonable iniciar QT + Trastuzumab y tras la QT continuar el tratamiento con Trastuzumab y combinarlo con hormonoterapia. En casos de pacientes postmenopáusicas con poca carga tumoral y fundamentalmente ósea y/o de tejidos blandos se podría plantear el empezar con IA + antiHER2 (Anastrozol + Trastuzumab o Letrozol + Lapatinib son las combinaciones estudiadas). A la progresión el utilizar con la terapia antiHER2 QT o una segunda línea hormonal, dado que no hay estudios que avalen qué hacer, se tendrá en cuenta el tipo de progresión, la extensión de la enfermedad y el intervalo transcurrido para decidir si se prueba una nueva línea hormonal o se utiliza QT combinada con terapia antiHER2. En cuanto a las combinaciones con QT se seguirán las mismas pautas que las Her2+/RH-.

HR-/HER2- (Triple Negativo) en la actualidad la única opción en estos casos es el tratamiento con quimioterapia combinado o no con antiangiogénicos.

Hormonoterapia

Es el tratamiento inicial en los tumores hormonosensibles HER negativos y que no presenten una afectación visceral rápidamente progresiva.

RH+ / PREMENOPÁUSICA

Si no está en tratamiento hormonal adyuvante (y fin de TMX > 1 año) y está oligosintomática: Ablación ovárica con Goserelin + Tamoxifen. Se pueden usar cualquiera de las dos de forma individual aunque los resultados de respuesta inicial son mejores con la combinación. A la progresión mantener el Goserelin y pautar un IA (y seguir la secuencia como las postmenopáusicas con IA y Fulvestrant)



Si está en curso de tratamiento con Tamoxifen adyuvante y oligosintomática Ablación ovárica + IA y posteriormente seguir como en el punto anterior.

RH+ / POSTMENOPÁUSICA

El tratamiento de elección en los casos que no hayan recibido ningun tratamiento o el intervalo libre tras finalizar el tratamiento hormonal adyuvante sea > 1 año es un Inhibidor de Aromatasa

Si está en curso de un IA adyuvante, se puede plantear Tamoxifen o Fulvestrant o un Inhibidor esteroideo si la adyuvancia era con un no esteroideo.

Tras el fallo a la primera línea de tratamiento hormonal se puede administrar una segunda o tercera línea individualizando en cada caso según la situación clínica y la efectividad de tratamientos hormonales previos. No existe evidencia hoy en día de una secuencia definida salvo que en primera línea los IA son superiores al TMX, que tras el fallo a TMX, en segunda línea el anastrozol es tan efectivo como el Fulvestrant y que tras el fallo aun IA no esteroideo el uso de Exemestano o Fulvestrant son igual de efectivos, por lo que salvo esto, el resto de secuencia queda a criterio del médico que trata a la paciente.

El tratamiento hormonal se mantendrá mientras la paciente no presente una clara hormonorresistencia (enfermedad rápidamente progresiva en un corto intervalo tras la linea hormonal, fallo a dos líneas hormonales sucesivas)

Quimioterapia

El esquema a utilizar va a depender de si ha recibido quimioterapia adyuvante o no y si ha recibido antraciclinas y/o taxanos o no en adyuvancia y del intervalo entre el fin de la QT adyuvante y la recaída. No está claro que el uso de poliquimioterapia sea superior al uso secuencial de los fármacos, por lo que el uso de poliquimioterapia va a depender de si la enfermedad es muy sintomática y se requiere una respuesta más rápida. En general por la mejor calidad de vida se recomienda el uso de monoterapia secuencial salvo en casos con enfermedad rápidamente progresiva y muy sintomática.

En las pacientes tratadas con antraciclinas en adyuvancia hay que tener en cuenta la dosis previa por la cardiotoxicidad (450 mg/m² de Adriamicina o su equivalente). En cuanto al intervalo tras el fin del tratamiento adyuvante se considera que si es menor a 12 meses se puede considerar resistente a dicho esquema.

Monoterapia secuencial:

La droga considerada mas activa son los taxanos por lo que de entrada serían la primera elección (paclitaxel semanal, docetaxel trisemanal, nab-paclitaxel), pero hay que tener en cuenta que si la paciente no desea alopecia la Capecitabina o la vinorelbina son dos opciones razonables.



A la progresión en segunda línea han demostrado actividad la Capecitabina oral, los alcaloides de la vinca (hoy en día la vinorelbina i.v. u oral), los taxanos (no hay resistencia cruzada entre ellos), las antraciclinas (las liposomales presentan menos cardiotoxicidad), la eribulina y la gemcitabina.

La duración del tratamiento va a depender de la tolerancia y el beneficio, si la tolerancia es buena se recomienda mantener el tratamiento hasta la progresión o mala tolerancia.

Poliquimioterapia

Cuando se necesite poliquimioterapia se puede utilizar un esquema con antraciclinas y taxanos como los utilizados en adyuvancia. En las pacientes tratadas previamente con antraciclinas si se va a utilizar poliquimioterapia dos esquemas han presentado beneficio (Docetaxel- Capecitabina y Gemcitabina-Paclitaxel, aunque el primero presenta toxicidad importante), también se puede usar la combinación Vinorelbina-Gemcitabina en este grupo.

Quimioterapia + antiangiogénicos.

El uso del anticuerpo monoclonal antiVEGF, Bevacizumab, combinado con Taxanos (paclitaxel semanal) ha demostrado aumento de supervivencia libre de progresión en primera línea sin aumento de supervivencia global por lo que la EMA ha aprobado esta indicación en primera línea. También ha demostrado beneficio combinado con Capecitabina en primera línea. En segunda línea no se considera indicado.

Se valorará su uso en primera línea de forma individualizada en cada caso sobre todo en los casos TN y también en casos RH+ en fase de hormonorresistencia.

Quimioterapia + AntiHER2 en pacientes con tumores HER2+

En estos casos se evitará la combinación con antraciclinas, aunque a lo largo de la evolución se podrían combinar con adriamicina liposomal que es poco cardiotóxica y hay experiencias seguras

La primera línea será Taxano (+ CBDCA en casos seleccionados) + Trastuzumab por 6 meses y luego si respuesta mantener el tratamiento con Trastuzumab (+ Hormonoterapia si RH+) hasta la progresión. A la progresión mantener la terapia con antiHER2 (Trastuzumab o Lapatinib) combinado con Capecitabina. A la progresión se mantendrá la terapia HER2 combinándola con QT secuencial.

En los casos de tratamiento con Trastuzumab se monitorizará la función cardiaca con medición de la FEVI como en adyuvancia.

Dado que la QT presenta toxicidad el número de líneas a utilizar va a depender de la respuesta a líneas previas, el estatus de la paciente y la toxicidad. Cuando tras 2-3 líneas no se objetive ningún tipo de beneficio clínico valorará realizar tratamiento paliativo exclusivo.



Tratamiento de las metástasis óseas

En estas pacientes además del tratamiento sistémico que corresponda está demostrada la eficacia del uso con Bifosfonatos, que disminuyen el nº de complicaciones esqueléticas y de hipercalcermia.

Se utilizará Zoledronato iv cada 4 semanas (o cada 3-6s si se ha de ajustar a tratamientos quimioterápicos trisemanales) o Pamidronato en caso de intolerancia al anterior. Dado el riesgo de ONM en tratamientos prolongados se recomienda valoración dental antes del inicio, buena higiene dentaria antes del tratamiento, suspender el tratamiento en caso de precisar extracciones. Si se produce ONM suspender el tratamiento y remitir a Cirugía maxilofacial.

Tambien ha demostrado eficacia el inhibidor de RANKL, Denosumab, si bien todavía no está disponible en nuestro medio.

Cirugía del primario en cáncer de mama metastásico

Existen datos de estudios retrospectivos en que el tratamiento quirúrgico del primario, aparte del que se realiza de forma paliativa en un tumor que crea problemas locales, puede aportar un beneficio en cuanto a la supervivencia, por lo que ha de tenerse en cuenta como opción, sobre todo en pacientes con enfermedad oligosintomática y en aquellas en que un tratamiento sistémico consigue una remisión completa a otros niveles.

Por tanto se planteará como opción y con valoración individual en comité en:

- Paliativa en casos en que el tumor local ocasiona problemas (sangrado no controlado con RT, ulceración...)
- Enfermedad oligosintomática con buen control de la enfermedad metastásica

Cirugía de metástasis

Se planteará en casos de Metastasis única en casos con: M cerebral, M pulmonar, M hepática



TRATAMIENTO DEL CARCINOMA NO INFILTRANTE (“IN SITU”)

CARCINOMA LOBULILLAR “IN SITU” (CLIS)

El CLIS es un hallazgo histológico casual. La observación de que la mayoría de las mujeres no desarrollan cáncer de mama, de que el riesgo de que aparezca es bilateral y de que la mayoría de ellos son del tipo ductal infiltrante refuerza la hipótesis de que es un marcador de riesgo y no una lesión premaligna. El riesgo es de 1% por año, que equivale a que el riesgo se multiplica por 10 con respecto a la población general.

El tratamiento de primera elección es observación únicamente con exploración física y mamografía anual. Cuando el diagnóstico sea por microbiopsia o trucut de una lesión, se realizará biopsia de la zona para descartar carcinoma asociado. Si el diagnóstico es por biopsia amplia no se ampliará aunque exista un margen afecto

En el caso de que se quiera minimizar al máximo el riesgo, por deseo de la paciente, la alternativa es mastectomía bilateral, siendo estos casos buenas candidatas para una reconstrucción inmediata.

Dado que supone un marcador de riesgo para el desarrollo de carcinoma infiltrante y que la incidencia de éstos disminuye con la administración de Tamoxifén y en el caso de postmenopáusicas con el IA Exemestano, se recomendará el tratamiento con Tamoxifeno 20 mg/d durante 5 años como quimiopreventivo o en el caso de mujeres postmenopáusicas con Exemestano también por 5 años.

CARCINOMA DUCTAL “IN SITU” (CDIS)

La incidencia de CDIS se ha incrementado en los últimos años debido al uso de la implantación de campañas de diagnóstico precoz con mamografía.

La mastectomía es curativa en el 98 % de los casos. La tumorectomía sola conlleva una tasa de recurrencias locales superior al 20% que se reduce con RT a un 10- 15 % a 10 años. De éstas la mitad son invasivas y con un riesgo de mortalidad de un 30% lo que supone un riesgo de mortalidad a 10 años del 2-3%. En los casos en que se realiza cirugía conservadora y radioterapia en los tumores con RH + el uso de Tamoxifeno adyuvante reduce el riesgo de recaída. No existe hoy en día ningún subgrupo claro en el que pueda realizarse excisión sólo.

Contraindicaciones para el tratamiento conservador

- T > 4 cm.
- Mismas que en el caso de tumores infiltrantes.

En estos casos se hará una mastectomía total.



Cirugía conservadora

Es exigible bordes negativos con tejido ductal libre entre la lesión y el borde de la pieza. Tras cirugía conservadora se realizará radioterapia sobre la mama 50 Gy sin sobreimpresión. Mayores de 70 años con tumor de < de 2 cm, margen libre y RH +, se puede plantear tratamiento solo con tamoxifén tras la tumorectomía.

Estudio ganglionar

El estudio de la axila no está indicado salvo en los tumores > 4 cm. o si componente microinfiltrante extenso. En estos casos se realizará el estudio de ganglio centinela o linfadenectomía axilar cuando el anterior no se considere posible. En los casos en que se vaya a hacer mastectomía se hará siempre estudio de ganglio centinela (ya que no podría hacerse luego si en la pieza saliese un tumor infiltrante en el estudio definitivo)

Tratamiento adyuvante

Radioterapia adyuvante: Sobre la mama si se realiza cirugía conservadora

Hormonoterapia adyuvante: Se recomendará el uso de Tamoxifeno adyuvante en las pacientes con RH +. Sobre todo en las pacientes en que se ha realizado cirugía conservadora con el fin de reducir el riesgo de recaída local. Cuando se realice mastectomía con el fin de prevenir el riesgo de cáncer de mama contralateral se puede indicar Tamoxifeno o Exemestano (en postmenopáusicas). En el estudio de Exemestano como quimiopreventivo no se incluían pacientes con DCIS con cirugía conservadora (para evitar la rama control sin Tamoxifeno) por lo que no hay datos en este subgrupo con IA y la indicación sigue siendo Tamoxifeno aunque si éste estuviese contraindicado puede ser una opción razonable.

OTRAS SITUACIONES

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

El pronóstico de las pacientes con enfermedad de Paget es el equivalente al de la enfermedad tumoral subyacente adecuándose el tratamiento a las características de ésta.

Cuando haya enfermedad difusa o con patología tumoral a distancia del complejo areola-pezón, el tratamiento estándar es la mastectomía.

En los casos con enfermedad limitada subyacente al complejo areola-pezón puede realizarse tratamiento conservador con extirpación que incluya el complejo areola-pezón.



CARCINOMA DE MAMA BILATERAL

El tratamiento se llevará a cabo considerándolos como dos tumores independientes.

TUMOR PHYLLODES

Benigno o Borderline

Se realizará cirugía conservadora siendo aconsejable 2 cm de margen. Si borde menor, está indicada la reintervención pues la tasa de recidivas locales es superior al 20%.

Maligno

El tratamiento será excisión amplia con margen amplio. Cuando sea necesario se realizará mastectomía.

En ninguno de los dos casos está indicada la linfadenectomía axilar ni ningún tratamiento adyuvante a la cirugía.

En el caso de que en la pieza definitiva se hallase componente maligno epitelial invasivo o *in situ* se tratará como el resto de tumores epiteliales.

En los casos que se detecten metástasis a distancia se realizará tratamiento según las pautas existentes para sarcomas de partes blandas.

CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

El pronóstico del cáncer de mama detectado durante el embarazo parece ser equivalente al del resto de pacientes con características similares. El peor pronóstico viene dado porque en general se diagnostican en estadíos más avanzados.

El tratamiento se individualizará para cada caso en función de la edad gestacional, de las limitaciones existentes para el uso de la radioterapia y la quimioterapia y de los deseos de la paciente para continuar con el embarazo. El aborto terapéutico no parece jugar ningún papel en el tratamiento, si bien en el primer trimestre en que esté indicado el uso de QT urgente se plantearía por los problemas de teratogenia existentes.

La **cirugía** se puede realizar en cualquier momento de la gestación. Con respecto a la técnica



del ganglio centinela el uso de azul patente está contraindicado pero el Tc99 a las dosis que se precisan para la técnica parece que puede utilizarse de forma segura.

La radioterapia está contraindicada durante toda la gestación pudiéndose ofrecer tratamiento conservador, en los casos susceptibles del mismo, en el tercer trimestre posponiendo la radioterapia tras el parto. En el resto, el tratamiento local se adecuará a cada caso, no estando contraindicada la realización de cirugía conservadora.

Con respecto al **tratamiento sistémico** adyuvante, la quimioterapia no puede administrarse durante el primer trimestre. A partir del 2º trimestre no parece existir contraindicación para realizar ningún tipo de quimioterapia (nunca se administraran antimetabolitos). En general como QT se recomienda el uso de FAC, pues se ha detectado toxicidad para el feto con Epirubicina. La experiencia con Taxanos es insuficiente. El uso de Trastuzumab está asociado a la aparición de hidramnios. Generalmente se recomienda administrar FAC trisemanal hasta no más allá de la 34 semana y completar el tratamiento tras el parto (si precisa Trastuzumab darlo entonces con o sin Taxanos según cada caso).

Los antiestrógenos están contraindicados durante el embarazo por lo que se administrarán posteriormente.

Estudio pretratamiento a realizar:

- Mamografía y RXTX con protección y ECO de mama
- Analítica.
- Eco abdominal.
- La Gamma ósea no se recomienda, por lo que en los casos en que esté indicado (> estadío III) el estudio óseo se recomienda realizar una RMN de columna.
- La RMN de la mama no se recomienda por la dificultad de la postura y por la necesidad de gadolinio cuyo uso no se indica por seguridad no conocida para el feto.

METÁSTASIS AXILAR SIN PRIMARIO CONOCIDO

En la mujer, la presencia de una adenopatía axilar aislada con histología de adenocarcinoma sin otros datos clínico-radiológicos de tumor primario hace pensar en un tumor de mama oculto ipsilateral. La presencia de receptores hormonales en el tumor refuerza esta hipótesis. En estos casos se estadía como T0 N1 M0, estadío II.

Se considera adecuado realizar un examen clínico detallado, RX tórax, mamografía bilateral y ECO axilar y RMN homolateral de la mama (si en la MX no se detecta patología).



Se realizará siempre que se pueda una biopsia tru-cut del ganglio para estudio AP y marcadores moleculares. Si el estudio es compatible con un primario mamario se tratará como tal.

Se realizará una linfadenectomía axilar reglada como en un tumor primario de mama, así como receptores hormonales y estudio del HER2.

En el caso de ser un tumor compatible y ser un N2 clínico con linfedema asociado, se puede plantear inicio de QT neoadyuvante precirugía.

El tratamiento local de la mama será o mastectomía o radioterapia sobre el parénquima mamario hasta completar 50 Gy a 180/200 cGy sesión. La irradiación de las áreas ganglionares y el tratamiento sistémico complementario seguirá las mismas pautas que para un primario de mama con ganglios positivos.

El resto del tratamiento sistémico se realizará como en un primario de mama.

CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

Se seguirán las mismas pautas de estadiaje, tratamiento local y sistémico que en la mujer exceptuando que no se realizará tratamiento conservador. Cuando no se detecta el ganglio centinela se ha de realizar también la linfadenectomía axilar. Si son RH +, dado que no existen datos con el uso de IA, y que su uso podría en el varón aumentar el nivel de sustrato (eje hipotalamo-hipofisario-gonada activo), se recomienda el uso de TMX en adyuvancia.



SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

CARCINOMA NO INFILTRANTE (“*IN SITU*”)

Carcinoma lobulillar “*in situ*”.

Si se ha realizado mastectomía bilateral no precisan ningún seguimiento específico.

Si la opción es observación + tratamiento con Tamoxifeno: Exploración física y mamografía anual bilateral.

Se realizará en la Unidad de Mama.

Carcinoma ductal “*in situ*”.

Si mastectomía: Exploración física y mamografía de mama contralateral anual.

Si tratamiento conservador:

Exploración física cada 4-6 meses los primeros cinco años y luego anual

Mamografía anual (coincidiendo con la cita en Unidad de mama)

El seguimiento se realizará en la Unidad de mama, y RT (en caso de RT por tratamiento conservador) y Onco Medica si realizan hormonoterapia complementaria. El seguimiento se realizará coordinado entre los diferentes servicios

CARCINOMA INFILTRANTE

Control clínico y Exploración física:

- Si tratamiento conservador, controles cada 4 meses alternando entre U. de mama, RT y OM.
- Si mastectomía y radioterapia complementaria, controles cada 4 meses alternando entre U. de mama, RT y OM.
- Si mastectomía sola, cada 6 meses alternando entre OM y u de mama.
- A partir de los 5 años, se realizará un control anual (U de mama). A los 5 años, las que continúen en tratamiento hormonal de continuación se verán también 1 vez al año en OM.



Pruebas a realizar:

- Mamografía:
 - Si tratamiento conservador: 1^a a los 8 – 12 m tras acabar la radioterapia y luego anual.
 - Si mastectomía: anual de mama contralateral.
- RMN mama anual en los casos de mama de difícil seguimiento por Mx y en los casos BRCA+.
- Analítica (Hemograma, bioquímica con perfil hepático, CEA y CA 15.3) anual los cinco primeros años.
- RX Tórax: anual, los cinco primeros años.
- Las pruebas radiológicas y la analítica se harán habitualmente coincidiendo con la visita en U de mama.
- Exploración ginecológica: anual (especialmente las pacientes en tratamiento con Tamoxifen).
- Densitometría ósea basal y anual durante el tratamiento con Inhibidores de Aromatasa. En la visita con Oncología médica.
- Otras exploraciones dirigidas por sospecha clínica.

RECURRENCIA

RECURRENCIA LOCO-REGIONAL

Se realizará estudio de extensión de nuevo documentando la recidiva con anatomía patológica, en esta biopsia se realizarán de nuevo los marcadores (RH y HER-2).

En estos casos el estudio de extensión incluirá

- Analítica con marcadores.
- TAC toraco-abdominal
- Gammagrafía osea
- En los casos de recidiva local de alto riesgo (recidiva ganglionar, recidiva inflamatoria) en el que se plantee un tratamiento locorregional como parte del tratamiento se realizará PET (si el TAC y la Gamma son negativos) ya que es más sensible en el diagnóstico de afectación metastásica y se evitaría un tratamiento local no indicado)

En los casos no metastásicos y con recidiva local susceptible de tratamiento local con cirugía y/o RT este se incluirá como parte del tratamiento junto con el tratamiento sistémico.



TRAS CIRUGÍA CONSERVADORA

Se realizará mastectomía. Si es una recidiva infiltrante tras un tratamiento de tumor “in situ” y no se realizó estudio axilar previo o es tras ganglio centinela previo se añadirá la linfadenectomía axilar.

En el subtipo de recidiva inflamatoria difusa, se iniciaría tratamiento quimioterápico seguido de mastectomía si es factible.

Se realizará tratamiento sistémico complementario individualizado, en función del tratamiento realizado la primera vez.

TRAS MASTECTOMÍA

Se realizará resección quirúrgica +/- estudio de la axila si GC previo y radioterapia posterior si no ha sido radiada previamente más tratamiento sistémico en función de los tratamientos recibidos anteriormente y del subtipo molecular.

Si la recidiva no es resecable y no ha sido radiada previamente se realizará tratamiento sistémico (adecuándolo en cada caso a los tratamientos previos y a la situación de la paciente) y radioterápico en una secuencia individualizada.

Cuando la recidiva local no sea resecable y no sea factible la radioterapia se realizará exclusivamente tratamiento sistémico como en la enfermedad metastásica

RECURRENCIA METASTÁSICA

Se intentará siempre que se pueda la confirmación histológica (especialmente cuando sean lesiones únicas para descartar otra patología y siempre que se pueda con el fin de realizar nuevos marcadores ya que puede haber discordancias con el primario hasta en un 20 % de los casos) y se realizará tratamiento sistémico siguiendo las mismas pautas que las indicadas para la enfermedad metastásica teniendo en cuenta los tratamientos complementarios realizados.



RECONSTRUCCIÓN POSTMASTECTOMÍA

La reconstrucción mamaria, inmediata o diferida, con implantes sintéticos o con tejidos de la propia paciente, puede ofrecerse a la mayoría de las pacientes a las que se les practique una mastectomía como parte de un tratamiento radical. Puede realizarse según cada caso de forma inmediata a la mastectomía o de forma diferida.

OFERTA DE RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA

A las pacientes con tumor “in situ” e infiltrantes en estadíos clínicos I y II (NO) candidatas a mastectomía de inicio.

A las pacientes con recidiva local única tras tratamiento conservador

OFERTA DE RECONSTRUCCIÓN DIFERIDA

A las pacientes en estadios II-III tratadas con mastectomía y que precisen RT adyuvante

A las pacientes en estadío I y II a las que se haya realizado mastectomía y no se haya practicado la reconstrucción inmediata.

OPCIONES

- La reconstrucción inmediata se ofrecerá siempre que sea posible a las pacientes que no vayan a precisar RT adyuvante
- Reconstrucción diferida se puede realizar una vez realizado el tratamiento complementario una vez finalizadas las toxicidades agudas.

El tipo de reconstrucción se valorará de forma individualizada en función de las características de cada paciente.

Valoración por el Servicio de Cirugía Plástica y explicación de las diferentes técnicas a la paciente.

Se realizará envío para estudio A.P. de todos los tejidos resecados al realizar todas y cada una de las intervenciones que se necesiten para la reconstrucción secundaria o para retoques de la primaria. También se hará estudio histológico de los tejidos obtenidos en la mama contralateral cuando se lleve a cabo mamoplastia para simetría después de la reconstrucción

El seguimiento se hará dentro del seguimiento de la unidad de mama. Ante la aparición de lesiones en la zona se realizará RMN para diagnóstico y biopsia de lesiones sospechosas.



PREVENCIÓN DEL LINFEDEMA Y MEDIDAS REHABILITADORAS

Con el uso de la técnica del ganglio centinela en los casos que no precisan linfadenectomía se ha disminuido la incidencia de la aparición de linfedema. Pero en los casos que lo precisan y sobre todo si se añade radioterapia sigue siendo un efecto secundario importante.

El linfedema postmastectomía constituye una de las complicaciones más severas que pueden acontecer tras el tratamiento del cáncer de mama, pudiendo ser causa no solo de agravamiento de las deformidades estéticas ya existentes, sino además de incapacidades funcionales o de nuevas complicaciones fundamentalmente de tipo infeccioso.

Existe una franca disminución de esta entidad clínica en relación con el evidente progreso experimentado en los tratamientos, estimándose la incidencia, en el momento actual, en torno al 20% (Petrek y Lerner 1.996).

Los factores de riesgo de desarrollar linfedema van a ser resultado tanto de los procedimientos quirúrgicos (linfadenectomía axilar) y terapias complementarias empleadas, como de las complicaciones, estadío del tumor y susceptibilidad individual del propio paciente.

El tratamiento de Rehabilitación actúa en dos etapas diferentes:

- Rehabilitación precoz o Prevención.
- Rehabilitación del Linfedema.

REHABILITACIÓN PRECOZ

INICIO: Óptimo en primeras 24 h. a 72 h. de la cirugía.

OBJETIVOS:

- Prevenir o corregir actitudes viciosas.
- Evitar retracciones cicatrales.
- Mantener o favorecer amplitudes articulares.
- Prevenir el Linfedema.

MEDIDAS DE REHABILITACIÓN

Tratamiento postural de extremidad superior homolateral a la intervención, en posición funcional y elevación.



Cinesiterapia bajo dos vertientes:

Respiratoria por medio de ejercicios abdómino-diafragmático

Específica, tanto de raquis cervical, cinturón troncoescapular como de extremidad superior. Será adaptada al estado cicatricial, sistemas de aspiración y/o patologías sobreañadidas.

Actividades de la vida diaria (AVD), iniciadas desde el comienzo en lo referente a aseo, comida etc...

Prevención, consiste en el apartado más importante. Engloba el aprendizaje de dos aspectos fundamentales:

- A) Normas de prevención del Linfedema en relación a actividades laborales, de alimentación, vestido, casa, cuidados personales, deportes, jardín y normas médicas (Anexo I).
- B) Autodrenaje de la extremidad y tronco en relación a dirección de la corriente linfática, existencia de cuadrantes y diferentes conexiones entre los mismos (Anexo II).

DURACIÓN: Adaptada al tiempo de hospitalización. Con seguimiento de por vida de forma domiciliaria.

CONTROLES: De forma ambulatoria. El primero en un plazo máximo de 15 días del alta hospitalaria y a ser posible coincidente con otro control de la Unidad Disciplinaria.

Si se objetiva:

Recuperación completa. Seguimiento de pautas en el domicilio y control mensual en caso de terapias complementarias de quimioterapia y/o radioterapia hasta su finalización. Posteriormente bimestrales hasta tercer año y bianuales posteriormente. Recuperación incompleta o existencia de complicaciones. Se establece el tratamiento rehabilitador bien en el domicilio o en el propio Servicio hasta la completa recuperación. Controles posteriores como en el punto A).

REHABILITACIÓN DEL LINFEDEMA

Si en algún control se aprecia la existencia de Linfedema, descartar previamente si guarda relación con el proceso neoplásico. Si la tiene, no será subsidiario de tratamiento rehabilitador. Si no la tiene se establece tratamiento consistente en:

- Medidas higiénico-dietéticas y de prevención (recordatorio anexos I y II)
- Cinesiterapia consistente en:
- Ejercicios activos de miembros superiores de gran amplitud y sin sobreesfuerzo, intercalados con fases de relajación por medio de ejercicios respiratorios. Podrán ir acompañados o no



de vendaje compresivo y realizados en posición de elevación o no. No deberán sobrepasar los 30 minutos de duración.

- Drenaje Linfático Manual o técnica de masaje con maniobras características, realizado por personal cualificado en Linfología, de una duración no inferior a 45 minutos.
- Medidas de contención- compresión: I. En primera fase mediante utilización de vendajes mult capas de baja capacidad de dilatación. II. En segunda fase o de mantenimiento por medio de brazaletes o guantes de contención confeccionados a medida.

DURACIÓN: En relación a la reducción del edema o a la disminución de la consistencia del mismo. En líneas generales de 15 a 20 sesiones (una sesión/día, 5 días semana, 1 h. 15` duración sesión). Los controles sucesivos serán como en el punto A).

La indicación de Tratamientos Farmacológicos o Sistemas de Presoterapia de tipo multicompartmental dependerá de la especificidad de cada caso.

En el primer apartado se utilizarán compuestos con actividad sobre el flujo linfático como las Benzopironas (Cumarina y Flavona y derivados). El empleo de diuréticos tendrá indicación en primeros estadíos del edema y siempre a dosis bajas y por períodos cortos de tiempo para evitar fenómenos de rebote.

En el segundo apartado su uso será siempre en combinación con Drenaje Linfático Manual y Medidas de contención-compresión.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Dado que muchas mujeres se diagnostican en una edad fértil pero tardía y a consecuencia de los tratamientos (sobre todo la quimioterapia) pueden entrar en menopausia precoz y además el tratamiento hormonal retrasa durante 5 años la opción de embarazos, con el fin de preservar los deseos de posibles embarazos futuros en esas pacientes, se remitirán a consulta para valorar las opciones posibles para preservar la fertilidad (recogida de ovocitos....) y las opciones de posibles gestaciones posteriores.

CONSEJO GENÉTICO

Los casos que cumplan criterios de cáncer de mama familiar serán informados y se les ofrecerá la posibilidad de acudir a la consulta de consejo genético para realizar los estudios de cáncer familiar.



TABLAS

TABLA 1. CATEGORÍAS BI-RADS SEGÚN LA ACR (Colegio Americano de Radiología) para las lesiones mamográficas según su probabilidad de ser malignas y recomendaciones subsiguientes.

CATEGORÍA	HALLAZGO	PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD (%)	RECOMENDACIÓN
0	Necesita exploraciones adicionales por imagen por ser la evaluación por MX incompleta	-	Estudios adicionales mediante compresión de la zona, magnificación de la imagen, proyecciones especiales o Ecografía.
1	Negativo	0	Intervalo de seguimiento normal
2	Benigno	0	Intervalo de seguimiento normal
3	Probablemente benigno	< 2	Acortar el intervalo de seguimiento.
4	Anomalía sospechosa	> 2-3	Considerar biopsia
5	Altamente sospechoso de malignidad	> 95	Se deberían tomar las medidas apropiadas
6	Malignidad histológicamente probada	100	Tratamiento adecuado



ANEXOS

ANEXO 1: ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA (a utilizar en tratamiento complementario o de inducción)

TAC Administración cada 21 días x 6

Docetaxel	75 mg/m ²	día 1
Adriamicina	50 mg/m ²	día 1
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	día 1

Fortecortin 8 mg v.o. desde la noche previa del Docetaxel cada 12 horas por cinco dosis.

G-CSF x 7 días o Pegilado en dosis única

TC Administración cada 21 d x 4

Docetaxel	75 mg/m ²	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	día 1

AC → Paclitaxel semanal

Adriamicina	60 mg/m ²	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	día 1

→ cada 21 días por cuatro ciclos

seguido de:

Paclitaxel	80 mg/m ²	día 1 semanal por 12 dosis
------------	----------------------	----------------------------

AC → Docetaxel

Adriamicina	60 mg/m ²	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m ²	día 1

→ cada 21 días por cuatro ciclos

seguido de:

Docetaxel	100 mg/m ²	día 1
-----------	-----------------------	-------

→ cada 21 d x 4 ciclos.



FEC → Paclitaxel semanal

Ciclofosfamida	600 mg/m2	día 1
Epirubicina	90 mg/m2	día 1
5-Fluorouracilo	600 mg/m2	día 1
→ cada 21 días por cuatro ciclos		
seguido de:		
Paclitaxel	80-100 mg/m2	día 1 semanal por 12 dosis

AC → Paclitaxel+ Trastuzumab

Adriamicina	60 mg/m2	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m2	día 1
→ cada 21 días por cuatro ciclos		
seguido de:		
Paclitaxel	80 mg/m2	día 1 semanal por 12 dosis
Trastuzumab	4 mg/kg la primera dosis seguido de 2 mg/kg las siguientes dosis semanales simultaneas con el Paclitaxel y luego 6mg/k cada 3 semanas hasta completar un año.	

CBDCA – Docetaxel – Trastuzumab Cada 21 días x 6

CBDCA	6 AUC	dia 1
Docetaxel	75 mg/m2	dia 1
Trastuzumab 8 mg/kg la primera dosis seguido de 6 mg/kg las siguientes dosis trsemanales simultaneas con la QT y luego 6mg/k cada 3 semanas hasta completar un año.		

AC → Docetaxel + Trastuzumab

Adriamicina	60 mg/m2	día 1
Ciclofosfamida	600 mg/m2	día 1
→ cada 21 días por cuatro ciclos		
seguido de:		
Docetaxel	100 mg/m2	día 1
→ cada 21 d x 4 ciclos.		
Trastuzumab	8 mg/kg la primera dosis seguido de 6 mg/kg las siguientes dosis trsemanales simultaneas con la QT y luego 6mg/k cada 3 semanas hasta completar un año.	



FEC

Administración cada 21 días x 6

Ciclofosfamida	600 mg/m ²	día 1
Epirubicina	90 mg/m ²	día 1
5-Fluorouracilo	600 mg/m ²	día 1

FAC

Administración cada 21 días

Ciclofosfamida	600 mg/m ²	día 1
Adriamicina	60 mg/m ²	día 1
5-Fluorouracilo	600 mg/m ²	día 1

CMF

Administración cada 28 días.

Ciclofosfamida	600 mg/m ²	días 1 y 8
Methotrexate	40 mg/m ²	días 1 y 8
5- Fluorouracilo	600 mg/m ²	días 1 y 8

Previo a cada administración realizar hemograma y administrar si Neutrófilos > 1 x 10 e3/uL y Plaquetas > 100 x 10e3 /uL. En el caso del Paclitaxel semanal administrar la dosis si N > 500 y Plaq > 75000

No se especifican otros esquemas de quimioterapia que se utilizan en tratamientos de 2^a línea de enfermedad diseminada.



BIBLIOGRAFÍA

EPIDEMIOLOGÍA

1. Jemal, A, Siegel, R, Ward, E, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006; 56:106.
2. Edwards, BK, Brown, ML, Wingo, PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1407.
3. La situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005.
4. El cáncer en el País Vasco. Incidencia , mortalidad, supervivencia y evolución temporal. Eusko Jaurlaritza. Osasun Kontsumo Saila. Vitoria-Gasteiz 2010.
5. Berry, DA, Cronin, KA, Plevritis, SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. N Engl J Med 2005; 353:1784.

MODELOS MOLECULARES

6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2000; 406:747-752.
7. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:10869–10874.
8. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. Clin Cancer Res 2008; 14:1368–1376.

TNM

9. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20(17):3628-3636.
10. Singletary SE, Greene FL, Sabin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. Cancer. 2003;98(12):2740-2741.
11. AJCC: Breast. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347-76



ANATOMÍA PATOLÓGICA

12. Winchester DP, Cox JD, et al. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin. 1998;48:83-107.
13. Rosen PP, Oberman HA. Tumors of the mammary gland. In: Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series. Fascicle 7. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology; 1993.
14. Histological typing of breast tumours. In: International Classification of Tumours. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981.
15. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast carcinoma: a study of 1049 cases of which 359 have been followed for 15 years. Br J Cancer. 1957;11:359-377.
16. Elston CW, Ellis JO. Pathological prognostic factors in breast cancer: experience from a long study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19:403-410.
17. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists consensus statement, 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:966-978.
18. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. Cancer. 1991;68:2142-2149.
19. Schwartz GF, Lagios MD, Carter D, et al. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. Cancer. 1997;80:1798-1802.
20. Holland R, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, et al. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet. 1990;335:519-522.
21. Winchester DP, Strom EA, et al. Standards for diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. CA Cancer J Clin. 1998;48:108-128.
22. Connolly JL, Boyages J, Nixon AJ, et al. Predictors of breast recurrence after conservative surgery and radiation therapy for invasive breast cancer. Mod Pathol. 1998;11:134-139.
23. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. Cancer. 1996;78:1921-1928.
24. Lee A, DeLellis R, Silverman M, Heatley GJ, Wolfe H. Prognostic significance of peritumoral lymphatic and blood-vessel invasion in node-negative carcinoma of the breast. J Clin Oncol. 1990;8:1457-1465.
25. Pinder S, Ellis IO, O'Rourke S, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large series with long-term followup. Histopathology. 1994;24:41-47.
26. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition. Int J Cancer. 1995;62:382-385.



27. Smitt MC, Nowels KW, Zdeblick MJ, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer*. 1995;76:259-267.
28. Stomper PC, Connolly JL. Mammographic features predicting an extensive intraductal component in early stage infiltrating ductal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 1992;158:269-272.
29. Leitner S, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RVP. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M). *Cancer*. 1995;76:2266-2274.
30. Singletary SE, Greene FL, Sabin LH. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Cancer*. 2003;90:2740-2741.
31. Wittekind C, Greene FL, Henson DE, Hutter RVP, Sabin LH, eds. TNM Supplement. A Commentary on Uniform Use. 3rd ed. New York: Wiley-Liss; 2003.
32. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002:223-240.
33. Sabin LH, Wittekind C, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2002:131-141.
34. Allred DC, Harvey HM, Berardo MD, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998;11:155-168.
35. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Immediate management of mammographically detected breast lesions. *Hum Pathol*. 1993;24:689-690.
36. Baak JPA. Mitosis counting in tumors. *Hum Pathol*. 1990;21:683-685.
37. Bellamy COC, McDonald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ. Noninvasive ductal carcinoma of breast: the relevance of histologic categorization. *Hum Pathol*. 1993;24:16-23.
38. Clark GM, Mathieu MC, Owens MA, et al. Prognostic significance of S-phase fraction in good-risk, node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1992;10:428-432.
39. Connolly JL, Schnitt SJ. Evaluation of breast biopsy specimens in patients considered for treatment by conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Pathol Annu*. 1988;23(pt 1):1-23.
40. Contesso G, Mouriesse H, Friedman S, Genin J, Sarrazin D, Rouesse J. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients uniformly treated at the Institute Gustave-Roussy. *J Clin Oncol*. 1987;5:1378-1386.
41. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, Sommers SC. The pathology of invasive breast cancer: a syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol No. 4). *Cancer*. 1975;36:1-78.
42. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Roses MR. Duct carcinoma in situ; Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer*. 1982;50:1309-1314.



43. Lennington WJ, Jensen RA, Dalton LW, Page DL. Ductal carcinoma in situ of breast: heterogeneity of individual lesions. *Cancer*. 1994;73:118-124.
44. Miller WR. Prognostic factors in breast cancer. *Br J Cancer*. 1992;66:775-776.
45. Page DL, Jensen RA, Simpson JF. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Br Cancer Res Treat*. 1998;51:195-208.
46. Page DL. Prognosis and breast cancer: recognition of lethal and favorable prognostic types. *Am J Surg Pathol*. 1991;15:334-349.
47. Page DL, Anderson TJ, Sakamoto G. Infiltrating carcinoma: major histological types. In: Page DL, Anderson TJ, eds. *Diagnostic Histology of the Breast*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1987:193-235.
48. Rosen PP, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early stage breast carcinoma (T1N0M0-T1N1M0): assessment of 644 patients with median follow-up of 18 years. *Surg Clin North Am*. 1990;70:937-962.
49. Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens: a clinically oriented approach. *Am J Clin Pathol*. 1992;98:125-137.
50. Schnitt SJ, Wang HH. Histologic sampling of grossly benign breast biopsies: how much is enough? *Am J Surg Pathol*. 1989;13:505-512.
51. Silvestrini R. Proliferation markers in breast cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A:1501-1502.
52. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, Scanzi F, Ferrari M, Lampertico P. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer*. 1993;71:3926-3931.
53. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology: Recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J Clin Pathol* 2001;115:799-801.
54. Cserni G, Amendoeira I, Apostolakis N, et al. Discrepancies in current practice of pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Cancer Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004;57:695-701.
55. Farshid G, Pradhan M, Kollias J, Gill PG. Computer simulations of lymph node metastasis for optimizing the pathologic examination of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2527-37.
56. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver DL, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.
57. Hansen NM, Grube BJ, Te W, et al. Clinical significance of axillary micrometastases in breast cancer: how small is too small? [Abstract 91]. *Proc ASCO* 2001;20:249.
58. Kuehn T, Bembenek A, Decaer T, et al. A concept for the clinical implementation of sentinel node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005;103:451-61.



59. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
60. Van Zee KJ, Manase DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1140-1151.
61. Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastasis in axillary sentinel lymph nodes for pacientes with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1378-84.
62. Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Mazzarol G. Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in pacientes with early-stage breast carcinoma: current and resolving controversies on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Virchows Arch* 2006;448:241-247.
63. Weaver DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma. Which micrometastases are clinically significant? *Am J Surg Pathol* 2003;27:842-45.
64. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, et al. Pathologic analysis of sentinel and non-sentinel lymph nodes in breast carcinomas: a multicenter study. *Cancer* 2000;88:1099-107.
65. Weaver DL, Krag DN, Manna EA, et al. Comparison of occult micrometastasis detection in breast cancer sentinel lymph nodes using manual cytokeratin immunohistochemistry and image analysis [Abstract 221]. *Mod Pathol* 2002;15:55A-56A.
66. Bernet L et al. Diagnosis of the sentinel lymph node in breast cancer: a reproducible molecular method: a multicentric Spanish study. *Histopathology*. 2011 May;58(6):863-9.
67. 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* 25:1. 2007
68. Ogston K, Miller I, Payne S et al. A new histological grading system to assess response of Breast cancers to primary chemotherapy. prognostic significance and survival. *The Breast* 12, 320-327.
69. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer . *JCO*, 2010; 28(16): 2784-2795

DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

70. Barlow, WE, Lehman, CD, Zheng, Y, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1151.
71. Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Atlas. 4th Edition. American College of Radiology, Reston, VA, 2003.



72. Kerlikowske, K, Smith-Bindman, R, Abraham, LA, et al. Breast cancer yield for screening mammographic examinations with recommendation for short-interval follow-up. *Radiology* 2005; 234:684.
73. Coombs, NJ, Boyages, J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter?. *J Clin Oncol* 2005; 23:7497.
74. Flobbe, K, Bosch, AM, Kessels, AG, et al. The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med* 2003; 163:1194.
75. Berg, WA, Gutierrez, L, NessAiver, MS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004; 233:830.
76. Tillman, GF, Orel, SG, Schnall, MD, et al. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20:3413.
77. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19:159-169; discussion 170, 173-154, 177.
78. Esserman L. Integration of imaging in the management of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:1601-1602.
79. Hall, FM, Storella, JM, Silverstone, DZ, Wyshak, G. Nonpalpable breast lesions: recommendations for biopsy based on suspicion of carcinoma at mammography. *Radiology* 1988; 167:353.
80. Myers, RE, Johnston, M, Pritchard, K, et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001; 164:1439.
81. Samant, R, Ganguly, P. Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch Surg* 1999; 134:551.
82. Gerber, B, Seitz, E, Muller, H, et al. Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82:29.
83. Hamaoka, T, Madewell, JE, Podoloff, DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2942.
84. Crump, M, Goss, PE, Prince, M, Girouard, C. Outcome of extensive evaluation before adjuvant therapy in women with breast cancer and 10 or more positive axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14:66.
85. Isasi, CR, Moadel, RM, Blaufox, MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90:105.
86. Weir, L, Worsley, D, Bernstein, V. The value of FDG positron emission tomography in the management of patients with breast cancer. *Breast J* 2005; 11:204.
87. Harris I et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *JCO* 2007; 25 (33): 5287-5312.



88. Fraser Symmans W et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. JCO Oct 1, 2007;4414-4422

PREVENCIÓN

89. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90(18):1371-1388.
90. 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.
91. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006;295:2727-2741.

NEOPLASIAS *IN SITU*

92. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol. 1998;16(2):441-452.
93. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breastconserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. Lancet. 2000;355(9203):528-533.
94. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol. 2006;24:3381-3387.
95. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer. 1996;77(11):2267-2274.
96. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. N Engl J Med. 1999;340(19):1455-1461.
97. Bradley SJ, Weaver DW, Bouwman DL. Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer. A meta-analysis of outcome. Am Surg. 1990;56:428-432.
98. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. J Natl Compr Canc Netw. 2003;1:207-212.



99. Cody III HS, Van Zee KJ. Point: Sentinel lymph node biopsy is indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:199-206.
100. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9169):1993-2000.
101. 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 [meeting abstract]. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;76(suppl 1):Abstract 30.
102. Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, et al. Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5534-5541.

CIRUGÍA

103. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* May 1996;14(5):1558-1564.
104. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med.* Nov 30 1995;333(22):1444-1455.
105. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* Oct 17 2002;347(16):1233-1241.
106. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-1232.
107. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25 year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:719-725.
108. Komoike Y, Akiyama F, Iino Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer.* 2006;106:35-41.
109. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breastconserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Jul4; [Epub ahead of print].



GANGLIO CENTINELA

110. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2005.
111. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Breast J.* 1999;5(5):288-295.
112. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(9 Suppl):67S-70S.
113. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339(14):941-946.
114. 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(6):546-553.
115. 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(3):252-259.
116. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
117. Julian, TB, Krag, D, Brown, A, et al. Preliminary technical results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer patients (abstract). Presented at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 9, 2004 (abstract 14).
118. Ira J Bleiweiss Sentinel lymph nodes in breast cancer after 10 years: rethinking basic principles. *Lancet Oncol* 2006; 7: 686–92 .
119. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927.
120. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:569.

RADIOTERAPIA LOCORREGIONAL

121. Wazer DE, Arthur DW. Breast: Stage Tis, in Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th edition. Perez CA and Brady LW. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia 2004. Pp:1315-30.



122. Perez CA, Taylor ME, Bradley J, Mansur D and Sanchez-Aragon MM. Breast: Stage T1 and T2 Tumors, in Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th edition. Perez CA and Brady LW. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia 2004. Pp:1331-1501.
123. Taylor ME, Perez Ca, Mortimer JE, Levitt SH, Ieumwananonthachaiand Wahab SH. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) and Recurrent Tumors, in Principles and Practice of Radiation Oncology, 4th edition. Perez CA and Brady LW. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia 2004. Pp:1502-53.
124. Veronesi U, Salvadori B, Luigi A et al: Conservative Treatment of Early Breast Cancer. Long-Term Results of 1232 cases treated with Quadrantectomy, Axillary dissection and Radiotherapy. Ann Surg 211: 250-9, 1990.
125. Fisher B, Dignam J, Wolmark N et al: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 16: 441-52, 1998.
126. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2005; 366:2087-2106.
127. Jatoi I, Proschman MA: Randomized trials of breast-conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. Am J Clin Oncol. 2005 Jun;28(3):289-94.
128. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). The Lancet, Volume 366, Issue 9503, 17 December 2005-6 January 2006, Pages 2087-2106.
129. Rouesse J, de la Lande B, Bertheault-Cvitkovic F, Serin D, Graic Y, Combe M, Leduc B, Lucas V, Demange L, Nguyen TD, Castera D, Krzisch C, Villet R, Mouret-Fourme E, Garbay JR, Nogues C: A phase III randomized trial comparing adjuvant concomitant chemoradiotherapy versus standard adjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in operable node-positive breast cancer: final results. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Mar 15;64(4):1072-80.
130. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, Jensen AR, Overgaard J: Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. J Clin Oncol. 2006 May 20;24(15):2268-75.
131. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG: Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001 Mar 1;19(5):1539-69.
132. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Weir L, Gelmon K, Le N, Durand R, Coldman AJ, Manji M: Locoregional Radiation Therapy in Patients With High-Risk Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy:



20-Year Results of the British Columbia Randomized Trial. Journal of the National Cancer Institute. 97(2):116-126, January 2005.

TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE - GENERALIDADES

133. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(4):980-991.
134. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol.* Apr 20 2005;23(12):2716-2725.
135. Loprinzi CL, Ravdin PM. Decision-making for patients with early breast cancer: individualized decisions for and by patients and their physicians. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:189-198
136. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;365:1687-1717.
137. Goldhirsch A, Coates AS., Gelber R.D. et al. First-select the target: better choice of adjuvant treatments for breast cancer patients. *Annals of Oncology* 17:1772-1776, 2006.
138. Goldhirsch, A, 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* (2009) 20 (8): 1319-1329.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

139. Colleoni, M, Gelber, S, Goldhirsch, A, et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006; 24:1332.
140. Pritchard, K. Endocrinology and hormone therapy in breast cancer: endocrine therapy in premenopausal women. *Breast Cancer Res* 2005; 7:70.
141. Hutchins, LF, Green, SJ, Ravdin, PM, et al. Randomized, controlled trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil with and without tamoxifen for high-risk, node-negative breast cancer: treatment results of Intergroup Protocol INT-0102. *J Clin Oncol* 2005; 23:8313.
142. Dellapasqua, S, Colleoni, M, Gelber, RD, Goldhirsch, A. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:1736.
143. Davidson, NE, O'Neill, AM, Vukov, AM, et al. Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23:5973.



144. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711-1723.
145. Griggs J et al. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *JCO* Oct 10, 2011;3939-3942
146. Albain K, Green S, Ravdin P, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002;21(Abstract 143):37a.
147. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2131-2139.
148. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*. 2005;365:60-62.
149. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-2757.
150. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:5138-5147.
151. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*. 2005;366:455-462.
152. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1081-1092.
153. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-70.
154. 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.
155. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of Letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1262-1271.
156. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*. 2006;24:2444-2447.
157. Bernstein L et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline:



Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. JCO 2010; 28; 3784-3796.

158. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al.. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2003;21:4042-4057.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

159. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol. 2001;19:931-942.
160. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifennonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol. 1990;8:1483-1496.
161. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, et al. Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. J Clin Oncol. 1997;15:1858-1869.
162. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer. J Clin Oncol. 2003;21:976-983.
163. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. JAMA. 1995;273:542-547.
164. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. J Clin Oncol. 2005;23:3686-3696.
165. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003;21:1431-1439.
166. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VH, et al.. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. J Clin Oncol. 2005;23:5166-5170.
167. French Adjvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicina regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year



- follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol. 2001;19:602-611.
168. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2001;19:3103-3110.
169. Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Five years analysis of the PACS 01 trial: 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel (D) for the adjuvant treatment of node positive breast cancer [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2004;Abstract 27.
170. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005;352:2302-2313.
171. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Phase III study of doxorubicin-cyclophosphamide followed by paclitaxel or Docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node negative breast cancer [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005;Abstract 48.
172. Berry D, Cirrincione C, Henderson IC, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with nodepositive breast cancer. JAMA. 2006;295:1658-1667.
173. Albain K, Barlow W, O'Malley F, et al. Concurrent (CAFT) versus sequential (CAF-T) chemohormonal therapy (cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, tamoxifen) versus T alone for postmenopausal node positive estrogen (ER) and/or progesterone (PgR) receptor-positive breast cancer: mature outcomes and new biologic correlates on phase III Intergroup trial 0100 [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2004;Abstract LBA37.
174. Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node negative breast cancer. N Engl J Med 2004;351:2817-2826.
175. Dowsett M, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC Study. J Clin Oncol 2010;28:1829-1834.
176. Albain K, et al. . Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. Lancet Oncol
177. Paik S, 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.
178. 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.



179. 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.
180. Martín M, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2200-10.
181. Eiermann W, et al. Phase III Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide With Concomitant Versus Sequential Docetaxel As Adjuvant Treatment in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Normal, Node-Positive Breast Cancer: BCIRG-005 Trial. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 10;29(29):3877-84

TRASTUZUMAB ADYUVANTE

182. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-1684.
183. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.
184. Smith I, Procter M, Gelber R, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
185. Slamon D, Eiermann W, Robert NJ, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by Docetaxel (AC->T) with doxorubicin and Cyclophosphamide followed by Docetaxel and trastuzumab (AC->TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005;Abstract 1.
186. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T , et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2neu positive early breast cancer patients. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 2006;Abstract 52.
187. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:809-820.
188. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without Trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2005;23:7811-7819.
189. Perez EA, Suman VJ, Davidson N, Martino S, Kaufman P. NCCTG N9831, May 2005 Update. Paper presented at: 2005 ASCO Annual Meeting, 2005.



190. Slamon D et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

191. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2672-2685.
192. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006;24:2019-2027.
193. Ellis P, Smith I, Ashley S, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 107-14.
194. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 460-69.
195. Ring AE, Smith IE, Ashley S, et al. Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 2012-17.
196. Colleoni M, Viale G, Zahrieh D, et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6622-28.
197. Guarneri V, Broglio K, Kau SW, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1037-44.
198. Cocquyt VF, Blondeel PN, Depypere HT, et al. Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 361-67.
199. Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A, et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 2004; 40: 342-51.
200. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A, Sneige N, et al. Invasive lobular carcinoma classic type: response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 41-48.
201. Vincent-Salomon A, Pierga J-Y, Gautier C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive lobular carcinomas of the breast: a poorer response rate but not a worse prognosis than invasive ductal carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (suppl 1): 5071 (abstr).
202. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102.



203. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 188–94.
204. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4165–74.
205. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24: 2019–27.
206. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5983–92.
207. von Minckwitz G, Blohmer JU, Loehr A, et al. Comparison of Docetaxel /doxorubicin / cyclophosphamide (TAC) versus vinorelbine/capecitabine (NX) in patients non-responding to 2 cycles of neoadjuvant TAC chemotherapy: first results of the phase III GEPARTRIO study by the German Breast Group. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (suppl 1): S19.
208. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676–85.
209. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK, et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five year update of the Aberdeen trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (suppl 1): S9.
210. 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(16):3676-3685.
211. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.

HORMONOTERAPIA NEOADYUVANTE

212. Semiglazov V, Semiglazov VV, Ivanov VG, et al. Anastrozole (A) vs tamoxifen (T) vs combination (A+T) as neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients (Abstr #3538). Paper presented at: Proc Am Soc Clin Oncol, 2003.
213. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol*. Aug 1 2005;23(22):5108-5116.



214. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* Sep 15 2001;19(18):3808-3816.
215. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24:1940.
216. Krainick-Strobel UE, Lichtenegger W, Wallwiener D, et al. Neoadjuvant letrozole in postmenopausal estrogen and/or progesterone receptor positive breast cancer: a phase IIb/III trial to investigate optimal duration of preoperative endocrine therapy. *BMC Cancer* 2008; 8:62.
217. Iwata H. Neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with hormone receptor-positive early breast cancer: a new concept. *Breast Cancer.* 2011 Apr;18(2):92-7

ENFERMEDAD METASTÁSICA

218. Gennari, A, Conte, P, Rosso, R, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period. *Cancer* 2005; 104:1742.
219. Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist.* 2003;8(6):514-20.
220. Piccart MJ, Cardoso F, Colozza M, et al. Cancer Achievements in Systemic Therapies in the Pregenomic Era in Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist* 2007;12:253-270.
221. S. Beslija, J. Bonneterre, H. Burstein, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 18: 215–225, 2007
222. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and lutenizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a metaanalysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:343-353.
223. Buzdar A, Douma J, Davidson N, et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol.* 2001;19:3357-3366.
224. Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer.* 1998;83:1142-1152.
225. Bonneterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol.* 2000;18:3748-3757.



226. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:2596-2606.
227. Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18:3758-3767.
228. Vergote I, Bonneterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer.* 2000;36 (suppl 4):S84-85.
229. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) - A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2004;22:14S (July 15 suppl). Abstract 515.
230. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:3386-3395.
231. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002;20:3396-3403.
232. Robertson JF, Osborne CK, Howell A, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer.* 2003;98:229-238.
233. Howell A, Robertson J, Abram P, et al. Comparison of Fulvestrant Versus Tamoxifen for the Treatment of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women Previously Untreated With Endocrine Therapy: A Multinational, Double-Blind, Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22:1605-1613.
234. Ingle J, Suman V, Rowland KM, et al. Fulvestrant in Women With Advanced Breast Cancer After Progression on Prior Aromatase Inhibitor Therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. *J Clin Oncol.* 2006;24:1052-1056.
235. Gradishar W, Chia S, Piccart M, on behalf of the EFECT writing committee Fulvestrant versus exemestane following prior non-steroidal aromatase inhibitor therapy: first results from EFECT, a randomized, phase III trial in postmenopausal women with advanced breast cancer. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 2006;Abstract 12.
236. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD003372.
237. 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: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003; 21:588-592.



238. Hayes DF. Chemotherapy for metastatic breast cancer-I. UpToDate version 15.1. March 2007.
239. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracyclinepretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol.* 2002;20:2812-2823..
240. Albain K, Nag S, Calderillo-Ruiz J, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer. (MBC): First report of overall survival [meeting abstract]. *J Clin Oncol.* 2004;22:14s(July 15 suppl). Abstract 510.
241. Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med.* 1991;325 1342-1348.
242. Falkson G, Gelman R, Pandya K, et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol.* 1998;16:1669-1676.
243. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2639-2648.
244. 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(11):783-792.
245. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):719-726.
246. Mackey JR, Kaufman B, Clemens M, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Br Cancer Res Treat,* 2066;100 (supl , San Antonio Breast Cancer Symposium); p 58. abs 3
247. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). [meeting abstract]. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-11, 2005;Abstract 3.
248. Miller, KD, Chap, LI, Holmes, FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:792.
249. 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.
250. Alvarez López I, et al; SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2010 Nov;12(11):719-23.



METÁSTASIS ÓSEAS

251. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:2552-2559.
252. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:2038-2044.
253. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1999;17:846-854.
254. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. *Cancer.* 2001;91:1191-1200.
255. Theriault RL. The role of bisphosphonates in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:232-241.
256. Rosen LS, Gordon DH, Dugan Jr. W, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer.* 2004;100:36-43.
257. Catherine H. Van Poznak American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer . *JCO* 2011, 29: 1221-1227

SEGUIMIENTO

258. 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.
259. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol.* 1999;17:1080-1082.
260. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. *J Clin Oncol* 24, 2006 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8575
261. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA.* 1994;271:1587-1592.



262. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19:1865-1878.
263. Burstein, HJ, Winer, EP. Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 343:1086.
264. Emens, LA, Davidson, NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:338.
265. Rojas, MP, Telaro, E, Russo, A, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001768.
266. Grunfeld, E, Dhesy-Thind, S, Levine, M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 2005; 172:1319.
267. Grunfeld, E, Noorani, H, McGahan, L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *Breast* 2002; 11:228.
268. Abner, AL, Recht, A, Eberlein, T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:44..

CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

269. Loibl, S, von Minckwitz, G, Gwyn, K, et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. *Cancer* 2006; 106:237.
270. Theriault R and Hahn K. Management of Breast Cancer in Pregnancy. *Current Oncology Reports* 2007, 9:17-21.
271. Kuerer, HM, Cunningham, JD, Bleiweiss, IJ, et al. Conservative surgery for breast carcinoma associated with pregnancy. *Breast J* 1998; 4:171.
272. Gentilini, O, Cremonesi, M, Trifiro, G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:1348.
273. Greskovich, JF Jr, Macklis, RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27:633.
274. Kal, HB, Struikmans, H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol* 2005; 6:328.
275. Williams, SF, Schilsky, RL. Antineoplastic drugs administered during pregnancy. *Semin Oncol* 2000; 27:618.
276. Cardonick, E, Iacobucci, A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5:283.
277. Ring, AE, Smith, IE, Jones, A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five london teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005; 23:4192.



278. Waterston, AM, Graham, J. Effect of adjuvant trastuzumab on pregnancy. *J Clin Oncol* 2006; 24:321.

PAGET Y TUMOR PHYLLODES

279. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5:153-160.
280. Anderson BO, Lawton TJ, Lehman CD, Moe RE. Phyllodes Tumors. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
281. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1989;63:2532-2536.

CONSEJO GENÉTICO Y FERTILIDAD

282. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Risks and Challenges 10–12 September 2009: Bari, Italy. *Ann Onc* 2011; 22 suppl 1 .
283. Letourneau j et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2011 Sep 1. doi: 10.1002/cncr.26459.
284. Hartmann S, Reimer T, Gerber B. Management of early invasive breast cancer in very young women (<35 years). *Clin Breast Cancer*. 2011 Aug;11(4):196-203

GUÍAS CLÍNICAS

285. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf version 2.2011
286. Aebi S et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2011) 22 (suppl 6): vi12-vi24.
287. Alvarez López I, et al; SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2010 Nov;12(11):719-23.
288. F. Cardoso et al and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2011) 22(suppl 6): vi25-vi30

**ENLACES DE INTERES**

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	www.nccn.org
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica	www.seom.org
SEOR - Sociedad Española de Oncología Radioterápica	www.seor.es
SEGO - Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia	www.sego.es
SEAP Sociedad Española de Anatomía Patológica	www.seap.es
GEICAM - Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama	www.geicam.org
American Society of Clinical Oncology - ASCO	www.asco.org
ESMO - European Society for Medical Oncology	www.esmo.org/
ESTRO - European Society for Radiotherapy & Oncology	www.estro.org
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	www.nice.org.uk
CAP - College of American Pathologists	www.cap.org